



FACULDADE DE VETERINÁRIA
DEPARTAMENTO DE SANIDADE E SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE LICENCIATURA EM MEDICINA VETERINÁRIA
Trabalho de Culminação de Estudos

Aspectos clínico-patológicos e terapêuticos de melanoma maligno e carcinoma de células escamosas orais diagnosticados em cães



Autora: Inácia Telma Quembo

Supervisor: Prof. Doutor Cláudio João Mourão Laisse

Co-Supervisora: Doutora Joyce de Paula Leão Antunes

Maputo, Fevereiro de 2025

Declaração de honra

Eu, Inácia Telma Quembo, declaro por minha honra que o presente Trabalho de Culminação de Estudos cujo tema “**Aspectos clínico-patológicos e terapêuticos de melanoma maligno e carcinoma de células escamosas orais diagnosticados em cães**” é fruto do meu empenho, dedicação, participação no seguimento de todas as fases do estudo, e foi elaborado com base na literatura e metodologia nele descritas, e em nenhuma circunstância foi usado para outro propósito que não seja para a obtenção do grau de Licenciatura em Medicina Veterinária.

Maputo, Fevereiro de 2024

Inácia Telma Quembo

Dedicatória

À minha mãe, Maria Saize Quembo

Ao meu bispo, Munhathi Ndlovu (*em memória*)

Ao meu esposo, Luís Miambo

Ao meu filho Wesley Miambo

Aos meus irmãos, Olga Goba e Marcos Goba

À minha avó, Mafalda Mbule (*em memória*)

Aos meus supervisores, Prof. Doutor Cláudio Laisse e Doutora Joyce Antunes

E a mim.

Agradecimentos

À Deus pela vida e saúde, por me guiar ainda que não merecido em pastos verdes, por me amar incondicionalmente, a ponto de entregar o seu único filho para que por mim perecesse na cruz do calvário.

À minha mãe, por ter me gerado, por ser pai e mãe para mim, pela educação, por não ter permitido que o essencial faltasse na minha vida e por até hoje interceder por mim tanto em orações como em outros assuntos pessoais. Ao meu saudoso bispo por ter sido em vida, a figura paterna que não tive, por sempre me aconselhar a nunca desistir e acima de tudo por sempre me incentivar a esperar em Deus e que Ele sempre será a resposta das minhas petições.

Ao meu esposo por sempre me apoiar e confortar o meu coração. Ao meu filho, por ser minha fonte de motivação, alegria dos meus olhos, e por ser a parte mais linda de mim

Aos meus supervisores, o Prof. Doutor Cláudio Laisse, pela disponibilidade, orientação durante a formação e em especial no desenvolvimento deste trabalho. À Doutora Joyce Antunes por me abrir as portas na CoopVet e me permitir desenvolver este tema.

A toda equipa da CoopVet, em particular, ao Doutor Pedro Antunes, Lic. Arneta Buene, Lic. Edsonia Nando, Tito da Silva, Neusa Come, Ercília Come, Stélio Come, Ana Buene, Neusa Brito. Aos técnicos da Secção de Anatomia Patológica, Eng. Leonardo Ngoca e Sr. Sércio Huo, pela simpatia, hospitalidade, companheirismo, amizade, cooperação e paciência demonstrados e, por todo o conhecimento teórico-prático transmitido.

Aos meus colegas da FAVET, especialmente Paulo Massingue, Valério Cumbane, Linda Chirrinze, Edsónia Nando, Filipe Marrocane, Hilário Matiquite, Arnaldo Quissimuço, pela companhia e partilha dos momentos alegres e tristes e, por tornar os 5 anos de formação, memoráveis.

A todos os professores que tive o prazer de conhecer e poder absorver um pouco dos seus conhecimentos.

Aos meus irmãos, Olga Goba e Marcos Goba por todo apoio e a minha amiga Alfreda Muhandule.

A todos que directa ou indirectamente, contribuíram na minha formação académica e em especial para a realização do presente trabalho, o meu

Muito obrigado!

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

| | | | |
|--------------|---|---------------|-------------------------------|
| AAC | Ameloblastoma Acantomatoso Canino | Mg | Miligrama |
| ADN | Ácido desoxirribonucleico | MI | Mililitro |
| ALT | Alanina aminotransferase | MM | Melanoma Maligno |
| AST | Aspartato aminotransferase | OMS | Organização Mundial da Saúde |
| B.i.d | Duas vezes ao dia | OS | Osteossarcoma |
| b/min | Batimentos por minuto | PO | Por Via Oral |
| CCDV | Clínica de Cirurgia e Diagnóstico Veterinário | P/min | Pulsações por minuto |
| CCE | Carcinoma de Células Escamosas | Rmp | Respirações por minuto |
| CHCM | Concentração da Hemoglobina Corpuscular Media | SAP | Secção de Anatomia Patológica |
| Cm | Centímetros | S | Segundos Uma vez ao dia |
| EDTA | Ácido Etileno Diamino Tetra-Acético | SRD | Sem raça definida |
| et al | E colaboradores | S.i.d. | Uma vez ao dia |
| FA | Fosfatase Alcalina | TRC | Tempo de Reenchimento Capilar |
| FAVET | Faculdade de Veterinária | UEM | Universidade Eduardo Mondlane |
| Fig | Figura | VCM | Volume Corpuscular Médio |
| FOP | Fibroma Odontogénico Periférico | % | Porcentagem |
| FS | Fibrossarcoma | °C | Graus Celsius |
| G | Gramas | ↑ | Aumento |
| g/L | Gramas por litro | ↓ | Diminuição |
| HCM | Hemoglobina Corpuscular Média | | |
| IL | Interleucina | | |
| IFN-Y | Interferão Gama | | |
| IHQ | Imunohistoquímica | | |
| IM | Intramuscular | | |
| IV | Intravenoso | | |
| KG | Quilogramas | | |
| Ltd | Limitada | | |

Lista de tabela

| | |
|--|----|
| Tabela 1: Métodos imagiológicos e moleculares utilizados no diagnóstico de neoplasias orais..... | 12 |
| Tabela 2: Classificação TNM para tumores orais em animais domésticos..... | 13 |
| Tabela 3: Estadiamento de neoplasias da cavidade oral | 14 |
| Tabela 4: Prognóstico de diferentes tipos de neoplasias orais..... | 18 |
| Tabela 5: Dados de identificação dos pacientes e as respectivas queixas dos tutores..... | 27 |
| Tabela 6: Resultados dos parâmetros fisiológicos obtidos no exame físico..... | 27 |
| Tabela 7: Resultados do exame hematológico dos pacientes..... | 29 |
| Tabela 8: Resultados do exame bioquímico dos pacientes. | 30 |
| Tabela 9: Descrição dos procedimentos pré-, trans- e pós-operatórios aplicados nos pacientes..... | 31 |
| Tabela 10: Diagnósticos definitivos estabelecidos nos pacientes. | 33 |

Lista de figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1: Neoplasias da cavidade oral em cães. A. Papilomas disseminados nos lábios e gengivas. B. Melanoma amelanótico na região anterolateral do palato duro com comprometimento dentário. Fonte: Sardá (2018)..... | 9 |
| Figura 2: Mandibuloectomia parcial (ressecção parcial da mandíbula – áreas a cinza). A. Mandibuloectomia rostral unilateral. B. Mandibuloectomia rostral bilateral. C. Mandibuloectomia central. D. Mandibuloectomia caudal. E. Mandibuloectomia unilateral total. F. Três quartos de mandibuloectomia. Fonte: Fossum <i>et al.</i> , 2014 | 15 |
| Figura 3: Maxilectomias parciais (ressecção parcial da maxila – áreas a cinza). A. Maxilectomia lateral. B. Maxilectomia rostral. C. Pré-maxilectomia (maxilectomia rostral bilateral). D. Maxilectomia central. E. Maxilectomia caudal. Fonte: Fossum <i>et al.</i> , 2014..... | 16 |
| Figura 4: Infraestrutura da CCDV Ltd. A. Acesso à recepção (seta preta) e ao consultório para cães (seta vermelha). B. Recepção. C. Parte interna do consultório para gatos. Fonte: Arquivo CCDV..... | 24 |
| Figura 5: P1. A. Massa tumoral enegrecida, na região maxilar entre o 1 e 2 pré-molar esquerdo, de aspecto multilobulado, superfície irregular (seta): Vista lateral. B. Massa tumoral na vista dorsal (seta). Fonte: Arquivo CCDV..... | 28 |
| Figura 6: P2. Neoformação rosada, com 2 cm de diâmetro, séssil, de superfície lisa, entre os incisivos mandibulares (seta). Fonte: Arquivo CCDV..... | 28 |
| Figura 7: A. P1 – Massa enegrecida com 4 cm x 2.5 cm B. P2 – Biópsia da mandíbula evidenciando um nódulo com dois incisivos Fonte: Arquivo CCDV. | 32 |
| Figura 8: A. Derme profunda com proliferação neoplásica não encapsulada de células fusiformes apoligonais (melanócitos), muita delas com pigmento enegrecido no citoplasma (melanina) (setas) H.E. 40X. B. Células neoplásicas com pigmento enegrecido no citoplasma (seta) e estroma fibrovascular (ef) – H.E. 40x..... | 32 |
| Figura 9: A. Hiperplasia do epitelial com formação de papilas que se projectam a submucosa– 1H.E. 10X. B. Trabéculas de células epiteliais neoplásicas na submucosa (setas pretas), circundadas por células inflamatórias – H.E.10x. | 33 |

Índice

| | |
|--|----|
| Resumo | 1 |
| 1. Introdução..... | 2 |
| 2. Objectivos..... | 4 |
| 2.1. Geral..... | 4 |
| 2.2. Específicos | 4 |
| 3. Revisão bibliográfica..... | 5 |
| 3.1. Anatomia e histologia da cavidade oral..... | 5 |
| 3.1.1. Anatomia | 5 |
| 3.1.2. Histologia..... | 6 |
| 4. Neoplasias da cavidade oral..... | 6 |
| 4.1. Definição..... | 6 |
| 4.2. Etiopatogenia..... | 6 |
| 4.3. Epidemiologia | 7 |
| 4.4. Classificação das neoplasias orais | 8 |
| 4.5. Sinais clínicos..... | 9 |
| 4.6. Diagnóstico..... | 10 |
| 4.6.1. Anamnese | 10 |
| 4.6.2. Exame físico | 10 |
| 4.6.3. Exames laboratoriais | 10 |
| 4.6.4. Avaliação morfológica..... | 11 |
| 4.7. Estadiamento clínico..... | 12 |
| 4.8. Diagnóstico diferencial..... | 14 |
| 4.9. Tratamento | 14 |
| 4.9.1. Cirurgia..... | 14 |
| 4.9.2. Radioterapia | 16 |
| 4.9.3. Crioterapia..... | 17 |
| 4.9.4. Quimioterapia | 17 |
| 4.10. Prognóstico | 17 |
| 4.11. Tempo de sobrevida..... | 18 |
| 4.12. Melanoma maligno | 18 |
| 4.12.1. Definição | 18 |
| 4.12.2. Etiologia | 18 |
| 4.12.3. Epidemiologia..... | 19 |
| 4.12.4. Aspectos clínicos dos melanomas..... | 19 |
| 4.12.5. Anatomopatologia dos melanomas | 20 |

| | | |
|---------|--|----|
| 4.13. | Carcinoma de células escamosas | 21 |
| 4.13.1. | Definição | 21 |
| 4.13.2. | Etiologia | 21 |
| 4.13.3. | Epidemiologia..... | 22 |
| 4.13.4. | Aspectos clínicos do carcinoma de células escamosas..... | 22 |
| 4.13.5. | Anatomopatologia do carcinoma de células escamosas | 23 |
| 5. | Casos clínicos: Aspectos clínico-patológicos e terapêuticos de melanoma maligno e carcinoma das células escamosas orais diagnosticados em cães | 24 |
| 5.1. | Materiais e métodos..... | 24 |
| 5.1.1. | Descrição do local de estudo e casos – estudos..... | 24 |
| 5.1.2. | Avaliação clínica | 25 |
| 5.1.3. | Tratamento | 25 |
| 5.1.4. | Exame histopatológico..... | 25 |
| 5.1.5. | Seguimento dos pacientes e avaliação do tempo de sobrevida | 26 |
| 5.1.6. | Estadiamento clínico..... | 26 |
| 5.1.7. | Avaliação do prognóstico..... | 26 |
| 5.2. | Resultados..... | 27 |
| 5.2.1. | Identificação e anamnese | 27 |
| 5.2.2. | Exame físico geral | 27 |
| 5.2.3. | Exame específico | 28 |
| 5.2.4. | Exames complementares | 29 |
| 5.2.5. | Exame radiográfico..... | 30 |
| 5.2.6. | Diagnóstico diferencial..... | 30 |
| 5.2.7. | Diagnóstico presuntivo..... | 31 |
| 5.2.8. | Tratamento | 31 |
| 5.2.9. | Achados macroscópicos das biópsias removidas cirurgicamente | 31 |
| 5.2.10. | Achados microscópicos..... | 32 |
| 5.2.11. | Diagnóstico definitivo | 33 |
| 6. | Discussão | 35 |
| 7. | Conclusão..... | 38 |
| 8. | Recomendações..... | 39 |
| 9. | Referências bibliográficas | 40 |
| 10. | Anexos..... | 49 |

Resumo

As neoplasias orais em cães correspondem a cerca de 5 a 7,2% das neoplasias que ocorrem nesta espécie. Entre as neoplasias que ocorrem na cavidade oral, o melanoma maligno é a neoplasia oral mais frequente, seguida do carcinoma de células escamosas. Ambas neoplasias são malignas e o tratamento de eleição é a cirurgia com ou sem associação da radioterapia e/ou quimioterapia. No caso do melanoma e carcinoma de células escamosas, a maxilectomia e mandibuloectomia são as principais terapias utilizadas. O presente trabalho teve como objectivo descrever os aspectos clínicos-patológicos e terapêuticos de melanoma maligno e carcinoma de células escamosas orais diagnosticados em cães. O estudo foi realizado na clínica de cirurgia e diagnóstico veterinário, onde foram selecionados dois pacientes com neoplasias orais. Ambos os pacientes eram machos e inteiros, o paciente 1 (P1) era da raça Golden retriever, 13 anos e 16 kgs. Apresentou halitose, sialorréia, inchaço facial e dificuldades de comer há uma semana. O Paciente 2 (P2): era da raça French bulldog, 6 anos e 15kgs, com queixa de inchaço facial. O exame hematológico do (P1) revelou anemia e linfopenia enquanto que o (P2) apresentou parâmetros normais. O exame bioquímico de ambos pacientes apresentou parâmetros normais. O (P1) não foi submetido ao exame radiográfico, enquanto que o (P2), não revelou lise óssea ao exame radiográfico. Ao exame específico, o (P1) apresentava ligeiro inchaço facial e dor à palpação na região da maxila, apresentando entre o 1º e 2º pré-molar superior esquerdo uma massa com 4 cm x 2.5 cm, enegrecida, aspecto multinodular, com superfície irregular, com áreas de necrose e ulceração superficial, e firme ao corte. O (P2): apresentava uma massa exofítica com 2 cm de diâmetro na região rostral da mandíbula, acometendo dois dentes incisivos, com superfície lisa, coloração rosada e consistência firme ao corte. O procedimento efectuado foi cirúrgico, com remoção de nódulo para (P1) e mandibuloectomia rostral unilateral para (P2), como tratamento único. As peças removidas cirurgicamente foram enviadas para a Secção de Anatomia Patológica da Faculdade de Veterinária (P1) e para a Universidade de Pretória (P2). O diagnóstico definitivo foi: (P1) melanoma maligno e (P2) carcinoma de células escamosas pobremente diferenciado de grau IV. O (P1) apresentava-se no estágio III, com prognóstico mau enquanto que o (P2) no estágio II e com prognóstico bom. O diagnóstico precoce, classificação e estadiamento clínico correctos são de grande importância para o estabelecimento de um prognóstico favorável de neoplasias orais.

Palavras-chave: cão, neoplasia oral, melanoma, carcinoma de células escamosas, mandibuloectomia.

1. Introdução

Neoplasia significa novo crescimento, ou seja, formação de um novo tecido constituído por células que têm origem em seu tecido normal (Vieira, 2016). Estas novas células resultam de alterações no ácido desoxirribonucleico (ADN) que desregulam a estrutura ou função genética e caracterizam-se por elevada proliferação celular, alteração da função e por não responder aos mecanismos de regulação celular (Adams *et al.*, 2010; Morris e Dobson 2002).

Existem muitos agentes que contribuem para a formação de tumores, seja associado a deficiências na replicação de ADN ou mesmo na reparação de erros que ocorrem nessa replicação (Cullen e Breen, 2017). Entre uma variedade de factores, encontram-se os genéticos, espontâneos e hereditários, químicos, físicos e biológicos (Cullen e Breen, 2017; Dobson e Morris, 2002).

O aumento da incidência das neoplasias na clínica dos animais de estimação, em particular em cães e gatos, é um problema cada vez mais comum. E este facto é devido ao aumento da esperança média de vida dos animais, em resultado de uma melhor nutrição, protocolos vacinais, investimentos em melhores técnicas de diagnóstico, melhor prevenção e terapêutica médica (Liptak e Withrow, 2013).

As neoplasias são a maior causa de morte ou de eutanásia em cães (Das, 2013). A cavidade oral representa o quarto lugar mais acometido por neoplasias, depois da pele, glândula mamária e tecido linfematopoiético. Geralmente, as neoplasias orais são notadas pelos tutores quando estão em estágio clínico avançado (Howard, 2002).

As neoplasias orais ocorrem frequentemente em cães, e representam 5 a 7,2% das neoplasias caninas e sem predisposição pelo sexo (Munday *et al.*, 2017; Sarowitz *et al.*, 2017; Liptak e Withrow, 2013). De acordo com Sarowitz *et al.* (2017), os animais de idade média de 9,9 anos, com a faixa etária de 6 a 12 anos, apresentam maior risco de desenvolver neoplasias da cavidade oral.

As neoplasias orais podem ter origem em qualquer um dos tecidos da cavidade oral, nomeadamente, o periodonto, mucosa bucal, língua, mandíbula, maxila, palato e tonsilas. Estas neoplasias podem ser agrupadas em: odontogénicas (dentárias) e não-odontogénicas (não-dentárias) (Munday *et al.*, 2017; Morris e Dobson, 2002).

As neoplasias orais malignas não-odontogénicas mais comuns são: melanoma maligno (MM), carcinoma das células escamosas (CCE), fibrossarcoma (FS) e osteossarcoma (OS). De acordo com o estudo retrospectivo sobre neoplasias malignas orais no cão, os tumores melanocíticos representam 30-40% dos casos, enquanto o CCE e FS representam 17-25% e 8-25% dos casos, respectivamente (Munday *et al.*, 2017). Outros tumores malignos que ocorrem na boca em cães são o sarcoma,

carcinoma intraósseo, hemangiossarcoma, linfoma, mastocitoma e tumor venéreo transmissível canino (Sarowitz *et al.*, 2017; Liptak e Withrow, 2013).

