UNIVERSIDADE
LUSÓFONA

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS ORAL EM CÃES E GATOS: DESCRIÇÃO DE CINCO CASOS CLÍNICOS

Relatório apresentado a provas públicas para a obtenção do grau de mestre em Medicina Veterinária, orientado pela Professora Doutora Maria Isabel Carvalho e Professora Doutora Tânia Raquel Santos

Leonor Jasmins Freitas de Ramalho Carlos
21803466

Lisboa, 2024

UNIVERSIDADE
LUSÓFONA

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS ORAL EM CÃES E GATOS: DESCRIÇÃO DE CINCO CASOS CLÍNICOS

VERSÃO FINAL

Relatório de casos defendido em provas públicas na Universidade Lusófona, Centro Universitário de Lisboa, no dia 18/12/2024, perante o júri, nomeado pelo Despacho de Nomeação n.º: 1078/2024, de 02 de Dezembro, com a seguinte composição:

Presidente: Profª Doutora Laurentina Maria Rilhas Pedroso

Arguente: Prof. Doutor José Diogo Gonçalves dos Santos

Orientador: Profª Doutora Maria Isabel da Silva Carvalho

Este trabalho também foi orientado por Professora Doutora Tânia Raquel Santos

Leonor Jasmins Freitas de Ramalho Carlos

21803466

Lisboa, 2024

Agradecimentos

Teria sido extremamente difícil concluir este trabalho sem a ajuda incansável da minha orientadora, Professora Doutora Maria Isabel Carvalho. Posso, de forma orgulhosa, dizer que a minha escolha de orientadora não foi difícil. Desde o início que me incentivou e, nas fases mais custosas, que me animou. Agradeço muito o tempo e dedicação investidos ao longo destes últimos meses.

À minha Co-Orientadora, Professora Doutora Tânia Raquel Santos, que juntamente com a professora Maria, formaram "uma equipa maravilha". Agradeço muito pelo tempo investido, pela total disponibilidade e pelas sugestões fornecidas na revisão deste trabalho.

Quero também agradecer ao Dr. Pedro Rabaço, médico dentista, pela sua disponibilidade e transmissão de conhecimentos, que muito ajudaram a concluir este trabalho.

Agradeço à Universidade Lusófona, especialmente pelo apoio na altura do meu estágio na