As neoplasias odontogénicas frequentes em cães são o fibroma odontogénico periférico (FOP), ameloblastoma acantomatoso canino (AAC) e papiloma. Entretanto, este grupo é menos comum quando comparado às neoplasias não-odontogénicas (Requincha, 2010). O FOP representa 37-67% dos tumores do dente canino, enquanto que, o AAC possui baixa frequência, variando de 1% a 5% das neoformações bucais caninas (Figueira *et al.*, 2018). Em menor frequência, ocorrem os carcinomas e os melanomas de língua e amígdala e o granuloma eosinofílico (Daleck e Nardi, 2016).

A maioria dos animais com neoplasias orais são apresentadas à consulta após o tutor ter observado uma ou mais massas na cavidade oral, que passam frequentemente despercebidas até que se encontrem em um estado avançado de desenvolvimento (Arzi e Verstraete, 2012). Os sinais que normalmente levam o animal à consulta são a sialorréia, exoftalmia, inchaço facial, epistaxes, perda de peso, halitose, secreção oral sanguinolenta, disfagia ou dor ao abrir a boca e ocasionalmente, linfadenomegalia cervical (Munday *et al.*, 2017; Liptak e Withrow, 2013; Gendler *et al.*, 2010). A ocorrência das síndromes paraneoplásicas associadas a neoplasias orais são raras (Liptak e Withrow, 2013).

Para o diagnóstico, a maioria dos animais necessita de uma sedação ou anestesia geral para a realização de uma inspeção e palpação cuidadosas, exame radiológico e biópsia da lesão (Gendler *et al.*, 2010). Dados como tamanho, localização do tumor, presença de ulceração, necrose ou mobilidade anormal de dentes são achados importantes e devem ser registados (Arzi e Verstraete, 2012; Garrett e Coyle, 2009). A biópsia do tumor, incisional ou excisional, deverá ser significativa, visto que normalmente massas orais encontram-se inflamadas e necrosadas (Martano *et al.*, 2018; Munday *et al.*, 2017).

Em Moçambique, a odontologia veterinária vem ganhando destaque nas clínicas de pequenos animais, incluindo na Clínica de Cirurgia e Diagnóstico Veterinário (CCDV), local onde foi realizado o presente estudo. No entanto, a área de neoplasias orais constitui um verdadeiro desafio para o clínico, pois são poucos estudos realizados em Moçambique, sobre esta temática (Santos *et al.*, 2013). Por esta razão, o presente trabalho tem como objectivo, descrever o melanoma oral e carcinoma de células escamosas oral diagnosticados em cães, fazendo menção aos aspectos clínico-patológicos e terapêuticos. Os resultados poderão chamar a atenção dos clínicos sobre a necessidade de considerar estas neoplasias no diagnóstico diferencial de lesões tumorais da cavidade oral de cães.

2. Objectivos

2.1. Geral

- Descrever os aspectos clínico-patológicos e terapêuticos de melanoma maligno e carcinoma de células escamosas orais diagnosticadas em cães.

2.2. Específicos

- Descrever a terapêutica aplicada no tratamento de um melanoma maligno oral e carcinoma de células escamosas oral;
- Determinar o estadiamento clínico e o prognóstico das neoplasias em questão

3. Revisão bibliográfica

3.1. Anatomia e histologia da cavidade oral

3.1.1. Anatomia

A cavidade oral é a primeira porção do tubo digestivo e têm as seguintes funções: apreensão ou captura dos alimentos, digestão mecânica pela mastigação (trituração), e modificação do alimento por acção da saliva (Konig *et al.*, 2016). Inicia entre os lábios e continua na faringe através de um estreitamento caudal. Divide - se em vestíbulo labial que consiste no espaço entre os dentes e o lábio, vestíbulo bucal, que é o espaço entre os dentes e as bochechas e a cavidade propriamente dita (Dyce *et al.*, 2016). A cavidade oral é constituída por:

- **Lábios:** compostos por pele e uma camada intermediária de músculos, tendões e glândulas que permitem a abertura máxima da boca, característica dos carnívoros;
- **Palato duro:** localizado no limite dorsal da boca, geralmente é plano e coberto por mucosa espessada com rugas transversais salientes, que possuem a função de empurrar o alimento;
- **Palato mole:** encontra-se caudalmente ao palato mole, ou seja, é continuidade deste, estende-se até o óstio intrafaríngeo (Konig *et al.*, 2016);
- **Língua:** é composta e sustentada por músculos esqueléticos, ocupando a maior parte da cavidade oral, e os seus limites estende-se desde os dentes incisivos até a laringe, com raiz e corpo fixo. Na sua mucosa há papilas e, nos caninos, observa-se uma estrutura denominada de lissa na sua porção ventral, que é um cordão fibroso que permite à língua ter um formato côncavo, que facilita a ingestão de água (Dyce *et al.*, 2016). Na porção caudal da superfície da língua, observam-se saliências compostas principalmente por dois tipos de agregados linfóides: pequenos grupos de nódulos e tonsilas linguais, nas quais os nódulos linfóides agregam-se ao redor de invaginações da camada mucosa, denominadas criptas (Junqueira e Carneiro, 2017);
- **Glândulas salivares:** dividem-se em menores e maiores. As menores estão presentes na mucosa dos lábios, bochechas, língua, palato e no assoalho oral sublingual e produzem secreção mucosa. As maiores são responsáveis por produzir maior quantidade da saliva, estão mais distantes da cavidade oral e secretam um fluído mais aquoso, através de ductos (Konig *et al.*, 2016).

3.1.2. Histologia

A cavidade oral apresenta um epitélio pavimentoso estratificado com vários graus de queratinização, lâmina própria que não apresenta glândulas, possuindo apenas os ductos excretórios de glândulas da submucosa, denominadas glândulas salivares (Nancy e Ten Cate, 2013). O lábio é uma dobra de tecido fibroelástico que delimita a entrada do sistema digestivo (Junqueira e Carneiro, 2017; Dyce *et al.*, 2016).

A língua é uma projecção cranial do assoalho ventral da cavidade bucal e contém inúmeras papilas. A superfície dorsal é revestida por um epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado, apoiado sobre a lâmina própria bastante vascularizada, constituída de tecido conjuntivo frouxo. A face ventral apresenta um epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado, apoiado em lâmina própria de tecido conjuntivo, rica em vasos sanguíneos mais calibrosos (Konig *et al.*, 2016).

O dente é constituído por coroa e raiz e a transição entre as duas é denominada de colo. A gengiva envolve o colo e a coroa é a parte exposta do dente. A coroa é revestida por esmalte, que é um material branco e resistente e, composto por um tecido calcificado incapaz de regenerar. O esmalte recobre a dentina na qual possui os odontoblastos produtores de dentina, e a raiz é envolvida por cimento, um tecido amarelado e mais flexível. As fibras colágenas estendem-se do cimento ao ligamento periodontal, um tecido conjuntivo que fixa o dente no alvéolo (Dyce, 2004). A cavidade oral pode ser acometida por várias patologias, entre elas, as neoplasias orais (Cray *et al.*, 2020).

4. Neoplasias da cavidade oral

4.1. Definição

A cavidade oral é uma estrutura complexa, formada por diferentes tipos de tecidos, e cada um pode originar uma variedade de neoplasias, cuja incidência, comportamento biológico e prognóstico estão associados, principalmente, a sua origem e características da espécie envolvida. Podem ser classificadas quanto a origem em odontogénicas e não-odontogénicas. As odontogénicas surgem do epitélio e do mesênquima dos dentes, enquanto que as não-odontogénicas incluem aquelas que aparecem do periodonto, mucosa bucal, língua, mandíbula, maxila, palato e tonsilas (Verstraete, 2005).

As neoplasias orais malignas mais comuns são o melanoma, o carcinoma de células escamosas e o fibrossarcoma. A epúlida é a neoplasia benigna mais comum em carnívoros domésticos (Cray *et al.*, 2020; Requicha, 2010; Liptak e Withrow, 2007).

4.2. Etiopatogenia

A etiologia das neoplasias da cavidade oral, continua uma incógnita, ainda que seja conhecida a contribuição de alguns factores predisponentes para o seu aparecimento (Camargo *et al.*, 2008). O

acúmulo gradativo de mutações no genoma celular é responsável pela formação das neoplasias, provocando ruptura irreversível dos mecanismos homeostáticos reguladores do crescimento, diferenciação e morte celular (Pinho, 2005).

Fenotipicamente, trata-se de alterações genéticas e epigenéticas ocorridas por longo período de tempo, podendo estas serem herdadas, relacionadas a factores endógenos como a idade, porte do animal e raça (Gioso, 2007) ou adquiridas, resultantes da exposição a factores ambientais (Pinho, 2005). Estudos ressaltam a falta de cuidados de higiene oral, exposição a compostos químicos carcinogénicos e radiação ultravioleta, como sendo factores que contribuem para o aparecimento das neoplasias (Liptak e Withrow, 2013).

Os alimentos são a principal fonte de exposição à agentes químicos, devido ao número de substâncias adicionadas a alimentação. No melanoma, deve se ter em conta determinadas características morfológicas, como a pigmentação da pele (Smith, 2005). O processo de formação neoplásica envolve diferentes fases (iniciação, promoção, conversão e progressão). Inicialmente, os tumores são pequenos e benignos, na sequência ocorre a proliferação de tecidos e células anormais, e por fim a neoplasia pode se tornar invasiva e metastática (Gioso,2007).

4.3. Epidemiologia

A cavidade oral representa o quarto local mais acometido por neoplasias em cães e gatos, equivalendo cerca de 5 a 7,2% de todas as neoplasias nos cães e 3% dos gatos. Destas, cerca de 65% são malignas, sendo o melanoma maligno (30-40%), CCE (17-25%) e fibrossarcoma (8-25%) os mais comuns (Munday *et al.*, 2017; Sarowitz *et al.*, 2017). As neoplasias benignas mais frequentes em cães são o fibroma odontogénico periférico (37-67%), o ameloblastoma acamantoso (1-5%) e o papiloma (Luz, 2018; Daleck e Nardi, 2016).

Em menor frequência, ocorrem os carcinomas e os melanomas de língua e amígdala e o granuloma eosinofílico. Outras neoplasias que podem afectar a cavidade oral de cães são o osteossarcoma, condrossarcomas, sarcomas anaplásicos, osteocondrossarcomas multilobular, carcinoma intraósseo, mixossarcoma, hemangiossarcoma, linfoma, mastocitoma e tumor venéreo transmissível canino (Luz, 2018; Daleck e Nardi, 2016).

Os factores predisponentes para a ocorrência de neoplasias orais em cães são:

- **Raça:** Cocker Spaniel, Golden Retriever, Boxer, Pastor Alemão, Weimaraner, Chow-Chow, Pointer e Poodle (Blume, 2020; Luz, 2018; Daleck e Nardi, 2016; Liptak e Withrow, 2007);
- **Faixa etária:** Animais de idade adulta e idosa, variando de 6 a 12 anos de idade (Luz, 2018; Daleck e Nardi, 2016; Liptak e Withrow, 2007), cuja idade média é de 9,9 anos (Sarowitz *et al.*,

2017);

- **Sexo:** Não apresentam predisposição sexual (Blume, 2020; Meteun, 2017);
- **Local anatómico:** a predileção das neoplasias da cavidade oral varia de acordo com o tipo de neoplasia. A região anatómica mais acometida é a gengiva (Munday *et al.*, 2017; Morris e Dobson, 2002). Os carcinomas ocorrem preferencialmente na mandíbula rostral, os fibrossarcomas nos palatos mole e duro e os melanomas na mucosa bucal (Luz, 2018; Daleck e Nardi, 2016).

4.4. Classificação das neoplasias orais

As neoplasias orais podem ser classificadas quanto ao grau de evolução, tamanho, origem e comportamento biológico (Mendonça, 2015; Gioso, 2007; Verstraete, 2005).

a) Grau de evolução: (Gioso, 2007);

- Fulminante: aparecimento súbito, crescimento rápido ;
- Progressiva: contínua piora da doença;
- Estável: a neoplasia se estabiliza em fase de crescimento, sem progressão, com exibição de sintomas;
- Quiescente: em algum estágio os sinais clínicos são imperceptíveis.

b) Tamanho: (Gioso, 2007);

- Pápulas: lesão circunscrita sólida e elevada, com tamanho variando de milímetros a 1 cm de diâmetro;
- Nódulo: lesão circunscrita sólida, situada na superfície ou na profundidade, variando de 1 a 3 cm de diâmetro;
- Tumor: lesão circunscrita sólida, elevada ou não, com dimensões superiores a 3 centímetros de diâmetro.

c) **Origem:** (Verstraete, 2005);

- **Odontogénicas:** surgem do epitélio e do mesênquima dentário;
- **Não-odontogénicas:** originam-se das estruturas da cavidade oral, como o periodonto, mucosa, língua, mandíbula, maxila, palato e tonsilas, sendo considerados na grande maioria malignos (Verstraete, 2005).

d) **Comportamento biológico:** (Mendonça, 2015);

- **Benignas:** taxa de crescimento baixa, com baixo grau de recidiva. As neoplasias orais benignas mais comuns são o ameloblastoma acantomatoso canino e o fibroma odontogénico periférico, porém, podem ocorrer a papilomatose oral, o ameloblastoma central e o odontoma (Figura. 1A).
- **Malignas:** alta taxa de crescimento, são infiltrativas, com grau de diferenciação variável e efeitos locais e sistémicos relevantes e, muitas vezes, letais. O grau de recidivas e metástases é alto, sendo os tumores melanocíticos e o carcinoma de células escamosas os mais frequentes (Figura. 1B).

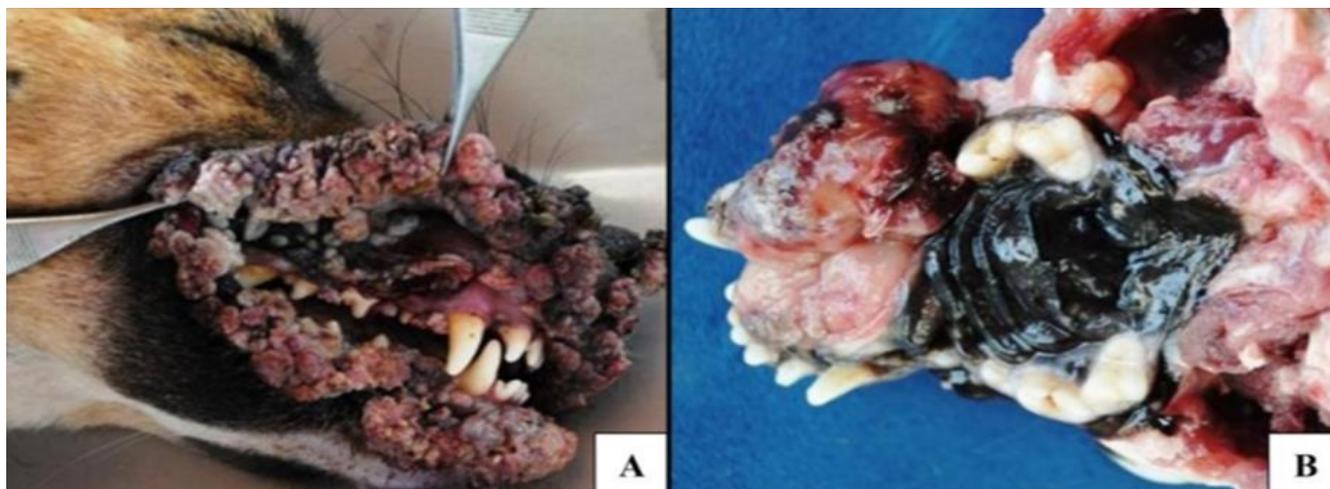


Figura 1: Neoplasias da cavidade oral em cães. A. Papilomas disseminados nos lábios e gengivas. B. Melanoma amelanótico na região anterolateral do palato duro com comprometimento dentário. **Fonte:** Sardá (2018)

4.5. Sinais clínicos

Animais com neoplasias orais tendem a apresentar aumento de volume da cavidade oral, com conseqüente alteração no contorno facial, hemorragia local, dor ao abrir a boca, halitose, sialorréia intensa, disfagia, perda dentária, exoftalmia, tosse, dispnéia, descarga nasal, rinite crónica, anorexia,

perda de peso ou fracturas patológicas da mandíbula e/ou maxila por comprometimento ósseo (Gioso, 2007; Morris e Dobson 2002).

As lesões gengivais podem invadir outras estruturas periodontais, produzindo mobilidade, deslocamento dos dentes adjacente incluindo a perda de peças dentárias. As que se disseminam para a maxila podem estender-se até a cavidade nasal e tecido periorbitário, produzindo aumento do volume facial assimétrico e até mesmo exoftalmia (Liptak e Withrow, 2007).

4.6. Diagnóstico

Para todas as neoplasias, é essencial a realização de um diagnóstico preciso, para permitir a escolha de um protocolo terapêutico adequado, acompanhamento da resposta terapêutica e do prognóstico (Diniz, 2019). O diagnóstico de neoplasias orais é realizado com base nos seguintes exames:

4.6.1. Anamnese

A anamnese deve estar direccionada para a cavidade oral, devendo incluir os seguintes aspectos: período de surgimento da neoplasia, evolução, localização, consistência, tamanho, sensibilidade, presença ou não de áreas de necrose, inserção, coloração, tratamentos anteriores e comprometimento de linfonodos regionais (Gioso, 2007).

4.6.2. Exame físico

Deve ser feito o exame físico minucioso da cavidade oral e dos linfonodos regionais e das tonsilas. A drenagem linfática da cavidade oral é feita primariamente por linfonodos submandibulares. A drenagem regional é feita pelos linfonodos retrofaríngeos e via cadeia cervical para linfonodos pré-escapular e mediastinal anterior. A maioria das neoplasias da cavidade oral possui um comportamento maligno e com maior possibilidade de metástase por via linfática ou hematogena. As tonsilas devem ser também avaliadas, especialmente no caso de melanoma maligno (Luz, 2018; Morris e Dobson, 2015).

Para a realização do exame físico na cavidade oral, faz-se sedação ou anestesia geral para facilitar a manipulação nesta região e realizar-se uma inspecção e palpação cuidadosas (Gendler *et al.*, 2010). O exame deve ser minucioso, completo e sistemático, devendo incluir dados referentes à raça, sexo e idade, pois a probabilidade de ocorrência de algumas neoplasias pode estar associada a esses factores, por exemplo cães de raças com pele e pelagem clara e com idades entre 7 a 14 anos podem ser susceptíveis ao melanoma (Oliveira, 2014; Gioso, 2007; Verstraete, 2005).

4.6.3. Exames laboratoriais

a) Hematologia e bioquímica

Estes exames, são realizados para avaliar a higidez do animal e pesquisar possíveis alterações sistémicas causadas pelas lesões da cavidade oral, descartar outras patologias ou para identificar a ocorrência de síndromes paraneoplásicas como hipercalcemia, hipoglicemia, leucocitose, eritrocitose, trombocitopenia, coagulação intravascular disseminada e hiperproteinémia (Sardá, 2018; Muchinski,

2017).

4.6.4. Avaliação morfológica

a) Análise citológica

A citologia por aspiração com agulha fina, por raspagem dos tecidos ou por esfregaços directos na lesão podem ajudar a distinguir rapidamente entre lesão inflamatória e neoplásica, no entanto, esta é de pouco valor no diagnóstico de tumores orais, mas é importante para avaliação de linfonodos submandibulares aumentados (Morris e Dobson, 2015). A biópsia é preferível à citologia pela capacidade de obter mais tecido não ulcerado e/ou não necrosado para o diagnóstico, também permite colher amostras da base do tumor, onde se encontra a arquitectura intacta do tecido tumoral com células que possuem maior probabilidade de exibir características histológicas que levam ao diagnóstico e para avaliar a invasão dos tecidos subjacentes (Munday *et al.*, 2017).

b) Análise histopatológica

A definição do diagnóstico definitivo de neoplasias ocorre, principalmente, pela avaliação histopatológica de dois quesitos principais, como: origem/histogênese do tecido e características morfológicas que indiquem malignidade celular (Verstraete, 2005).

A identificação precisa do tecido de origem de uma neoplasia é essencial para o seu diagnóstico definitivo sendo possível determinar os tecidos epiteliais ou mesenquimais a partir dos quais o tumor se desenvolveu. A definição do carácter benigno ou maligno do tecido neoplásico se baseia nas características histológicas de malignidade, dentre elas: a delimitação da neoplasia, presença de metástase, presença de invasão linfática e/ou estromal, índice mitótico, *status* de diferenciação e características celulares como anisocitose, anisocariose e proporção núcleo/ citoplasma (Carroll *et al.*, 2020).

c) Outros exames

Para além dos meios de diagnósticos acima citados, também podem ser realizados os exames descritos na Tabela 1.

Tabela 1: Métodos imagiológicos e moleculares utilizados no diagnóstico de neoplasias orais.

| Método | Vantagens | Desvantagens |
|---|---|---|
| Imagiológicos | | |
| Radiografia | Radiografias do crânio para avaliação de alterações ósseas, tamanho, forma, marginação, opacidade, posição e deslocação de estruturas. O envolvimento ósseo pode ser evidenciado radiograficamente através de graus de reabsorção ou proliferação óssea | Lise óssea visualizada em radiografia quando houver 40% ou mais de reabsorção |
| Ecografia | Ultrassonografia abdominal para descartar possíveis metástases distantes | Limitação: neoplasia de localização incomum |
| Tomografia axial computadorizada | Mais sensível que a radiografia, avalia a relação entre tumor e estruturas adjacentes | Custo elevado Não rotineiro |
| Moleculares | | |
| Imunohistoquímica | Uso de marcadores imunohistoquímicos específicos para células epiteliais e mesenquimais, auxiliando na definição do diagnóstico. | Elevado número de falsos negativos |

Adaptado: Ballesteros (2019); Caires (2018); Proença (2009).

4.7. Estadiamento clínico

Os estágios clínicos das neoplasias da cavidade oral e orofaringe são primariamente feitos por exames físicos, radiológicos, ultrassonográficos, tomografia axial computadorizada (TAC), e ressonância magnética (Luz, 2018; Morris e Dobson, 2015; Arzi e Verstraete, 2012; Garrett e Coyle, 2009; Verstraete, 2005). Uma avaliação completa e sistemática permite um estadiamento preciso da neoplasia. A determinação do estadiamento tumoral é essencial para o estabelecimento do prognóstico, do plano terapêutico apropriado e para a avaliação da resposta terapêutica. Facilita também a troca de informação entre os clínicos e patologistas, e permite o estudo prospectivo e retrospectivo de grupos comparáveis de pacientes e os seus prognósticos (Luz, 2018).

O sistema tumor, nódulo, metástases (TNM) estabelecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) tanto para humanos como para animais é o método mais utilizado para o estadiamento de tumores sólidos orais (Arzi e Verstraete, 2012; Garrett e Coyle, 2009). Este sistema requer que o clínico avalie o tumor, os linfonodos regionais e qualquer possível ocorrência de metástases. No *tumor (T)*: avalia-se a dimensão, o grau de invasão e a ulceração da massa. Nos *linfonodos regionais (N)*: examina-se a invasão, o número de linfonodos afectados e o seu tamanho. Nas *metástases (M) à distância*: procura-

se a ausência ou presença destas (Tabela 2). O critério para o estadiamento de neoplasias orais está ilustrado na tabela 3.

Tabela 2: Classificação TNM para tumores orais em animais domésticos

| Tumor primário (T) | | | |
|---------------------------------|--|-----|---|
| Tis | Tumor pré invasivo (tumor <i>in situ</i>) | | |
| T0 | Sem evidência de tumor | | |
| T1 | Tumor com diâmetro inferior a 2 cm | T1a | Sem evidência de invasão óssea |
| | | T1b | Com evidência de invasão óssea |
| T2 | Tumor com diâmetro entre 2 e 4 cm | T2a | Sem evidência de invasão óssea |
| | | T2b | Com evidência de invasão óssea |
| T3 | Tumor com diâmetro superior a 4 cm | T3a | Sem evidência de invasão óssea |
| | | T3b | Com evidência de invasão óssea |
| Linfonodos regionais (N) | | | |
| N0 | Sem evidência de envolvimento nos linfonodos | | |
| N1 | Linfonodos ipsilaterais móveis | N1a | Sem evidência de metastização linfática |
| | | N1b | Evidência de metastização linfática |
| N2 | Linfonodos contralaterais móveis | N2a | Sem evidência de metastização linfática |
| | | N2b | Evidência de metastização linfática |
| N3 | Linfonodos fixos | | |
| Metástases (M) | | | |
| M0 | Sem evidência de metástases à distância | | |
| M1 | Evidência de metástases à distância | | |

Adaptado: Daleck e Nardi (2016).

Tabela 3: Estadiamento de neoplasias da cavidade oral

| Estágio | Tumor | Linfonodo | Metástase |
|----------------|--------------|------------------|------------------|
| I | T1 | N0, N1a, N2a | M0 |
| II | T2 | N0, N1a, N2a | M0 |
| III | T3 | N0, N1a, N2a | M0 |
| | Qualquer T | N1b | M0 |
| IV | Qualquer T | N2b, N3 | M0 |
| | Qualquer T | Qualquer N | M1 |

Adaptado: Luz (2018); Daleck e Nardi (2016).

4.8. Diagnóstico diferencial

Os diagnósticos diferenciais para o melanoma da cavidade oral incluem sarcomas, linfomas, carcinomas e tumores ósseos (Veloso, 2019). Em fase inicial podem ser diagnosticados de forma errônea como abscessos, pólipos, gengivite, estomatite, hiperplasia gengival, queilite, tonsilite, sialoadenite, mucocele salivar, rânula e osteomielite (Muchinski, 2017). Os diagnósticos diferenciais do carcinoma de células escamosas são o epiteloma cornificado intracutâneo, papiloma escamoso, carcinoma basoescamoso, melanoma, mastocitoma, hemangioma ou hemangiossarcoma cutâneo, tumores do folículo piloso e ainda dermatofitose, pêfigo e processos alérgicos como o granuloma eosinofílico (Raskin e Meyer, 2003). O ameloblastoma acantomatoso canino, macroscopicamente, pode ser semelhante ao fibroma odontogénico periférico, porém na microscopia, há proliferação mesenquimal e do epitélio odontogénico, caracterizado por projecções e invaginações digitiformes que por vezes se unem com células em paliçadas na periferia (Mikiewicz *et al.*, 2019; Guedes *et al.*, 2016).

4.9. Tratamento

O objectivo primordial da terapia neoplásica oral é a eliminação do tecido afectado, em conjunto com a preservação da função e, se possível, a aparência estética da cavidade oral (Howard, 2002). Existem inúmeras modalidades terapêuticas para cães que podem ser aplicadas de forma isolada ou associadas, como a cirurgia, quimioterapia, radioterapia e crioterapia (Luz, 2018; Daleck e Nardi, 2016).

4.9.1. Cirurgia

A cirurgia é a terapia mais indicada e a que apresenta melhores resultados (Gioso, 2007), visto ser a única medida efectiva para neoplasias orais. Para que a cirurgia seja efectiva, a neoplasia deve ser excisada com margens cirúrgicas de 2-3 cm de segurança adequadas de tecido normal periférico

(Liptak e Withrow, 2007). Os procedimentos cirúrgicos frequentemente usados no tratamento das neoplasias orais são a maxilectomia e mandibuloectomia parciais ou totais (Radlinsky, 2014).

a) Mandibuloectomia

Mandibuloectomia é a técnica cirúrgica que consiste na remoção parcial ou completa da mandíbula. Esse procedimento é empregado na excisão de neoplasias da cavidade oral, (Fossum, 2014). A excisão do osso mandibular é qualificada de acordo com a extensão e infiltração óssea da massa tumoral. Dessa forma, a mandibuloectomia pode ser classificada como rostral, podendo essa ser bilateral quando a neoplasia transcorre a sínfise mandibular (Vasconcellos *et al.*, 2014), unilateral, central, caudal, parcial ou total (Figura 2) (Oliveira, 2019; Fossum, 2014).

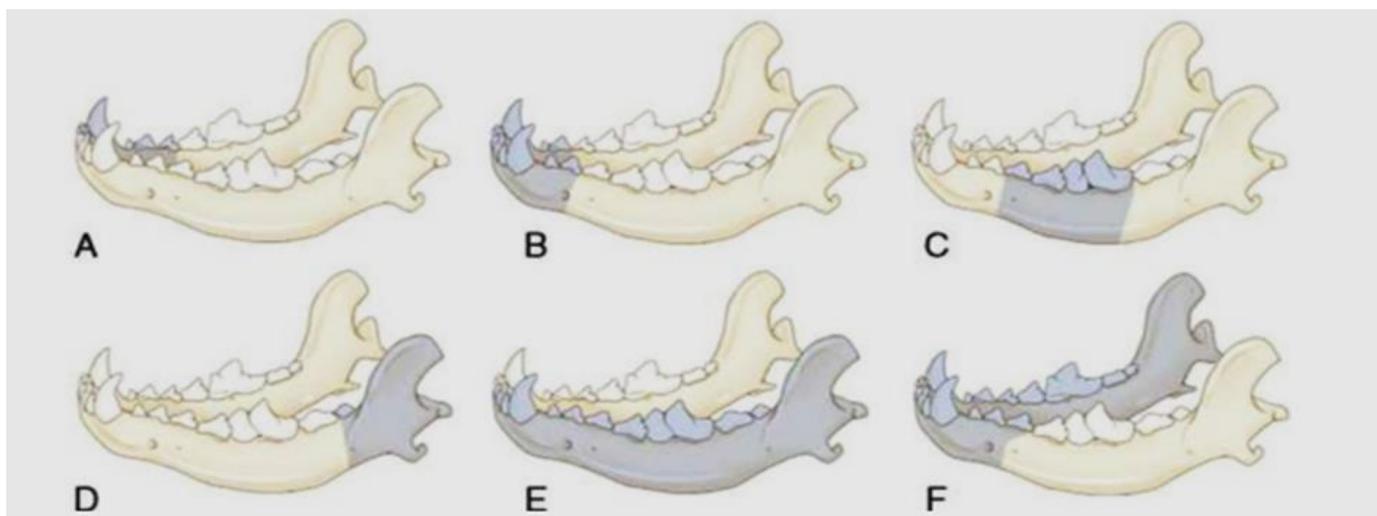


Figura 2: Mandibuloectomia parcial (ressecção parcial da mandíbula – áreas a cinza). A. Mandibuloectomia rostral unilateral. B. Mandibuloectomia rostral bilateral. C. Mandibuloectomia central. D. Mandibuloectomia caudal. E. Mandibuloectomia unilateral total. F. Três quartos de mandibuloectomia. **Fonte:** Fossum, 2014

b) Maxilectomia

A maxilectomia é um procedimento cirúrgico que consiste na remoção parcial ou total da maxila. A maxilectomia é frequentemente realizada para ressecção de neoplasias orais. Dependendo da área a ser extraída, a maxilectomia parcial pode ser classificada como maxilectomia rostral, central ou caudal ou pré-maxilectomia bilateral rostral (Figura 3) (Fossum, 2014). Neoplasias craniais ao segundo pré-molar podem ser removidas por uma pré-maxilectomia. A maxilectomia parcial ou lateral é indicada, para a remoção de neoplasias de grande extensão (White, 2003).

Hemimaxilectomias e maxilectomias caudais são procedimentos cirúrgicos que envolvem a remoção de toda a hemimaxila ou da porção caudal da maxila, respectivamente, e estes podem ser combinados com procedimentos mais extensos (como orbitomia inferior, enucleação e craniectomia).

A maxilectomia é a remoção de parte ou de toda a maxila, osso palatino, frontal, vômer, zigomático e lacrimal (Santos, 2018). Essas cirurgias são indicadas para neoplasias malignas localizadas extensamente ou caudalmente, que não cruzam a linha média do palato duro.

Existem duas abordagens para a realização de hemimaxilectomia e maxilectomia caudal: pele dorsolateral intraoral e combinada intraoral. A abordagem intraoral é usada para tumores confinados à arcada dentária, e a abordagem combinada é preferida para neoplasias que se estendem dorsal ou caudalmente a partir da arcada dentária (Sarowitz *et al.*, 2017).

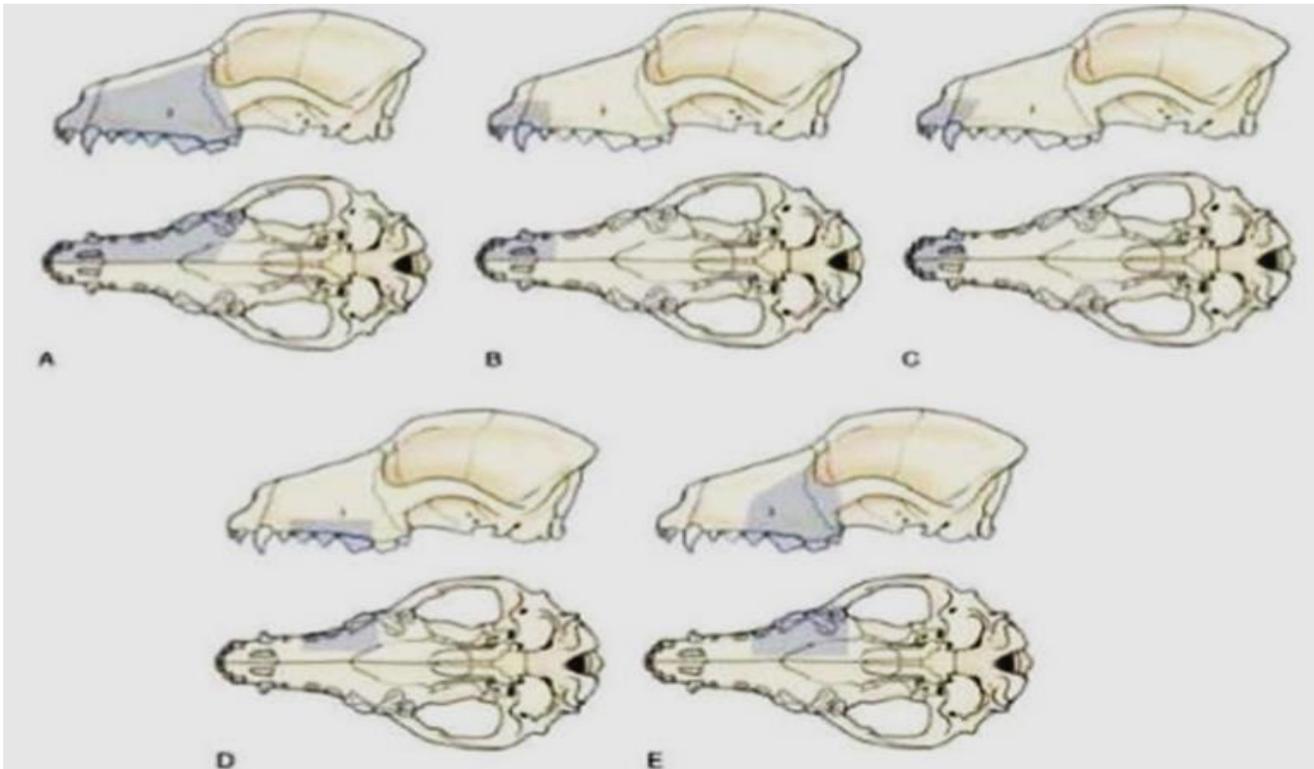


Figura 3: Maxilectomias parciais (resseção parcial da maxila – áreas a cinza). A. Maxilectomia lateral. B. Maxilectomia rostral. C. Pré-maxilectomia (maxilectomia rostral bilateral). D. Maxilectomia central. E. Maxilectomia caudal. **Fonte:** Fossum, 2014.

4.9.2. Radioterapia

A radioterapia é uma modalidade de tratamento que pode ser utilizada para o controle local das neoplasias orais, paliativamente ou com intenção de cura ou ainda como uma terapia adjuvante à cirurgia em neoplasias não completamente excisados (Luz, 2018; Daleck e Nardi, 2016).

A radioterapia é indicada, principalmente, para o tratamento de neoplasias orais com localização ou tamanho que dificultam o acesso à excisão cirúrgica. Esta técnica terapêutica tem bastante sucesso como único agente de tratamento de carcinomas gengivais em cães e como agente paliativo em

melanoma oral maligno. A combinação de cirurgia e radioterapia pós-operatória é provavelmente o tratamento mais efectivo para os sarcomas orais em cães (Luz, 2018).

O melanoma maligno, o CCE e algumas neoplasias orais benignas, como ameloblastoma são responsivos à radiação. O fibrossarcoma é radiorresistente, porém pode-se beneficiar de uma terapia em conjunto com a cirurgia (Luz, 2018; Daleck e Nardi, 2016)

4.9.3. Crioterapia

A crioterapia consiste na aplicação de substâncias de uma temperatura extremamente baixa visando a destruição selectiva de tecidos neoplásicos. Esta técnica é utilizada de forma paliativa em casos de difícil ou impossível ressecção total (Liptak e Withrow, 2007).

O papel da criocirurgia no tratamento de neoplasias orais em cães é limitado, pois é difícil obter tratamento adequado das margens do tumor, particularmente dos tumores dentro do osso, resultando em recidiva local do tumor (Luz, 2018; Morris e Dobson, 2015).

A criocirurgia pode ser utilizada como mecanismo de tratamento primário de neoplasias, dependendo do tipo e tamanho tumoral. A técnica consiste em aplicar um algodão com nitrogénio líquido sobre a neoformação, durante aproximadamente 20-30 segundos, mantendo uma margem de segurança de 1-3 mm. Após a aplicação, em torno da neoplasia ocorre a formação de um halo eritematoso, que desaparece de forma lenta e espontânea. Normalmente, são feitas três aplicações de nitrogénio líquido (Luz, 2018; Cruz, 2016).

4.9.4. Quimioterapia

A quimioterapia é indicada em casos de neoplasias altamente metastáticas, como o melanoma maligno e o CCE tonsilar, porém a quimiossensibilidade é baixa. O uso combinado de piroxicam com ciplastina ou carboplatina parece ter algum efeito contra o CCE em cães. No tratamento do melanoma, as platinas também apresentam os melhores resultados, embora modestos. Pode-se utilizar o metotrexato ou a combinação de ciclofosfamida e doxorubicina, porém os seus resultados ainda são inconclusivos (Luz, 2018; Daleck e Nardi, 2016).

Para além das modalidades terapêuticas referidas, existem outras embora usadas com menor frequência, nomeadamente a eletrocirurgia e imunoterapia (Liptak e Withrow, 2007).

4.10. Prognóstico

O prognóstico para as neoplasias de cavidade oral varia de excelente a mau, de acordo com o padrão histológico da neoplasia e de factores prognósticos inerentes a cada tipo neoplásico (Tabela 4).

Tabela 4: Prognóstico de diferentes tipos de neoplasias orais.

| Neoplasia | Prognóstico | Associação negativa |
|----------------------------|-----------------|---|
| Melanoma maligno | Mau a reservado | Metástases Estágio da doença |
| CCE | Bom a excelente | Doença local |
| Fibrossarcoma | Bom | Localmente agressivo |
| Mastocitoma | Excelente | Doença sistêmica e realização tardia da terapia |
| Ameloblastoma acantomatoso | Excelente | Localmente agressivo |
| FOP | | |

Legenda: CCE- Carcinoma de células escamosas; FOP- Fibroma odontogênico periférico. **Fonte:** Adaptado de Liptak e Withrow (2013); Chamberlain e Lommer (2012); McEntee (2012); Hillman *et al.* (2010).

4.11. Tempo de sobrevida

O tempo de sobrevida é o período entre a excisão cirúrgica da massa neoplásica e o óbito do animal causado pela evolução da doença e, está relacionado a vários factores prognósticos, tais como: idade, tamanho da massa neoplásica, comportamento biológico, tipo histológico da neoplasia, presença de metástases e tratamento aplicado (Nunes, 2015; Sorenmo, 2003).

Em uma amostra de 47 animais, dos quais 29 cães e 18 gatos com neoplasia oral não odontogênica, submetidos a cirurgia, foi observado um tempo médio de sobrevida de 1 ano, que correspondia a 42% em cães (Mestrinho, 2010); Felizzola *et al.* (2004), constataram que o tempo de sobrevida em melanomas orais, foi em média de um ano e três meses. Porém, outro estudo com cães diagnosticados com CCE oral, a idade no momento do diagnóstico foi associada com a sobrevida. Sendo que, a sobrevida média global e a taxa de sobrevida após 1 ano para os cães do estudo diminuíram à medida que a idade aumentou (Fulton *et al.*, 2013).

4.12. Melanoma maligno

4.12.1. Definição

O melanoma maligno (MM) é uma proliferação neoplásica maligna de melanócitos, células dendríticas originadas da migração e diferenciação de melanoblastos oriundos da crista neural do neuroectoderma durante a embriogênese (Murphy *et al.*, 2020).

4.12.2. Etiologia

A etiologia do melanoma de cavidade oral não é totalmente elucidada, podendo estar associada a

factores como consanguinidade, traumas, exposição a elementos químicos e hormonais, alterações na microbiota oral e inflamação (Barreto *et al.*, 2017). Em humanos, nos cães a radiação ultravioleta não é considerada um causador de melanomas na cavidade oral (Muchinski, *et al.*, 2017). Acredita-se que os melanomas decorrentes da mucosa oral se desenvolvam a partir de uma reacção hiperplásica epitelial, devido a lesões crónicas de ordem mecânica ou inflamatória, havendo destaque para o surgimento em áreas pigmentadas (Ragnarsson, 2011).

Dentre os factores genéticos, a mutação da proteína *p53* pode ser o mais importante na ocorrência de neoplasias nos animais. Esta mutação promove falhas nas reparações de DNA, na angiogênese e manutenção da célula no ponto de regulação do ciclo celular, fazendo com que haja o desenvolvimento de neoplasias e metástases (Bennett, 2008).

A transferência de grânulos de melanina para os queratinócitos é realizada pelos melanócitos e ambas as células formam ligações mútuas pela proteína E-Caderina, o que revela um controle essencial dos queratinócitos para com os melanócitos, com uma proporção celular de 5:1 (Colombo *et al.*, 2022). Entretanto, mutações genéticas podem afectar esse equilíbrio e possibilitar o crescimento descontrolado de melanócitos e gerar tumores melanocíticos (Bandeira, 2018; Simonetti *et al.*, 2002).

4.12.3. Epidemiologia

O MM é uma das neoplasias da cavidade oral mais diagnosticada em cães, apresentando maior incidência em animais de idade adulta a idosa, 7 a 14 ou mais anos (Morreira *et al.*, 2017). Os melanomas representam em média 30 a 40% dos tumores malignos orais (Fonseca *et al.*, 2014; Garret e Coyle, 2009). As raças mais afectadas por esta neoplasia são: Cocker Spaniel, Golden Retrievers, Labrador Retriever e SRD, e raças com pele pigmentada podem apresentar tal lesão precocemente por possuírem maior predisposição (Mikiewicz *et al.*, 2019; Bonfati *et al.*, 2015).

Não apresenta predisposição sexual (Ferro *et al.*, 2004). A gengiva da região caudal da maxila é mais acometida por MM (Putnová *et al.*, 2020). Outros estudos demonstraram frequência maior na gengiva e lábios (Carrol *et al.*, 2020; Luz, 2017; Simons, 2015; Bergman, 2007; Ferro *et al.*, 2004).

4.12.4. Aspectos clínicos dos melanomas

A localização, tamanho e estágio tumoral, além da presença de metástases, são fundamentais para a determinação do prognóstico e emprego da terapia no paciente (Smedley *et al.*, 2011). Os melanomas orais geralmente fazem metastização em linfonodos e pulmões, e possuem carácter infiltrativo, demandando uma retirada cirúrgica ampla e com uma boa margem de segurança (2-3 cm) (Proteau, 2019; Bergman, 2007). Nos melanomas, as células cancerígenas apresentam elevada velocidade de proliferação e perdem a capacidade de se aderirem e invadem os tecidos vizinhos, adentram os vasos

sanguíneos e linfáticos e se proliferam pelo organismo, podendo chegar a locais distantes da neoplasia primária originar tumores secundários (Murphy *et al.*, 2020).

Em geral, as metástases cardíacas em cães e gatos ocorrem com mais frequência do que os tumores primários, sendo decorrentes principalmente de casos de linfoma, melanoma, hemangiossarcoma e carcinomas (Uzal *et al.*, 2016). Os sinais clínicos mais comuns incluem falência cardíaca esquerda, arritmia ventricular, fibrilação atrial e cardiomegalia (Murphy *et al.*, 2016). Metástases miocárdicas e epicárdicas são quase que exclusivamente decorrentes da drenagem linfática através da traqueia e dos canais bronco-mediastínicos; o sistema linfático no coração (subdividido em subepicárdico, miocárdico e subendocárdico) pode explicar a relativa baixa incidência de tumores secundários no coração quando comparado com outros órgãos (Bussani *et al.*, 2015).

As metástases endocárdicas geralmente são decorrentes da invasão da corrente sanguínea através das câmaras cardíacas com alojamento intracavitário. A ocorrência de metástases endocárdicas secundárias à difusão de metástases miocárdicas também é possível de ocorrer (Murphy *et al.*, 2020; Uzal *et al.*, 2016).

4.12.5. Anatomopatologia dos melanomas

Os melanomas orais apresentam-se como tumores únicos, sem delimitações definidas, ausência de cápsula, e sua coloração pode variar de tons acinzentados a enegrecido, além de apresentarem divergências de tamanho (Hernandez *et al.*, 2018). Também pode apresentar aspecto fibroso e superfície ulcerada, com hemorragias crescimento rápido e tamanho que varia de poucos milímetros a 10 cm de comprimento (Goldschmidt e Goldschmidt, 2017). Ademais, ocorrem principalmente nas regiões de mandíbula, maxila, língua e lábios; as regiões de palato mole e duro são acometidas com menor frequência (Smith e Goldsmith, 2002).

O melanoma possui a particularidade da forma amelanótica, no qual as células neoplásicas não sintetizam melanina intracitoplasmática e podem induzir um diagnóstico errôneo, por serem histologicamente semelhantes a outras neoplasias, como linfomas, carcinomas e sarcomas pouco diferenciados (Rolim *et al.*, 2012). Tumores com tamanho inferior a 2 cm, pedunculados, bem delimitados e de crescimento lento tem sua remoção cirúrgica facilitada. Entretanto, tumores grandes, ulcerados e de crescimento acelerado possuem remoção dificultada, necessitando de cirurgia mais radical, principalmente nas regiões de mandíbula e maxila, com margem óssea de 2-3 cm e 1 cm de tecido mole, o que oferecem bons resultados de controle neoplásico (Boston *et al.*, 2014)

O diagnóstico histopatológico pode ser realizado por métodos convencionais de microscopia óptica na

maioria dos casos, utilizando hematoxilina e eosina (H/E) (Caubi *et al.*, 2004). A graduação histopatológica do melanoma é importante para a determinação da malignidade e prognóstico do animal. São avaliados o índice de mitoses por campo, atipia celular, atipia e diâmetro nuclear, proliferação intraepitelial de melanócitos, inflamação e necrose intralesionais, presença de células gigantes e avaliação de nucléolos (Spangler e Kass, 2006).

Na histopatologia, os melanomas podem ser divididos em fusiformes (apresentam-se em feixes entrelaçados), epitelíoides (padrão de ninhos com estroma discreto e fibrovascular) ou mistos (fusiforme e epitelíóide) (Nishiya *et al.*, 2016). As células neoplásicas apresentam variações de tamanho do núcleo e variações em comparação ao citoplasma, na maioria das vezes o núcleo é hiper cromático, entretanto pode se apresentar hipocromático; os nucléolos podem variar em número e tamanho; e algumas células podem ser binucleadas e com mitoses abundantes (Weyden *et al.*, 2020; Head *et al.*, 2002).

O diagnóstico dos melanomas pode ser desafiador por possuir variedades morfológicas que podem ser confundidas com outras neoplasias, esta neoplasia apresenta arranjo principalmente poligonal, fusiforme ou misto, raramente apresenta o arranjo de células claras (Murphy *et al.*, 2020). Os melanócitos exibem grau diversificado de grânulos enegrecidos intracitoplasmáticos, porém em casos indiferenciados, esses grânulos de melanina podem estar ausentes sendo chamado de melanoma amelanótico. Nestes casos, o diagnóstico histopatológico pode apresentar limitação, devendo recorrer-se à técnica de imunohistoquímica (Andrade, 2018). Alguns dos marcadores imunohistoquímicos mais usados para o diagnóstico do melanoma são a vimentina, enolase neuro-específica (NSE), proteína S-100, HMB45, Melan-A, Proteína S-100 e Ki-67 (Figueiredo *et al.*, 2003).

4.13. Carcinoma de células escamosas

4.13.1. Definição

O carcinoma de células escamosas (CCE) é uma neoplasia maligna dos queratinócitos, também conhecido como carcinoma de células espinhosas, carcinoma espinocelular ou carcinoma epidermóide (Murphy *et al.*, 2020). É uma neoplasia originada das células da camada espinhosa da epiderme e de tecidos queratinizados como partes da mucosa oral (Junqueira e Carneiro, 2008; Gross *et al.*, 2005).

4.13.2. Etiologia

A etiologia é desconhecida, como ocorre na maioria das neoplasias, entretanto alguns autores sugerem que a causa exógena mais comumente aceita para esta neoplasia é a exposição à luz ultravioleta

(Ettinger e Feldman, 2004). Indivíduos imunossuprimidos apresentam um risco maior de desenvolver esse tipo de neoplasia (como lesões crônicas de lúpus cutâneo, que provocam diminuição de linfócitos T totais) (Ribeiro, 2016). A luz solar, além de seus efeitos sobre o DNA, também parece exercer um efeito imunossupressor directo e, pelo menos, transitório sobre a pele, afectando a função normal de vigilância das células de Langerhans (Murphy *et al.*, 2020; Rosolem *et al.*, 2012). O CCE oral é uma das formas mais comuns de neoplasia oral em cães, e pode surgir nos lábios, gengiva, língua, tonsilas ou mucosa bucal. A exposição de cães ao fumo de tabaco foi associada ao dobro do risco de desenvolver CCE oral, mas isto não provou ser estatisticamente significativo (McEntee, 2012; Northrup e Gieger, 2010; Scott *et al.*, 2001).

4.13.3. Epidemiologia

O CCE é a neoplasia oral mais comum em gatos, cavalos e animais de produção (Munday *et al.*, 2017). Em cães varia entre primeira (Wingo, 2018), segunda (Putnová *et al.*, 2020; Mikiewicz *et al.*, 2019; Bonfati *et al.*, 2015) e a terceira (Luz, 2017), neoplasia mais diagnosticada nesta espécie. A faixa etária dos cães acometidos pelo CCE oral, varia de 8 a 10 anos de idade e cães de médio a grande porte parecem ser comumente acometidos, não havendo predisposição sexual (Liptak e Withrow, 2013; McEntee, 2012). Cães que apresentam a pelagem branca, olhos claros e pele pouco pigmentada apresentam um risco maior de desenvolver o carcinoma em relação aos outros animais com pele pigmentada. A localizam-se frequentemente nas seguintes regiões: cabeça, pescoço, períneo, dígitos, abdómen, membros torácicos e membros pélvicos (Schneider *et al.*, 2021; Nagamine *et al.*, 2017). Cães das raças American Pitt Bull Terrier, Basset Hound, Beagle, Boxer, Dachshund, Dálmata, Poodle, Scottish Terrier e animais sem raça definida (SRD) são predispostas ao desenvolvimento desta neoplasia (Schneider *et al.*, 2021; Willcox *et al.*, 2019).

4.13.4. Aspectos clínicos do carcinoma de células escamosas

O CCE oral canino pode ser classificado de acordo com a sua localização em tonsilar e não tonsilar, sendo que este último possui um prognóstico mais favorável. Os principais locais onde se desenvolve o CCE não tonsilar são assoalho da cavidade oral, gengiva da porção rostral da mandíbula e língua (Putnová *et al.*, 2020; Niemec *et al.*, 2012). Esses tumores são localmente invasivos, podendo infiltrar o tecido ósseo adjacente, porém com baixa incidência de metástases (Munday *et al.*, 2017). O CCE oral causa metástase à distância entre 20 e 36% dos casos e nodal em menos de 40% dos pacientes com formação não tonsilar, contudo, o CCE tonsilar apresenta altas taxas de metástases acima de 73% dos pacientes (Liptak e Withrow, 2013; Niemec *et al.*, 2012). O CCE tonsilar apresenta maior taxa de metástase em comparação aos demais CCEs orais, provavelmente, devido ao facto de as tonsilas serem ricamente supridas por vasos linfáticos eferentes, drenando não somente para o linfonodo mandibular ipsilateral, mas também para o contralateral e retrofaríngeo. Além disso, pode causar

metástases a distância em pulmões fígado, baço, pericárdio e coração, costelas rins, mediastino cranial e linfonodo pancreático (McEntee, 2012).

4.13.5. Anatomopatologia do carcinoma de células escamosas

O CCE, se apresenta como uma lesão plana, nodular, exofítica, proliferativa, friável e vascular com ou sem ulceração variando de milímetros a grandes proporções (Munday *et al.*, 2017; McEntee, 2012; Niemec *et al.*, 2012). Na microscopia, a visualização de lâminas concêntricas internas de queratina assumindo arranjo descrito como “pérolas córneas” é comumente observado no CCE bem diferenciado, diferentemente do pouco diferenciado onde há disqueratose individual de queratinócitos e elevado pleomorfismo (Murphy *et al.*, 2020). Pode ainda ser subclassificado microscopicamente em convencional (pouco, moderadamente ou bem diferenciado), papilar, fusiforme, verrucoso, adenoescamoso/adenóide, basalóide e *in situ* (Munday *et al.*, 2017; Niemec *et al.*, 2012). Embora haja divergência no uso de subclassificações microscópicas entre os patologistas, o conhecimento delas é necessário pois há diferença no comportamento clínico e prognóstico entre os subtipos e alguns destes dependem de *IHQ* para confirmação e diagnóstico definitivo, podendo ser usados alguns marcadores como (Ki – 67 e EGFR) (Munday *et al.*, 2017; Niemec *et al.*, 2012).

O CCE apresenta comportamento local agressivo, podendo causar invasão óssea em 77,8% dos casos avaliados (Uzal *et al.*, 2016). Dessa maneira, exames por imagem como radiografias e tomografia computadorizada auxiliam na determinação da extensão da doença e por consequência no melhor planejamento terapêutico (McEntee, 2012). O controle da doença a longo prazo é obtido com a ressecção local agressiva da lesão, (Liptak e Withrow, 2013; McEntee, 2012).

A radioterapia mostra-se eficaz no tratamento do CCE oral não tonsilar, podendo ocorrer recidiva local em 31 a 42% dos pacientes, com tempo medio de sobrevida (TMS) de 16 a 36 meses e com 72% dos pacientes vivos após 1 ano da terapia (Liptak e Withrow, 2013; McEntee, 2012).

O prognóstico para cães com CCE oral, após a ressecção cirúrgica ou a irradiação do tumor é boa, particularmente para cães com lesão rostral, e em geral a causa de morte é pela progressão local da doença ou metástase à distância (Liptak e Withrow, 2013).

5. Casos clínicos: Aspectos clínico-patológicos e terapêuticos de melanoma maligno e carcinoma das células escamosas orais diagnosticados em cães

5.1. Materiais e métodos

5.1.1. Descrição do local de estudo e casos – estudos

O estudo foi realizado na Clínica de Cirurgia e Diagnóstico Veterinário (CCDV, Ltd.) que oferece serviços de clínica geral para gatos, clínica cirúrgica para cães e gatos e exames laboratoriais (radiografias, ecografias, exames de sangue), com especialistas na área de odontologia e ortopedia. Esta clínica está localizada na Rua Fialho de Almeida, nº 69, Cidade de Maputo, Moçambique. A CCDV funciona no horário de atendimento de segunda-feira a sexta-feira, das 09:00 às 18:00, os atendimentos são realizados por marcação ou por ordem de chegada, com exceção das urgências que são tidas como prioridades.

A clínica é composta pela recepção juntamente a sala de espera, com uma recepcionista. Neste local, a recepcionista abre a ficha do paciente e de seguida encaminha o paciente ao consultório. A clínica possui dois consultórios, uma sala para a recepção (Figura 4), uma sala de procedimentos, uma sala de pré-anestesia, uma sala de cirurgias, uma área com canis para internamentos, um laboratório, uma sala de Raio-X, uma copa, duas casas de banho e uma lavandaria. O corpo clínico-médico é composto por três médicos veterinários e quatro estagiários



Figura 4: Infraestrutura da CCDV Ltd. A. Acesso à recepção (seta preta) e ao consultório para cães (seta vermelha). B. Recepção. C. Parte interna do consultório para gatos. Fonte: Arquivo CCDV.

Para a realização do trabalho de culminação de estudo, foram selecionados animais com dados clínico-epidemiológicos completos (raça, sexo e idade), submetidos a exames de sangue (hemograma e

bioquímica), e a cirurgia. Foram seleccionados dois pacientes com neoplasia na cavidade oral e designados de paciente 1 (P1) e paciente 2 (P2).

5.1.2. Avaliação clínica

A avaliação clínica consistiu em:

- a) Identificação do paciente: raça, sexo, idade e peso;
- b) Anamnese: foram colhidas informações ao tutor sobre a queixa principal, início e curso da doença, intervenções efectuadas, estado vacinal e de desparasitação e, outras informações relevantes;
- c) Exame clínico geral: avaliação do *status praesens* e do exame físico que incluiu a aferição dos parâmetros fisiológicos basais (frequências respiratória e cardíaca, pulso e temperatura), o tamanho, consistência, dor e mobilidade dos linfonodos regionais palpáveis, coloração das mucosas e tempo de reenchimento capilar (TRC);
- d) Exame específico: inspecção e palpação minuciosa da cavidade oral e dos linfonodos submandibulares.
- e) Exames complementares: o sangue foi colhido através da venopunção da veia cefálica e colocado em dois tubos, um com anticoagulante (Ácido Etileno Diamino Tetra-Acético – EDTA) para a hematologia e outro sem anticoagulante para bioquímica, feita igualmente a radiografia da cavidade oral.

5.1.3. Tratamento

O tratamento consistiu na antibioterapia, administração de anti-inflamatórios não esteroidais, nodulectomia e mandibuloectomia, de acordo com a localização da neoplasia.

5.1.4. Exame histopatológico

As peças tumorais removidas cirurgicamente foram encaminhadas para a Secção de Anatomia Patológica da FAVET e para a Universidade da Pretória. As amostras foram processadas com base na técnica rotineira de embebição em parafina, cortadas ao micrótomo numa espessura de 5 μm e coradas com Hematoxilina e Eosina (H/E) (Timm, 2005).

As lâminas foram analisadas por um patologista, buscando-se maior acuidado no diagnóstico histopatológico. A classificação histopatológica foi efectuada com base na classificação proposta por Goldschmidt *et al.* (2010).

5.1.5. Seguimento dos pacientes e avaliação do tempo de sobrevida

O seguimento dos pacientes foi realizado através de retornos periódicos quinzenais do paciente e contacto com os tutores por ligações telefónicas. A cada retorno periódico foi realizada a avaliação do estado geral dos pacientes, avaliação específica da cavidade oral e controlo dos seguintes parâmetros: temperatura rectal e exame específico da cavidade oral.

5.1.6. Estadiamento clínico

O estadiamento foi realizado com base nos exames clínico-laboratoriais, radiográfico, avaliação dos linfonodos e características histopatológicas.

5.1.7. Avaliação do prognóstico

Os critérios utilizados foram baseados na localização das lesões, estadiamento clínico, e grau histológico. E o prognóstico foi classificado em favorável e desfavorável (Luz, 2018; Daleck e Nardi, 2016).

5.2. Resultados

5.2.1. Identificação e anamnese

Os dados de identificação dos pacientes e a anamnese estão resumidos na tabela 5.

Tabela 5: Dados de identificação dos pacientes e as respectivas queixas dos tutores.

| Dados epidemiológicos dos pacientes | | | | | |
|-------------------------------------|---|-------|--------------|-----------|--------------------|
| P | Raça | Sexo | Idade (anos) | Peso (Kg) | Estado reprodutivo |
| 1 | Golden Retriever | Macho | 16 | 31 | Inteiros |
| 2 | French Bulldog | | 6 | 15 | |
| Queixa | | | | | |
| 1 | Halitose, sialorréia, inchaço facial, dificuldade de comer a uma semana | | | | |
| 2 | Inchaço facial | | | | |

5.2.2. Exame físico geral

Ao exame físico geral foram mensurados os parâmetros fisiológicos resumidos na tabela 6.

Tabela 6: Resultados dos parâmetros fisiológicos obtidos no exame físico.

| | | P | |
|-----------------------------|--------------|-----------------|--------|
| Parâmetros | | 1 | 2 |
| Temperatura (°C) | | 39,5 | 38,0 |
| Respiração (mrp/min) | | 15 | 19 |
| Frequência cardíaca (b/min) | | 64 | 76 |
| Pulso (P/mim) | | Forte e regular | |
| TRC (s) | | > 3 | |
| Elasticidade da pele | | Normal | |
| Linfonodos submandibulares | Tamanho | Aumentado | Normal |
| | Consistência | Firme | Normal |
| | Dor | Ausente | |
| | Mobilidade | Imóveis | Móveis |

Legenda: °C: Graus Celsius. **mr/mim:** Movimentos respiratórios por minuto. **b/mim:** Batimentos por minuto. **P/min:** Pulsações por minuto. **TRC:** Tempo de reenchimento capilar. **s:** segundo.

5.2.3. Exame específico

P1: Ligeiro inchaço facial e dor à palpação na região da maxila, apresentando entre o 1º e 2º pré-molar superior esquerdo uma massa enegrecida, com 4 cm x 2,5 cm, aspecto multinodular, com superfície irregular, com áreas de necrose e ulceração superficial, e firme ao corte. (Figura. 5 A e B). **P2:** Apresentava uma massa exofítica com 2 cm de diâmetro na região rostral da mandíbula, acometendo dois dentes incisivos, com superfície lisa, coloração rosada e consistência firme ao corte (Figura. 6).



Figura 5: P1. A. Massa tumoral enegrecida, na região maxilar entre o 1 e 2 pré-molar esquerdo, de aspecto multilobulado, superfície irregular (seta): Vista lateral. B. Massa tumoral na vista dorsal (seta).

Fonte: Arquivo CCDV.

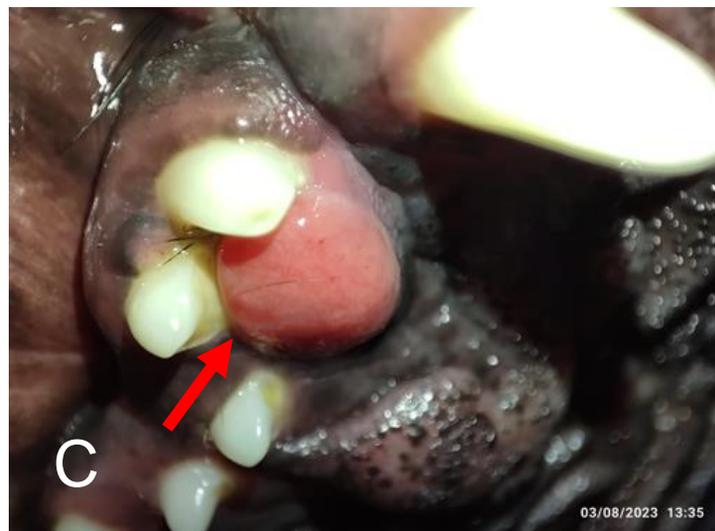


Figura 6: P2. Neoformação rosada, com 2 cm de diâmetro, séssil, de superfície lisa, entre os incisivos mandibulares (seta). **Fonte:** Arquivo CCDV.

5.2.4. Exames complementares

a) Hematologia

Os achados do exame hematológico dos pacientes encontram-se resumidos na Tabela 7.

Tabela 7: Resultados do exame hematológico dos pacientes.

| Parâmetro | Resultados (P) | | Valores de referência (Meyer <i>et al.</i> , 1992) |
|--|----------------|---------|---|
| | 1 | 2 | |
| Eritrócitos (/L) x10 ¹² | 4,72 ↓ | 8,40 | 5,10-8,50 |
| Hemoglobina (g/L) | 10,10 ↓ | 20,70 ↑ | 11,0 – 19,0 |
| Hematócrito (%) | 29,70 ↓ | 54,60 | 33,0 – 56,0 |
| VCM (fL) | 62,80 | 64,90 | 60,0 – 76,0 |
| HCM (pg) | 22,60 | 24,60 | 20,0 – 27,0 |
| CHCM (g/L) | 361 | 379 | 300 – 380 |
| Leucócitos totais (X 10 ⁹ /L) | 15,15 | 6,5 | 6,0 – 17,0 |
| Neut. segmentados (X 10 ⁹ /L) | 14,21 ↑ | 4,68 | 3,62 - 12,3 |
| Neut. adultos (X 10 ⁹ /L) | 93,8 ↑ | 71,9 | 52 - 81 |
| Eosinófilos (X 10 ⁹ /L) | 0,01 ↓ | 0,14 | 0,04 – 1,62 |
| Basófilos (X 10 ⁹ /L) | 0 | 0 | 0,00 – 0,12 |
| Linfócitos (X 10 ⁹ /L) | 0,49 ↓ | 1,57 | 0,83 – 4,91 |
| Monócitos (X 10 ⁹ /L) | 0,44 | 0,11 ↓ | 0,14 – 1,97 |
| Plaquetas (X 10 ⁹ /L) | 271 | 220 | 117– 490 |

Legenda: **VCM:** Volume corpuscular médio. **HCM:** Hemoglobina corpuscular média. **CHCM:** Concentração de hemoglobina corpuscular média. **Neut.:** Neutrófilos.

b) Perfil bioquímico

Os resultados do exame bioquímico dos pacientes estavam dentro dos parâmetros normais (Tabela 8).

Vide anexos 2 e 4.

Tabela 8: Resultados do exame bioquímico dos pacientes.

| Função | Parâmetros | P1 | P2 | Valor de referência (Silva, 2015; Kaneko <i>et al.</i> , 2008) |
|----------|--------------------------|-------|------|--|
| Hepática | AST (U/L) | 21 | 31 | 0-66 |
| | ALT (U/L) | 44 | 54 | 5-130 |
| | Fosfatase alcalina (U/L) | 41 | 37 | 14-111 |
| Renal | Ureia (mmol/L) | 5,61 | 5,09 | 4,0-12,9 |
| | Creatinina (U/L) | 101,1 | 42 | 27-182 |

Legenda: AST: Aspartato aminotransferase. ALT- Alanina aminotransferase.

5.2.5. Exame radiográfico

A análise radiográfica só foi realizada no P2. A projecção dorso-ventral da cabeça, não evidenciou lesões de valor clínico (Figura 7).



Figura 7: Imagem radiográfica da cabeça do P2. **Fonte:** Arquivo CCDV

NB: O P1 não foi submetido à radiografia porque o tutor não dispunha de condições financeiras para o efeito.

5.2.6. Diagnóstico diferencial

Com base na história dos pacientes, exame físico e a apresentação clínica dos nódulos observados na cavidade oral, foram consideradas as seguintes neoplasias:

- a) P1: melanoma, mastocitoma, carcinoma das células escamosas e fibrossarcoma;
- b) P2: fibroma odontogénico periférico, melanoma, carcinoma das células escamosas.

5.2.7. Diagnóstico presuntivo

De acordo com os resultados dos exames clínicos, hematológicos, bioquímicos e radiográficos no caso do P2, foram estabelecidos os diagnósticos presuntivos de: **P1** – Melanoma maligno e **P2** – Fibroma odontogénico periférico.

5.2.8. Tratamento

A intervenção terapêutica consistiu em cirurgia, segundo as técnicas descritas na tabela 9.

Tabela 9: Descrição dos procedimentos pré-, trans- e pós-operatórios aplicados nos pacientes.

| Procedimento | Fármaco | Dose (mg/kg) | Via |
|---|--|--------------|------------------|
| Pré-medicação | Morfina® (morfina labesfal). | 0,5 | IV |
| Indução | Quetamina® (cloridrato de ketamina injeção USP). | 1,5 | |
| | Propofol® 1%. | 4 | |
| Bloqueio Local | Lidocaína® (Lidocaína injection BP 2%). | 2 | Local |
| Preparação do campo operatório | | | |
| 1º: Paciente em decúbito lateral na mesa cirúrgica; 2º: Desinfecção do campo operatório com clorexidina 2% 3º: Colocação do pano e pinças de campo. | | | |
| Descrição da técnica cirúrgica | | | |
| Método | Bloqueio do forâmen infraorbitário com lidocaína 2%; ii) Incisão ao redor da massa tumoral e do 3º pré-molar com cabo de bisturi Bard Parker nº 4 e lâmina de bisturi nº 24 e aprofundamento da incisão até o osso maxilar; P1: iii) excisão do nódulo; iv) síntese da ferida cirúrgica com fio monocryl 4-0, com padrão simples contínuo. P2: iii) secção do osso mandibular com osteótomo de Hibbs Reto e martelo ortopédico; iv) excisão da massa tumoral, parte da mandíbula e dois incisivos; v) síntese da ferida cirúrgica com monocryl 4-0, padrão simples contínuo. | | |
| Tipo | P1: Excisão do nódulo. P2: Mandibulectomia rostral unilateral | | |
| Pós-operatório | | | |
| P1 | Meloxydil® (meloxicam) | 1ml/25kg | PO, s.i.d/4 dias |
| | Nicilan® (Amoxicilina + clavulanato) 500 mg | 10 | PO, b.i.d/7 dias |
| P2 | Meloxydil® (meloxicam) | 25 | PO, s.i.d/4 dias |
| | Baytril® 5% (enrofloxacina) | 20 | PO, s.i.d/ dias |
| Alimentação com comida pastosa nas primeiras 24 horas pós-cirúrgicas. | | | |

5.2.9. Achados macroscópicos das biópsias removidas cirurgicamente

- **P1:** Massa tumoral enegrecida, com aspecto multinodular, superfície irregular, com 4 cm x 2.5 cm e firme ao corte (Figura 8A).
- **P2:** Biópsia de mandíbula, nódulo com dois incisivos, superfície lisa com 2 cm de diâmetro e firme ao corte (Figura 8B).

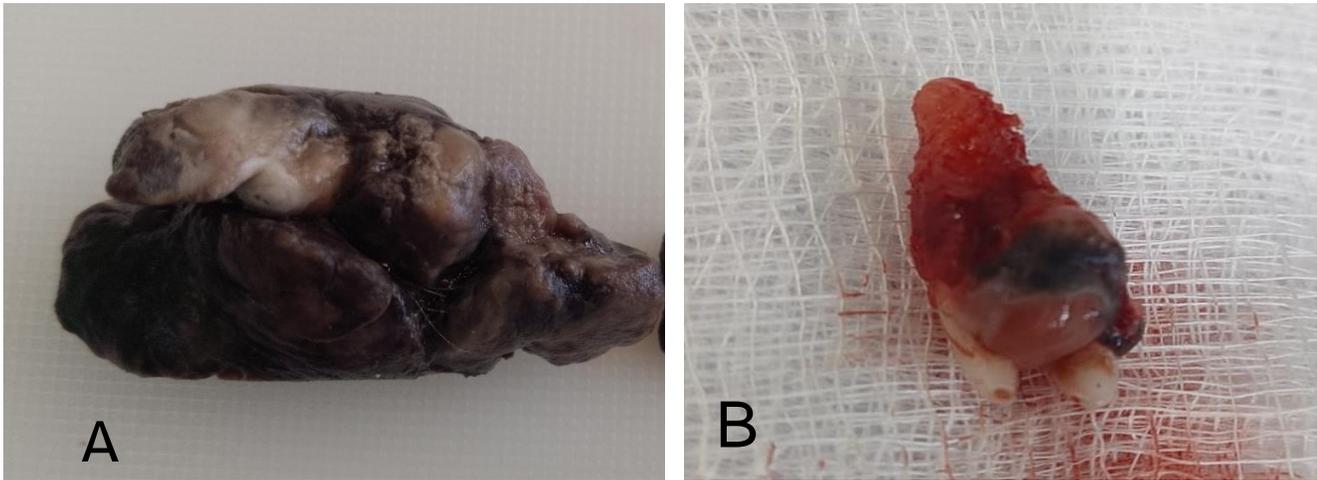


Figura 7: A. **P1** – Massa enegrecida com 4 cm x 2.5 cm B. **P2** – Biópsia da mandíbula evidenciando um nódulo com dois incisivos **Fonte:** Arquivo CCDV.

5.2.10. Achados microscópicos

- P1:** Na derme, com maior destaque para a derme profunda, observou-se proliferação neoplásica não encapsulada de células que variam de fusiformes a poligonais (melanócitos). As mesmas apresentam anisocitose e anisocariose moderada, muitas delas com pigmento enegrecido no citoplasma. Entre as células neoplásicas há moderado estroma fibrovascular. Derme superficial – há focos com infiltração de linfócitos e plasmócitos, as células do epitélio têm um aspecto vacuolizado.

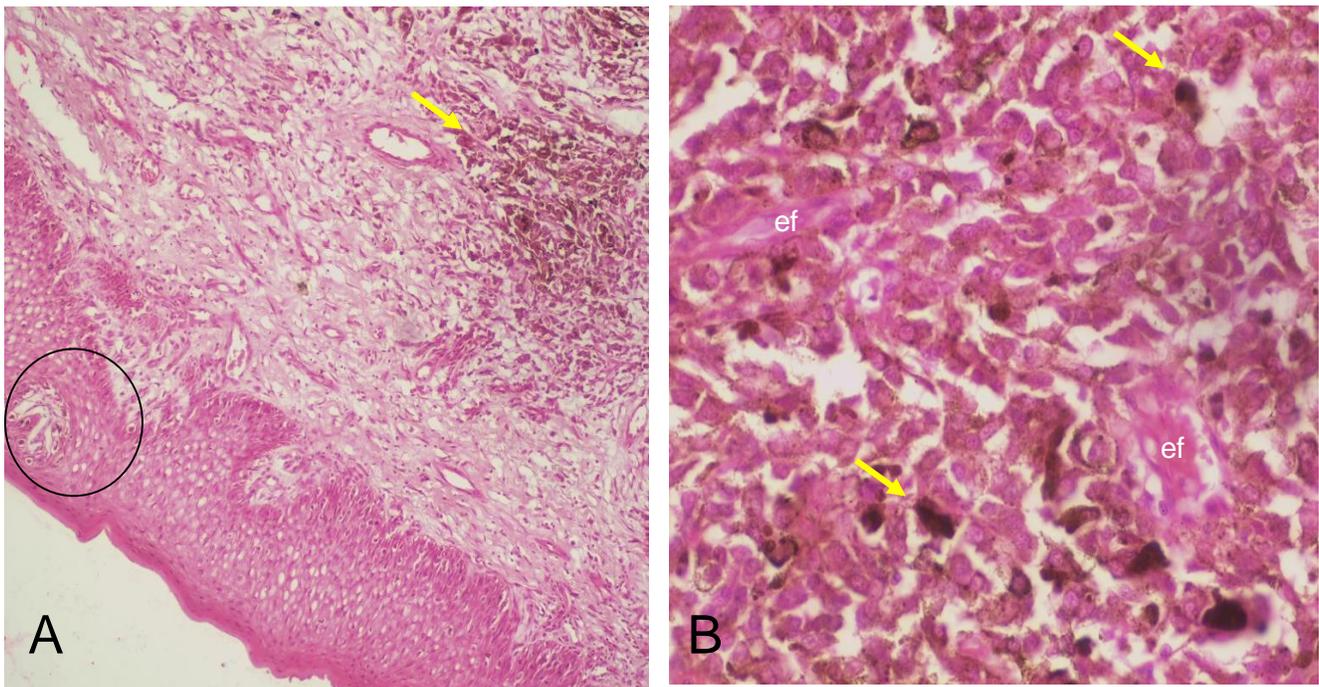


Figura 8: A. Derme profunda com proliferação neoplásica não encapsulada de células fusiformes

apoligonais (melanócitos), muita delas com pigmento enegrecido no citoplasma (melanina) (setas) H.E. 40X. B. Células neoplásicas com pigmento enegrecido no citoplasma (seta) e estroma fibrovascular (ef) – H.E. 40x.

- **P2: Gengiva** – Múltiplas anastomoses finas de trabéculas de epitélio neoplásico que se estendem até a submucosa e estão rodeados por uma resposta inflamatória mista (neutrófilos e macrófagos) e acentuada. Na periferia das trabéculas neoplásicas, as células estão desorganizadas e poligonais com quantidades moderadas de anfófilos com bordas indistintas. Os núcleos são ovais com cromatina vesicular e múltiplos pequenos nucléolos magentas distintos. Em direcção ao centro das trabéculas, há diferenciação escamosa abrupta em células poligonais maiores com pontes intercelulares (desmossomas), citoplasma eosinofílico pálido com pequenas quantidades de material eosinofílico brilhante (disqueratose).

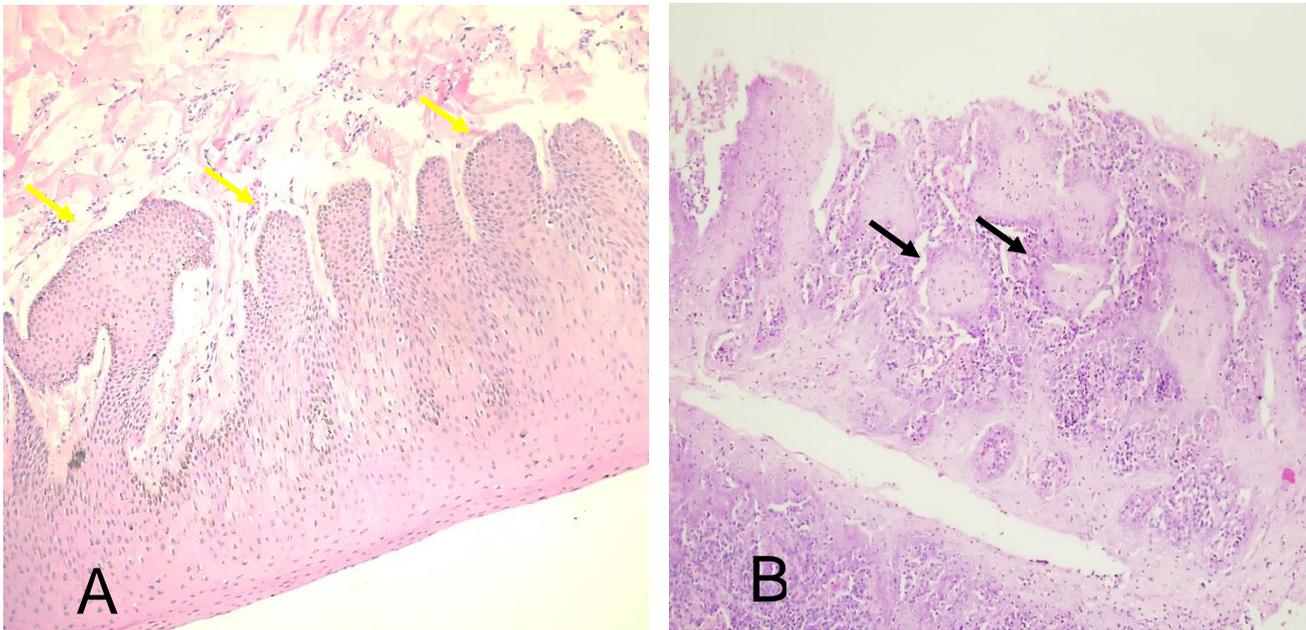


Figura 9: A. Hiperplasia do epitelial com formação de papilas que se projectam a submucosa– 1H.E. 10X. B. Trabéculas de células epiteliais neoplásicas na submucosa (**setas pretas**), circundadas por células inflamatórias – H.E. 10x.

5.2.11. Diagnóstico definitivo

De acordo com os achados clínico-patológicos e histopatológico, foram estabelecidos os diagnóstico definitivos de Melanoma Maligno (**P1**) e Carcinoma das Células Escamosas (**P2**). O estadiamento, prognóstico e tempo de sobrevivência dos pacientes são ilustrados na Tabela 10.

Tabela 10: Diagnósticos definitivos estabelecidos nos pacientes.

| P | Diagnóstico definitivo | Estágio | Prognóstico | Tempo de sobrevida |
|----------|---------------------------------|----------------|--------------------|---------------------------|
| 1 | Melanoma maligno | III | Mau | 3 meses (eutanásia) |
| 2 | Carcinoma das células escamosas | II | Bom | 9+ |

6. Discussão

A cavidade oral é bastante afectada por neoplasias e corresponde ao quarto local mais acometido por esta patologia em pequenos animais (Gineste, 2016; Fonseca *et al.*, 2014). Entre as neoplasias orais, o melanoma e carcinoma de células escamosas são as neoplasias malignas não odontogénicas mais frequentes. O melanoma maligno representa 30 a 40% enquanto que o carcinoma de células escamosas 17-25% das neoplasias da boca (Munday *et al.*, 2017; Sarowitz *et al.*, 2017).

Os melanomas orais ocorrem em cães de todas as raças, entretanto, são mais prevalentes em raças fortemente pigmentadas (Lopes *et al.*, 2020; Moreira *et al.*, 2017). O P1, animal do presente estudo, era da raça Golden Retriever, e está dentro grupo considerado de maior risco. Para o carcinoma de células escamosas oral, não existe predisposição racial ou sexual (Fernando *et al.*, 2016; Morris e Dobson, 2007; Head *et al.*, 2002). No entanto, Morris e Dobson (2007); Verstraete (2005), referenciam que cães de porte médio e grande são afectados por neoplasias da cavidade oral, facto que pode fundamentar a ocorrência do CCE no P2.

A idade dos pacientes com neoplasias orais foi de 6 e 16 anos, corroborando com Blume (2020); Liptak e Withrow (2007), que referem que, a faixa etária mais por neoplasias orais é de cães adultos, seguidos de idosos contemplando na maioria a idade entre 7 a 14 ou mais anos.

Não existe predisposição sexual no caso de neoplasias da cavidade oral (Blume, (2020); Meteun, (2017); Liptak e Withrow, (2007). Por outro lado, Smith (2005); Tams, (2005); Howard, (2002), relatam uma maior predisposição as neoplasias orais em cães machos o que coincide com o sexo dos pacientes dos casos relatados neste estudo.

O melanoma oral, usualmente apresenta-se como uma massa solitária, com superfície lisa (Colombo 2022; Veloso, 2019; Cunha, 2013). Sardá (2018) relata que o tumor pode apresentar consistência firme, hemorrágico e ulcerado, devido ao crescimento acelerado, concomitante a traumas secundários. As características morfológicas descritas no P1, são similares às retratadas pelos autores acima citados.

Os achados clínicos comuns ao melanoma oral descritos na literatura, foram encontrados no P1, que apresentava halitose, dentes frouxos (Morreira *et al.*, 2017), sialorreia, secreção nasal, sangramento oral, disfagia, perda de apetite e perda de peso além da presença do tumor ulcerado e hemorrágico (Morreira *et al.*, 2017; Viana *et al.*, 2017). Outro facto observado no P1, que foi citado por Moreira *et al.* (2017), é a deformação facial, devido ao desenvolvimento da massa neoplásica e infiltração local.

O aspecto macroscópico do CCE diagnosticado no P2 é similar ao reportado por vários autores (McEntee, 2012; Niemec, 2012). A neoplasia apresenta um comportamento localmente agressivo,

podendo causar invasão óssea, por isso são realizados exames de imagem como radiografia e TAC, para determinar a extensão da lesão e melhor planejar a terapêutica (McEntee, 2012). O facto de o exame radiográfico no P2 não ter revelado destruição óssea pode ser justificado pelo facto de este exame evidenciar lesão quando a lise óssea acometer 40% ou mais do córtex ósseo. Portanto, radiografias aparentemente normais não excluem invasão óssea (Daleck e Nardi, 2016). Por outro lado, Morris e Dobson (2015), afirmam que três projecções com a boca do paciente são preconizadas. Uma oblíqua lateral direita, oblíqua lateral esquerda e ventrodorsal ou dorsoventral, evitando-se a sobreposição das estruturas ósseas da região, contudo, não foi possível fazer as três projecções com o P2.

A anemia normocítica não regenerativa observada no P1 pode estar associada a supressão da eritropoiese devido a doenças crônicas, como infecção, doença renal crônica e malignidade (De Oliveira, 2019; Diniz, 2019).

A linfopenia observada no P1, é compatível com inflamação e necrose gerada pelo tumor ulcerado, assim como possível infecção, visto que, a boca é um ambiente contaminado e contém diversos microorganismos que podem causar infecções oportunistas (Mangieri, 2016; Bergman, 2007).

Não foram encontradas alterações bioquímicas em ambos pacientes e para este achado, Cardoso *et al.* (2004) referem que a presença de alterações depende do quadro fisiológico e do órgão afectado. Os desvios dos parâmetros da análise bioquímica são incomuns nos pacientes com neoplasias orais. Estes são classificados como achados secundários as alterações fisiopatológicas causadas pela neoplasia, devendo ser consideradas as variações individuais de cada animal (Ferreira, 2015; Lurie *et al.*, 2008).

Dentre as modalidades adoptadas para o tratamento de neoplasias orais, a excisão cirúrgica é a preferencial (Colombo, 2022; Veloso, 2019; Luz, 2018; Silva, 2018). Para o (P1), paciente com melanoma oral, foi feita apenas a nodulectomia sem uso da técnica de maxilectomia que seria apropriada para este caso, pois o proprietário não consentiu com a cirurgia, por esta envolver a estética do animal (Luz, 2018),

Após a avaliação clínico-cirúrgica do P2, paciente com CCE, baseado na literatura foi indicado a mandibuloectomia como tratamento cirúrgico, uma vez que se tratava de um tumor localmente agressivo, e com invasão óssea (Fiani *et al.*, 2020). Assim como descreve Fossum (2014) e Radlinsk (2014), a técnica empregada se baseou nos princípios de mandibuloectomia rostral, que permite um bom controle local do tumor, tem boa aceitação por parte dos tutores e é bem tolerada pelos cães e gatos que costumam adaptar sua alimentação em algumas semanas (Pippi e Gomes, 2016).

As características histológicas do P1, foram correspondentes ao melanoma antes relatado por outros autores em localizações como globo ocular, cavidade oral e metástase em locais como pulmão e linfonodos (Rodrigues *et al.*, 2017; Lindoso *et al.*, 2019). E para o P2, as características histológicas foram compatíveis com o CCE pobremente diferenciado (grau IV) anteriormente descritas por outros autores no tecido cutâneo e cavidade oral (Cunha, 2021; Goldschmidt e Goldschmidt 2017).

O estadiamento foi realizado com base nos exames clínicos, laboratoriais, radiográfico e histológicos. A classificação usada foi estabelecida pela OMS, tendo sido identificado como melanoma no estágio III para o P1 e carcinoma de células escamosas no estágio II, para o P2. Os resultados do P1 e P2 condizem com a literatura que destaca os estágios II a superior como os mais frequentes na clínica de pequenos animais, apresentando envolvimento ósseo. Geralmente, estas neoplasias são diagnosticadas já no estágio II devido a dificuldade dos tutores em perceber que o animal está com alguma lesão oral, o que permitiria levar o animal à clínica precocemente (De Oliveira, 2019; Diniz, 2019; Mestrinho, 2010). Devido a frequente ocorrência de metástase e alto potencial invasivo, o prognóstico do melanoma oral é desfavorável (Lindoso *et al.*, 2019; Veloso, 2019), facto observado no P1, por apresentar os seguintes aspectos: estágio III, sinais paraneoplásicos (anemia), falta da implementação da técnica adequada de cirurgia (maxilectomia). O tempo médio de sobrevivência está correlacionado com o estadiamento do tumor (Colombo, 2022). Em geral, a taxa de sobrevivência por mais de um ano fica em torno de 10% dos cães acometidos por melanomas e pelo menos 27% dos melanomas orais apresentam recidiva após tratamento (Blume, 2020; Sardá, 2018). O P1 foi eutanasiado aos 3 meses por apresentar recidiva, caracterizada pela não cicatrização no local onde foi removido o nódulo, apresentou quadro de vômitos e manifestou halitose novamente. Não foi submetido a necropsia porque o proprietário não aprovou que tal fosse feito.

O prognóstico do CCE oral é variável de acordo com a localização e agressividade do tumor, contudo, quando localizadas mais rostralmente, no geral, apresentam melhores resoluções (Dias *et al.*, 2013). O P2, apresentou um prognóstico favorável, pelos seguintes aspectos: Localização anatômica da neoplasia (incisivos mandibulares), estágio II, técnica cirúrgica implementada (mandibuloectomia). Cães com CCE, quando submetidos a maxilectomia, apresentam um tempo de sobrevivência médio de 19 meses (Pippi e Gomes, 2016) ou 26 a 36 meses (Liptak e Wthrow (2013); Munday *et al.* (2017) ainda ressaltam que, por ser um tumor pouco metastático, há muitos casos onde o paciente apresenta remissão completa. O cão relatado neste trabalho vive há 9 meses, desde à intervenção cirúrgica.

O melanoma e carcinoma de células escamosas orais devem ser considerados no diagnóstico diferencial de lesões tumorais que acometem a cavidade oral de cães. O diagnóstico precoce destas neoplasias contribui para um melhor tratamento e prognóstico.

7. Conclusão

Após a avaliação dos resultados e de acordo com os objectivos propostos, foi possível concluir que:

- O melanoma e carcinoma de células escamosas orais são algumas das neoplasias mais comuns da cavidade oral de cães;
- O tratamento preferencial para as neoplasias orais, é a excisão cirúrgica, podendo ser associado ou não a quimioterapia ou radioterapia;
- O melanoma apresentou-se em estágio III e com prognóstico mau;
- O carcinoma de células escamosas oral, apresentou-se em estágio II e com prognóstico bom;
- A prevalência em animais idosos e seu diagnóstico tardio, contribui para o prognóstico desfavorável dos animais acometidos por neoplasias orais;
- Para um prognóstico favorável, o diagnóstico precoce, classificação e estadiamento clínico correctos são de grande importância em neoplasias orais.

8. Recomendações

À comunidade académica

- Publicação de mais trabalhos abordando acerca da saúde bucal dos animais;
- Introdução de tópicos sobre a saúde oral dos animais nas unidades académicas do curso de licenciatura em Medicina Veterinária.

Aos clínicos:

- Realizar o exame clínico da cavidade oral, nas consultas de rotina por forma a diagnosticar precocemente as enfermidades bucais;
- Conhecer os factores de risco relacionados a cada tipo de afecção oral, de modo a permitir que os médicos veterinários sugiram profilaxias, tratamentos e acompanhamento especializado visando diminuição de sua incidência e complicações.

Aos tutores:

- Necessidade de levar os animais à consulta periodicamente (pelo menos duas vezes ao ano);
- Adopção de hábitos de higiene bucal nos cães.

9. Referências bibliográficas

1. Adams, V.J.; Evans, K.M.; Sampson, J.; Wood, J.L.N. (2010). **Methods and mortality results of a health survey of purebred dogs in the UK.** Journal of Small Animal Practice. Vol. 1, nº 4, pp. 512–524.
2. Andrade, J.O.M.; Santos, C.A.S.T.; Oliveira, M.C. (2018). **Fatores associados ao câncer de boca: Um estudo de caso-controle em uma população do Nordeste do Brasil.** Revista Brasileira de Epidemiologia. Vol.18, nº 4, pp. 894-905.
3. Arzi, B.; Verstraete, J.M. (2012). **Clinical staging and biopsy of maxillofacial tumors.** In: Verstraete J.M.; Lommer M.J. Oral and Maxillofacial Surgery in Dogs and Cats. W.B. Saunders. Vol. 38, nº 3, pp. 373-380.
4. Ballesteros, G.C.S. (2019). **Monografía de Grado: Revisión Bibliográfica de Linfoma Canino.** Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales (UDCA). Bogotá, pp. 12-46.
5. Bandeira, L.G.R. (2018). **Melanoma metastático sem foco primário identificável em um cão Fila Brasileiro – relato de caso e revisão de literatura.** Universidade Federal da Paraíba, Areia, pp. 38.
6. Barreto, H.; Trindade, D.C.; Mazzeco, R.A.; Oliveira, J.M.; Custodio, A.C.F.; Sá, M.A.F. (2017). **Aspectos patológicos, clínicos, cirúrgicos e terapêuticos do melanoma oral em cão – relato de caso.** Revista Científica de Medicina Veterinária. Vol. 28, nº 2. pp. 1-11.
7. Bennett, D.C. (2008). **How to make a melanoma: what do we know of the primary clonal events?** Pigment Cell e Melanoma Research. Vol. 21, nº 12, pp. 27-38.
8. Bergman, P.J.; Breen, M. (2007). **Paraneoplastic syndromes.** In: Withrow, S.J.; Macewen, E.G. Small animal clinical oncology. 4ª ed. WB Saunders Company, pp. 77-94.
9. Bonfati, U.; Bertazzolo, W.; Gracis, M.; Roccabianca, P.; Romanelli, G.; Palermo, G.; Zini, E. (2015). **Diagnostic value of cytological analysis of tumours and tumourlike lesions of the oral cavity in dogs and cats: A prospective study on 114 cases.** The Veterinary Journal. Vol. 205, nº 2, pp. 322-327.
10. Boston, S.E.; Lu, X.; Culp, W.T.N.; Montinaro, V.; Romanelli, G.; Dudley, R.M.; Liptak, J.M.; Mestrinho, L.A.; Buracco, P. (2014). **Efficacy of systemic adjuvant therapies administered to dogs after excision of oral malignant melanomas: 151 cases (2001-2012).** Journal of the American Veterinary Medical Association. Vol. 245, nº36, pp. 401-407.
11. Bussani, R.; De-Giorgio, F.; Abbate, A.; Silvestri, F. (2015). **Cardiac metastasis.** Journal of Clinical Pathology. Vol. 60, nº 2, pp. 27-34.
12. Blume, G.R. (2020). **Estudo retrospectivo de alterações neoplásicas e não neoplásicas da cavidade oral de cães no distrito federal.** Tese (Doutorado em Saúde Animal). Universidade de Brasília. Brasília-DF, pp. 10-84.
13. Caires, C.E.T. (2018). **Imunofenotipagem do linfoma canino pela técnica da imunocitoquímica (cell block).** Dissertação (Mestrado em Ciências Animais). Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, pp. 11-39.

14. Caubi, A.F.; Xavier, R.L.F.; Filho, M.A.L.; Chalegre, J.F. (2004). **Biópsia**. Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial. Vol. 4, nº 1, pp. 39-46.
15. Camargo, L.P.; De Conceição, L.G.; Costa, P.R.D.S. (2008). **Neoplasias melanocíticas cutâneas em cães: estudo retrospectivo de 68 casos (1996-2004)**. Brazilian Journal Veterinary Research Animal Science. Vol. 45, nº 2, pp. 138-152.
16. Cardoso, P.F.; Fantoni, D.T.; Miranda, B.C.; Matera, J.M. (2004). **Prevalence of Neoplastic Diseases in Pet Birds Referred for Surgical Procedures**. Veterinary Medicine International. Vol. 1, nº 2, pp. 1-7.
17. Carrol, J.; Devau, M.; Wilson-Robles, H.; Hoppes, S.; Rech, R.; Russell, K. E.; Heatley, J.J. (2020). **Oncology of Reptiles: Diseases, Diagnosis, and Treatment**. Veterinary Clinics of North America. Exotic Animal Practice. Vol. 20, nº 2, pp. 87-110.
18. Chamberlain, T.P.; Lommer, M.J. (2012). **Clinical behavior of odontogenic tumors**. In: Arzi, B.; Verstraete, F.J.M. 1ª ed. Oral and maxillofacial surgery in dogs and cats. Pennsylvania, pp. 403-410.
19. Cray, C.; Langlois, I.; Bégin-Pépin, M.; Hélie, P. (2020). **Chondroblastic osteosarcoma of the middle ear in a guinea pig (Cavia porcellus)**. Canadian Veterinary Journal. Vol. 59, nº 39, pp. 855-859.
20. Colombo, K.C. (2022). **Melanoma de cavidade oral em cães: características epidemiológicas, clínicas e patológicas**. Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento. Vol. 11, nº 13, pp. 124.
21. Colombo, K.C.; Lima, D.A.; Rossi, L.A.; Bianchi, M.M.; Sapin, C.F. (2022). **Melanoma de cavidade oral em cães: características epidemiológicas, clínicas e patológicas**. Research, Society and Development. Vol. 11, nº 14, pp.1-10.
22. Cunha, R.M.C. (2021). **Carcinoma de células escamosas em cão: Electroquimioterapia associada ou não a cirurgia e correlação com a sobrevida**. Escola de veterinária, colegiado do programa de pós-graduação em ciência animal. Belo horizonte, pp. 48-49.
23. Cunha, S.C.S. (2013). **A utilização da radioterapia como terapia adjuvante no tratamento do melanoma oral em um cão**. Acta Scientiae Veterinariae. Vol. 41, nº 6, pp. 24-26.
24. Cruz, G.M. (2016). **Fibrossarcoma em cavidade oral de um cão: Relato de caso**. TCC (Graduação) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Tuiuti do Paraná – Utp, Curitiba, pp. 32-37.
25. Cullen, J.M.; Breen, M. (2017). **An overview of molecular cancer pathogenesis, prognosis, and diagnosis**. In Meteun, D.J. Tumors in Domestic Animals, 5ª ed. New York: Wiley Blackwell, pp. 9-34.
26. Daleck, C.R.; De Nardi, A.B. (2016). **Oncologia em Cães e Gatos**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Roca, pp. 766.
27. Das, S. (2013). **Acanthomatous ameloblastoma in a female Spitz dog with rare atypical histomorphology: A case study**. Veterinary World. Vol. 6, nº 4, pp. 219-222.

28. De Oliveira, F.M. (2019). **Linfoma multicêntrico em cão – relato de caso. Monografia (Bacharelado em Medicina Veterinária).** Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Centro de Ciências Rurais Medicina Veterinária. Curitiba, pp. 15-41.
29. Dias, R.A.; Miotto, M.R.; Daleck, C.R.; Santana, A.E. (2013). **Melanoma canino: clínica, hematologia e tratamento.** Ciência Rural. Santa Maria. Vol. 41, nº 7, pp. 1245-125.
30. Diniz, W.W.M. (2019). **Estudo retrospectivo dos casos de linfoma em cães e gatos no período de 2018-2019 em boa vista – RR.** Monografia (Bacharelado em Medicina Veterinária). Universidade Federal de Roraima (UFRR). Centro de Ciências Agrárias, pp. 12-51.
31. Dyce, K.M. (2004). **Tratado de anatomia veterinária.** 3ª ed, Rio de Janeiro: Elsevier, pp. 287-317.
32. Dyce, K.M.; Wensing, C.J.G.; Sack, W.O. (2016). **Tratado de anatomia veterinária.** 6ª ed, Rio de Janeiro: Elsevier, pp. 307-376.
33. Ettinger, S.J.; Feldman, E.C. (2004). **Tratado de medicina interna veterinária. Doenças do cão e do gato.** 5ª ed, Guanabara Koogan, pp. 1261-1269.
34. Felizzola C.R.; Martins M.T.; Stopiglia A.; Araújo N.S.; De Sousa, S.O.M. (2004). **Compound odontoma in three dogs.** Vol. 20, nº 5, pp. 79-83.
35. Fernando, D.V.X.; Azevedo, S.C.S.; Souza, V.O. (2016). **Carcinoma de células escamosas em cão: relato de caso.** Saber Digital, Valença. Vol. 9, nº 1, pp. 115-128.
36. Ferreira, B.M.I. (2015). **Doença periodontal no cão – Caracterização da doença periodontal no Hospital Veterinário Montenegro – Estudo 50 casos – Período: 1 de setembro a 1 de março de 2015.** Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, pp. 35.
37. Ferro, D.G.; Lopes, F.M.; Venturini, M.A.F.A.; Correa, H.L.; Gioso, M.A. (2004). **Prevalência de neoplasias da cavidade oral de cães atendidos no centro odontológico veterinário odontovet entre 1994 e 2003.** Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR, . Vol. 7, nº 2, pp. 123-128.
38. Fiani, N.; Verstraete, F.J.M.; Kass, P.H.; Cox, D.P. (2020). **Clinicopathologic characterization of odontogenic tumors and focal fibrous hyperplasia in dogs: 152 cases (1995-2005).** Journal of the American Veterinary Medical Association. Vol. 238, nº 4, pp. 495- 500.
39. Figueira, S.E.; Evans, S.M.; Shofer, F. (2018). **Recognizing oral disease.** In: Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association Congress. Vancouver, Canadá, pp. 47-50.
40. Figueiredo, L.C.; Cordeiro, L.N.; Arruda, A.P.; Carvalho, M.D.F.; Ribeiro, E.M.R.; Coutinho, H.D.M. (2003). **Câncer de pele: estudo dos principais marcadores moleculares do melanoma cutâneo.** Revista Brasileira de Cancerologia. Vol. 49, nº 7, pp. 179-183.
41. Fossum, T.W. (2014). **Cirurgia de Pequenos Animais,** 4ª ed. Elsevier Brasil, pp. 5008.
42. Fonseca, A.K.S.; Muzzi, B.S.; Rios, P.B.S.; Kawamoto, F.Y.K.; Sampaio, G.R. (2014). **Hemimaxilectomia caudal em cão com melanoma amelanocítico – relato de caso.** XXIII

Congresso de Pós-Graduação da Universidade Federal de Lavras (UFLA). Minas Gerais, pp. 16-23.

43. Fulton, A.J.; Nemecek, A.; Murphy, B.G.; Kass, P. H.; Verstraete, F.J.M. (2013). **Risk factors associated with survival in dogs with non-tonsillar oral squamous cell carcinoma: 31 cases (1990-2010)**. Journal of the American Veterinary Medical Association Vol. 6, n^o 2, pp. 696-702.
44. Garrett, L.D.; Coyle, V.J. (2009). **Finding and treating oral melanoma, squamous cell carcinoma, and fibrosarcoma in dogs**. Veterinary Medicine. Vol. 11, n^o 66, pp. 74-81.
45. Gendler, A.; Lewis, J.R.; Reetz, J.A.; Schwarz, T. (2010). **Computed tomographic features of oral squamous cell carcinoma in cats: 18 cases (2002–2008)**. Journal of the American Veterinary Medical Association. Vol. 2, n^o 4, pp. 319-325.
46. Gioso, M.A. (2007). **Neoplasia da cavidade oral**. In: **Odontologia veterinária para o clínico de pequenos animais**. 2^a ed. São Paulo: Manole. pp. 91-100.
47. Gineste, D.L. (2016). **Melanoma orais em cão: Relato de caso**. Monografia (Pós-Graduação) - Centro universitário CESMAC, Paraná, pp. 23.
48. Goldschmidt, M.H. (2010). **Hemangiossarcoma**. In: Meuten, D.J. Tumors in domestic animals. 4^a ed. Iowa: Iowa State, pp. 99-101.
49. Goldschmidt, M.H.; Goldschmidt, K.H. (2017). **Epithelial and Melanocytic Tumors of the Skin**. In: Meuten, D.J. Tumors in domestic animals, 5^a ed. Iowa: Iowa state. pp. 88.
50. Gross, T.L.; Thrke, P.J.; Walder, E.J.; Affolder, V.K. (2005). **Doenças de pele do cão e do gato: Diagnóstico clínico e histopatológico**. 2^a ed. São Paulo: Roca, pp. 706-707.
51. Guedes, A.G.P.; Kosovsky, J.K.; Marretta, S.M. (2016). **Assessment of the effects of gabapentin on activity levels and owner-perceived mobility impairment and quality of life in osteoarthritic geriatric cats**. Journal of the American Veterinary Medical Association. Vol. 253, n^o 5, pp. 579-585.
52. Head, K.W.; Else, R.W.; Dubielzig, R.R. (2002). **Tumors of the Alimentary Tract**. In: Meuten, D.J. Tumors in Domestic Animals. 4^o ed. Ames, Iowa State Press, USA. pp. 423-430.
53. Hernandez, B.; Adissu, H.A.; Wei, B.R.; Michael, H.T.; Mrlino, G.; Simpson, R.M. (2018). **Naturally occurring canine melanoma as a predictive comparative oncology model for human mucosal and other triple wild-type melanomas**. International Journal of Molecular Sciences. Vol. 19, n^o 2, pp. 1-19.
54. Howard, P.E. (2002). **Neoplasias maxilares e mandibulares**. In: Bichard, S.J.; Sherding, R.G. Manual Saunders – Clínica de Pequenos Animais. 2^a ed. São Paulo: Roca, pp. 1181-1189.
55. Hillman, L.A.; Garrett, L.D.; De Lorimier, I.P.; Charney, S.C.; Borst, L.B.; Fan, T.M. (2010). **Biological behavior of oral and perioral mast cell tumors in dogs: 44 cases (1996-2006)**. Journal of the American Veterinary Medical Association. Vol. 237, n^o 8, pp. 936-942.
56. Junqueira, L.C; Carneiro, J. (2017). **Trato digestivo**. In: Junqueira, L.C; Carneiro, J. Histologia

básica. 13^a ed. Rio de Janeiro - RJ: Guanabara Koogan, pp. 280-285.

57. Junqueira, E.R.; Fellous, S.M.; Frezatti, F.; Nascimento, A.R. (2008). **Ciclo de Vida das Organizações: análise epistemológica e uma proposta de 5 estágios**. In: Encontro da Anpad-Enapad. 1^a ed. Rio de Janeiro. Anais XXXII, pp. 44-49.
58. Kaneko, J.J.; Harvey, J.W.; Bruss, M.L. (2008). **Clinical biochemistry of domestic animals**. Academic Press. 8^a ed. New York: pp. 234-235.
59. König, H.E.; Sotonyi, P.; Ruberte, J.; Liebich, H.G. (2016). **Sistema Digestório**. In: König, H.E.; Liebich, H.G. Anatomia dos Animais Domésticos (Textos e atlas coloridos). 6^a ed. Porto: Editora Artmed, pp.307-376.
60. Lindoso, J.V.S.; Rufino, A.K.B.; Luz, P.M.S.; Silva, T.S.; Júnior, F.L.S.; Sousa, F.B.; Sales, K.K.S. (2019). **Melanoma metastático em cão: Relato de caso**. Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia. Vol. 11, n^o 1, pp. 346-350.
61. Liptak, J.M.; Withrow, S.J. (2007). **Cancer of the gastrointestinal tract – Oral Tumors**. In: Vail, D.M.; Withrow, S.J. Small Animal – Clinical Oncology. 4^a ed. Canada: Saunders Elsevier, pp. 455-473.
62. Liptak, J.M.; Withrow, S.J. (2013). **Cancer of the Gastrointestinal Tract**. Section A: Oral tumors. In: Withrow, S.J.; Vail, D.M.; Page, R.L. (Eds.), Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology. 5^a ed. St Louis: Saunders Elsevier, pp. 381-395.
63. Lopes, C.E.B.; Moreira, M.V.L.; Carvalho, B.A.; Carvalho, P.H.; Ferreira, E.; Guedes, R.M.C.; Ecco, R. (2020). **Melanoma oral amelanótico metastático com acometimento neurológico e gonadal em um cão fêmea - relato de caso**. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia. Belo Horizonte. Vol. 72, n^o 6, pp. 2271-2278.
64. Lurie, D.; Barabas, K.; Milner, R.; Adin, C. (2008). **Cisplatina: uma versão de toxicidade e aplicações terapêuticas**. Oncologia Veterinária e Comparativa. Vol. 6, n^o 1, pp. 1-18.
65. Luz, A. C. A. (2017). **Neoplasias orais em cães diagnosticadas no laboratório de patologia animal do hospital veterinário da universidade federal de Uberlândia: estudo retrospectivo**: (Trabalho de Conclusão de Curso). Universidade Federal de Uberlândia, Faculdade de Medicina Veterinária, Uberlândia, Minas Gerais, Brasil, pp. 26.
66. Luz, L.G. (2018). **Tumor de cavidade oral em cão: relato de caso**. Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso – Curso de Medicina Veterinária), Universidade Federal de Santa Catarina, Curitibanos, pp. 36.
67. Mangieri, J. (2016). **Síndromes paraneoplásicas em cães e gatos**. Em: Daleck, C.R.; De Nardi, A.B. Oncologia em cães e gatos. 2^a ed. Roca, Rio de Janeiro, pp. 482-500.
68. Martano, M.; Iussich, S.; Morello, E.; Buracco, P. (2018). **Canine oral fibrosarcoma: Changes in prognosis over the last 30 years**. The Veterinary Journal. Vol. 241, n^o 89, pp. 1-7.
69. Mendonça, P.P. (2015). **Perfil epidemiológico do câncer de boca em cães: estudo multicêntrico**. Dissertação de mestrado. Universidade de São Paulo, pp. 16-18.

70. Mestrinho, L. A. P. (2010). **Sobrevivência pós-cirúrgica em neoplasias da cavidade oral no cão e no gato. Relação do marcador nuclear Ki-67 com a sobrevivência.** Dissertação de Mestrado em Oncologia. Faculdade de Medicina Veterinária do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto, pp. 28.
71. Meteun, D.J. (2017). **Tumors in domestic animals.** 5ª ed. Ames: Iowa: Wiley-Blackwell, pp.476.
72. Meyer, D.J.; Coles, E.H.; Rich, L.J. (1992). **Veterinary laboratory medicine interpretation and diagnosis.** Philadelphia-USA, WB Saunders Company, pp. 328-329.
73. Mickiewicz, E.; Wingvist, E.; Hershock, D.M.; Posner, M.D.; Blaiman, C.R. (2019). **Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer.** New England Journal of Medicine. Vol 357, nº 17, pp. 1705-1715.
74. Moreira, M.I.; Rodrigues, M.C.; Silva, F.L.; Araújo, B.M.; Gomes, M.S.; Liarte, A.S.C.; Nunes, H.V. (2017). **Melanoma amelonótico oral em cão jovem: Relato de caso.** Pubvet – Medicina Veterinária e Zootecnia. Vol.11, nº 12, pp.1233-1238.
75. Morris J.; Dobson J. (2002). **Cabeza e cuello.** In: Morris J.; Dobson J. Oncología en Pequeños Animales. Inter-Médica Editorial. Buenos Aires, Argentina pp.92-101.
76. Morris, J. Dobson, J. (2015). **Oncologia em Pequenos Animais.** São Paulo: Blackwell Publishing, pp. 234-244.
77. Muchinski, C.M. (2017). **Melanoma em cavidade oral de cães: estudo retrospectivo de 25 casos.** Monografia (Graduação em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, pp. 26-30.
78. Munday, J.S.; Lohr, C.V.; Kiupel, M. (2017). **Tumors of the Alimentary Tract.** In: Meuten, D.J. Tumors in Domestic Animals. 5ª ed. Ames: Iowa State. pp. 499-601.
79. Murphy, S.M.A.; Kommers, G.D.; Barros, C.S.L.; Piazer, J.V.M.; Rech, R.R; Riet-Correas, F.; Schild, A.L. (2020). **Neoplasias do trato alimentar superior de bovinos associadas ao consumo espontâneo de samambaia (Pteridium aquilinum).** Pesquisa Veterinária Brasileira. Vol. 26, nº 26, pp. 112-122.
80. McEntee, M.C. (2012). **Clinical behavior of nonodontogenic tumors.** In: Arzi, B.; Verstraete, F.J.M. Oral and maxillofacial surgery in dogs and cats. Pennsylvania: Elsevier, pp. 387–402.
81. Nanci, A.; Ten Cate, A.R. (2013). **Estrutura dos tecidos orais.** In: Nanci, A.; Ten Cate, A.R. Ten Cate's Oral Histology: Development, Structure, and Function, 8ª ed. St. Louis, MO: Mosby Elsevier, pp. 1-13.
82. Nagamine, G.C.; Castro, C.C.; Silva, C.M.L.; Rossato, P.D.A.; B, M.; Grecco, B.F. (2017). **Factores prognósticos e o seu papel classificação histológica dos carcinomas de células escamosas cutâneas.** Research, Society and Development. Vol. 10, nº 6, pp. 520-527.
83. Niemeč, A. (2012). **Histological Subtypes of Oral Non-tonsillar Squamous Cell Carcinoma in Dogs.** Journal of Comparative Pathology. Vol. 147, nº 89, pp. 111-120
84. Niemeč, A.; Murphy, B.G.; Jordan, R.C.; Kass, P.H.; Verstraete, F.J.M. (2012). **Oral papillary**

- squamous cell carcinoma in twelve dogs.** Journal of Comparative Pathology. Vol. 150, n^o, pp. 155-161.
85. Nishiya, A.T.; Massoco, C.O.; Felizzola, C.R.; Perlmann, P.; Batschinski, K; Tedardi, M.V.; Garcia, J.S.; Mendonça, P.P.; Teixeira, T.F.; Dagli, M.L.Z. (2016). **Comparative aspects of canine melanoma.** Veterinary Sciences. Vol.3, n^o 1, pp. 1-22.
86. Nothrup, M. D.; Gieger, J.F. (2010). **Bases da patologia em veterinária.** 2^a ed. Rio de Janeiro. Elsevier, pp. 201.
87. Nunes, F.C. (2015). **Analisis of clinico-pathological data, therapeutical conduct and overall survival of canine mammary lesions attended at the veterinary hospital of the Federal University of Minas Gerais (UFMG).** Brazilian Journal of Veterinary Pathology. Vol. 7, n^o 2, pp. 122–126.
88. Oliveira, G.C.A. (2019). **Mandibuloectomia parcial em cão com melanoma: relato de caso.** Pubvet. Vol. 13, n^o 4, pp.148.
89. Oliveira, A.I.A. (2014). **Linfoma Canino e Felino: Revisão Bibliográfica e Estudo de 3 Casos Clínicos.** Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Veterinária). Universidade de Lisboa. Lisboa, pp. 4-51.
90. Pinho, M. (2005). **Angiogênese: O Gatilho Proliferativo.** In: Pinho, M. Biologia Molecular do Câncer: fundamentos para a prática médica. 1^a ed. Rio de Janeiro. Revinter Ltda, pp.155-162.
91. Pipi, N. L.; Gomes, C. (2016). **Neoplasias da Cavidade Oral.** In: Daleck, C.R.; De Nardi, A. B. Oncologia em Cães e Gatos. 2^a ed. Roca, pp. 569-585.
92. Proença, A.R.S.G. (2009). **Linfoma Maligno Multicêntrico Canino. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária).** Universidade Técnica de Lisboa. Lisboa, pp. 2-76.
93. Proteau, A.; André, C. (2019). **Canine melanomas as models for human melanomas: clinical, histological, and genetic comparison.** Genes.Vol, 10, n^o 3, pp. 1-20.
94. Putnová, B.; Burová, J.; Georgiou, M.; Fichtel, T.; Stehlík, L.; Frgelecová, L.; Skoric, M. (2020). **Occurrence site of canine oral lesions: a retrospective study of 659 cases.** Acta Veterinary Brno. Vol. 89, n^o10, pp. 179-187.
95. Radlinsky, M.G. (2014). **Cirurgia da Cavidade Oral e da Orofaringe.** In: Fossum, T.W. Cirurgia de Pequenos Animais. 4^a ed. Elsevier, pp. 386-583.
96. Ragnarsson-Olding, B.K. (2011). **Spatial density of primary malignant melanoma in sunshielded body sites: a potential guide to melanoma genesis.** Acta Oncologica. Vol. 50, n^o 8, pp. 323-328.
97. Raskin, R.E.; Meyer, D.J. (2003). **Pele e Tecido Subcutâneo.** In: Atlas de Citologia de Cães e Gatos. 3^a ed. São Paulo: Roca, pp 29-78.
98. Requicha, J.F.M.F. (2010). **Neoplasias da cavidade oral do cão. Estudo retrospectivo de 14 anos.** Dissertação de mestrado. Vila-Real, pp. 23-39.

99. 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.** Monografia submetida ao Curso de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Campina Grande, Patos, pp. 13.
100. Rolim, V.M.; Casagrande, R.A.; Watanabe, T.T.; Wouters, A.T.; Wouters, F.; Sonne, L.; Driemeier, D. (2012). **Melanoma amelanótico em cães: estudo retrospectivo de 35 casos (2004-2010) e caracterização imuno-histoquímica.** Pesquisa Veterinária Brasileira. Vol.32, n. 5, pp. 340-346. Rosolem, M.C.; Moroz, L.R.; Rodigheri, S.M. (2012). Carcinoma de células escamosas em cães e gatos – Revisão de literatura. Pubvet, Londrina. Vol. 6 nº 6, pp. 193.
101. Santos, I.F.C.; Cardoso, J.M.M.; Marujo, R.B. (2013). **Fibroma periférico odontogênico em cão- relato de caso.** Revista Lusófona de Ciência e Medicina Veterinária. Vol. 6, nº 1, pp. 44.
102. Santos, I.F.C.; Cardoso, J.M.M.; Bambo, O.; Oliveira, K.C. (2013). **Hemi- maxilectomia no tratamento de fibroma oral em cão - caso clínico.** Revista Lusófona de Ciência e Medicina Veterinária. Vol. 6, nº 2, pp. 34-40.
103. Santos, I.S.S. (2018). **Estudo retrospectivo das neoplasias em canídeos e felídeos domésticos, analisadas pelo Laboratório de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Técnica de Lisboa, no período compreendido entre 2000 e 2009.** Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa, pp. 36-41.
104. Sardá, F.O. (2018). **Melanoma de cavidade oral em cão com metástase nos linfonodos regionais – relato de caso.** Monografia (Graduação em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária, Escola Superior Batista do Amazonas, Manaus, AM, pp. 25-29.
105. Sarowitz, B.N.; Davis, D.J.; Kim, S. (2017). **Outcome and prognostic factors following curative-intent surgery for oral tumours in dogs: 234 cases (2004 to 2014).** Journal of Small Animal Practice, Gloucester. Vol. 58, nº 3, pp. 146-153.
106. Silva, M.A. (2018). **Aspectos clínicos epidemiológicos das neoplasias da cavidade oral de cães.** Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) - Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, pp.10-21.
107. Silva, L.G. (2015). **Descrição clínico-cirúrgico de seis casos de maxilectomia parcial para o tratamento de neoplasias em cavidade oral em cães** (Trabalho de Conclusão de Curso). Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, Brasil, pp. 45-46.
108. Simonetti, O.; Lucarini, G.; Brancorsini, D.; Nita, P.; Bernardini, M.L.; Biagini, G.; Offidani, A. (2002). **Immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase 2 and matrix metalloproteinase 9 in cutaneous melanocytic lesions.** Cancer. Vol. 95, nº 4, pp. 602-624.
109. Simons, J.C. (2015). **Melanoma oral metastático: tratamento com radioterapia e nivolumabe.** Revista de Medicina. Vol. 99, nº 12, pp. 619-625.
110. Sorenmo, K.U. (2003). **Canine mammary gland tumors.** The Veterinary clinics of North America. Small Animal Practice. Vol. 33, nº 3, pp. 573.

111. Smedley, S.C.; Spangler, W.L.; Esplin, D.G.; Kitchell, B.E.; Bergman, P.J.; Ho, H.Y.; Bergin, I.L.; Kiupel, M. (2011). **Prognostic markers for canine melanocytic neoplasms: a comparative review of the literature and goals for future investigation.** Veterinary Pathology. Vol. 48, nº 5, pp. 54-72.
112. Schneider, L.; Silva, L.M.C.; Valle, B.D.S.; Correa, L.G.; Fernandes, C.G.; Grecco, F.B. (2021). **Carcinoma de células escamosas cutâneo em cães.** PubVet. Vol.15, nº 3, pp.11.
113. Smith, M.M (2005). **Oral and salivary gland disorders.** In: Ettinger, S.J; Feldman, E.C. Textbook of Veterinary Internal Medicine. 6ª ed. Filadélfia: Elsevier Saunders, pp. 37-40.
114. Smith, S.H.; Goldschmidt, M.H.; McManus, P.M. (2002). **A comparative review of melanocytic neoplasms.** Veterinary Pathology. Vol. 39, nº 1, pp. 651-678.
115. Spangler, W.L.; Kass, P.H. (2006). **The histologic and epidemiologic bases for prognostic considerations in canine melanocytic neoplasia.** Veterinary Pathology. Vol. 43, nº6, pp. 136-149.
116. Tams, T.R. (2005). **Doenças Oncológicas do Sistema Digestório.** Gastroenterologia de pequenos animais. 2ª ed. São Paulo: Roca, pp. 365 – 371.
117. Timm, L.L. (2005). **Técnicas Rotineiras de Preparação e Análise de Lâminas Histológicas.** Caderno La Salle. Vol. 2, nº 11, pp. 231-239.
118. Uzal, F.A.; Navarro, M.A.; Li, J.J.; Freedman, J.C.; Shrestha, A. McClane, B.A. (2016). **Comparative pathogenesis of enteric clostridial infections in humans and animals.** Journal Toxinology Veterinary. Vol. 9, nº 3, pp. 361.
119. Verstraete, F.J.M. (2005). **Mandibulectomy and maxillectomy.** Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice, Philadelphia. Vol. 35, pp. 1009-1039.
120. Veloso, M.P.S. (2019). **Melanoma em cão: relato de caso.** Monografia (Graduação em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Cruz das Almas, BH, pp. 35-18.
121. Vieira, S.C. (2016). **Oncologia básica para profissionais de saúde.** Universidade Federal do Piauí. 1ª ed. Brasil: Edufpi, pp. 12.
122. Viana, D.B.; Veloso, N.M.; Neto, O.C.; Papacosta, N.G.; Nunes, G.M.; Guedes, V.R. (2017). **Melanoma em cão - relato de caso.** In: Simpósio Produção Sustentável e Saúde Animal, Maringá, pp. 56.
123. Weyden, L.; Brenn, T.; Patton, E.E.; Wood, G.A.; Adams, D.J. (2020). **Spontaneously occurring melanoma in animals and their relevance to human melanoma.** The Journal of Pathology. Vol. 252, nº 17, pp. 4-21.
124. Wingo, K. (2018). **A review of dental cements.** Journal of Veterinary Dentistry. Vol. 35, nº 1, pp. 643-658.
125. White, R.A.S. (2003). **Mandibulectomy and maxillectomy in the dog: long term survival in 100 cases.** Journal of Small Animal Practice. Vol. 32, nº 2, pp. 203.

10. Anexos

Anexo I: Resultado do hemograma do P1



Proprietário: Carlota Diniz
Nome do animal: Pooky
Espécie: Canina
Raça: Golden
Microchip:

Data: 14-09-2022
Idade: 15 anos
Sexo: Macho

| Análise | Unid. | Valor de Referência |
|--|---------|--------------------------------|
| Hematologia | | |
| Hemograma | | |
| Eritrograma | | |
| Ertrócitos | L 4,72 | 10 ¹² /L 5,10 – 8,5 |
| Hemoglobina | L 10,70 | g/dL 11,0 – 19,0 |
| Hematócrito | L 29,70 | % 33,0 – 56,0 |
| Volume Globular Médio | 62,80 | fL 60,0 – 76,0 |
| Hemoglobina Globular Média | 22,60 | pg 20,0 – 27,0 |
| Concentração de Hemoglobina Globular Média | 361 | g/L 300 – 380 |

| Análise | Relativo | Absoluto | Unid. | Valor de Referência |
|-----------------|----------|----------|--------------------|---------------------------|
| Leucograma | | | | |
| Leucócitos | | 15,15 | 10 ⁹ /L | 6,0 – 17,0 |
| Neutrófilos | H 93,8 % | H 14,21 | 10 ⁹ /L | 52 - 81 % (3,62 – 12,3) |
| Eosinófilos | L 0 % | L 0,01 | 10 ⁹ /L | 0,5 - 10 % (0,04 - 1,62) |
| Basófilos | 0 % | 0 | 10 ⁹ /L | 0,0 - 1,3 % (0,00 - 0,12) |
| Linfócitos | L 3,3 % | L 0,49 | 10 ⁹ /L | 12 - 33 % (0,83 - 4,91) |
| Monócitos | 2,9 % | 0,44 | 10 ⁹ /L | 2 - 13 % (0,14 - 1,97) |
| Trombocitograma | | | | |
| Plaquetas | | 271 | 10 ⁹ /L | 117 - 490 |

Observações dos resultados: Linfopenia Anemia

Anexo II: Resultado da análise bioquímica do P1



Proprietário: Carlota Diniz
Nome do animal: Pooky
Espécie: Canina
Raça: Golden Retriever
Microchip:

Data: 09-10-2023
Idade: 16 anos
Sexo: Macho

| análise | Resultado | Unid. | Valor de Referência |
|----------------------------------|-----------|--------|---------------------|
| Hematologia | | | |
| Bioquímicas | | | |
| Proteína Total | 57,7 | g/L | 50,0 - 82,0 |
| Albumina | 24,2 | g/L | 23,0 - 40,0 |
| Globulinas | 33,5 | g/L | 21,0 - 45,0 |
| Albumina/Globulina | 0,72 | | |
| Triglicédeos | 1,10 | mmol/L | 0,00 - 1,13 |
| Colesterol Total | 6,77 | mmol/L | 2,84 - 8,27 |
| Lipopolissacarídeos | 78 | U/L | 15 - 137 |
| Amilase | 1250 | U/L | 400 - 1500 |
| Lactato Desidrogenase (LDH) | 49 | U/L | 40 - 400 |
| Alanino Aminotransferase (ALT) | 44 | U/L | 5 - 125 |
| Aspartato Aminotransferase (AST) | 21 | U/L | 0 - 50 |
| Gama Glutamil Transferase (GGT) | 2 | U/L | 0 - 10 |
| Fosfatase Alcalina | 41 | U/L | 17 - 212 |
| Bilirubinas Totais | 0,3 | umol/L | 0,0 - 15,0 |
| Ácidos Biliares | 2,17 | umol/L | 1,0 - 17,0 |
| Uréia | 5,61 | mmol/L | 2,50 - 9,60 |
| Creatinina | 101,1 | umol/L | 30,0 - 159,0 |
| Ureia/Creatinina | 55 | | 16 - 218 |
| Ácido úrico | 10 | umol/L | 0 - 60 |
| Glucose | 105,89 | mg/dL | 74,06 - 143,08 |
| Creatina Kinase (CK) | 148 | U/L | 10 - 200 |
| Cálcio | 2,37 | mmol/L | 1,98 - 3,00 |
| Fósforo | 1 | mmol/L | 0,81 - 2,19 |
| tCo2 | 18,3 | mmol/L | 12,0 - 27,0 |

Anexo III: Resultado do hemograma do P2



Proprietário: Tania Faria
Nome do animal: Gucci
Espécie: Canina
Raça: French bulldog
Microchip: 508094100000862

Data: 11-09-2023
Idade: 6 anos e 6 meses
Sexo: Macho

| Análise | Unid. | Valor de Referência |
|--|----------------|--------------------------------|
| Hematologia | | |
| Hemograma | | |
| Eritrograma | | |
| Eritrócitos | 8,40 | 10 ¹² /L 5,10 – 8,5 |
| Hemoglobina | H 20,70 | g/dL 11,0 – 19,0 |
| Hematócrito | 54,60 | % 33,0 – 56,0 |
| Volume Globular Médio | 64,90 | fL 60,0 – 76,0 |
| Hemoglobina Globular Média | 24,60 | pg 20,0 – 27,0 |
| Concentração de Hemoglobina Globular Média | 379 | g/L 300 – 380 |

| Análise | Relativo | Absoluto | Unid. | Valor de Referência |
|------------------------|----------------|---------------|--------------------|---------------------------|
| Leucograma | | | | |
| Leucócitos | | 6,5 | 10 ⁹ /L | 6,0 – 17,0 |
| Neutrófilos | 71,9 % | 4,68 | 10 ⁹ /L | 52 - 81 % (3,62 – 12,3) |
| Eosinófilos | 2,2 % | 0,14 | 10 ⁹ /L | 0,5 - 10 % (0,04 - 1,62) |
| Basófilos | 0 % | 0 | 10 ⁹ /L | 0,0 - 1,3 % (0,00 - 0,12) |
| Linfócitos | 24,2 % | 1,57 | 10 ⁹ /L | 12 - 33 % (0,83 - 4,91) |
| Monócitos | L 1,7 % | L 0,11 | 10 ⁹ /L | 2 - 13 % (0,14 - 1,97) |
| Trombocitograma | | | | |
| Plaquetas | | 220 | 10 ⁹ /L | 117 - 490 |

Anexo IV: Resultado do exame bioquímico do P2



Proprietário: Tania Faria
Nome do animal: Gucci
Espécie: Felina
Raça: French bulldog
Microchip: 508094100000862

Data: 11-09-2023
Idade: 6 anos e 6 meses
Sexo: Macho

| Análise | Resultado | Unid. | Valor de Referência |
|--------------------------------|-----------|--------|---------------------|
| Hematologia | | | |
| Bioquímicas | | | |
| Proteína Total | 68,6 | g/L | 57,0 - 89,0 |
| Albumina | 37,1 | g/L | 22,0 - 44,0 |
| Globulinas | 31,5 | g/L | 23,0 - 52,0 |
| Albumina/Globulina | 1,18 | | |
| Colinesterase | 1415,00 | U/L | 736 - 3016 |
| Amilase | 775 | U/L | 500 - 1800 |
| Alamino Aminotransferase (ALT) | 54,0 | U/L | 5 - 130 |
| Fosfatase Alcalina | 37 | U/L | 14 - 111 |
| Bilirrubinas Totais | 2,3 | umol/L | 0,0 - 15,0 |
| Uréia | 5,09 | mmol/L | 4,0 - 12,9 |
| Creatinina | 121 | umol/L | 44,0 - 212,0 |
| Ureia/Creatinina | 42 | | 27 - 182 |
| Ácido úrico | 10 | umol/L | 0 - 60,0 |
| Glucose | 96,33 | mg/dL | 74,06 - 159,12 |
| K+ | 4,43 | mmol/L | 3,50 - 5,80 |
| Na+ | 139,5 | mmol/L | 136,0 - 160,0 |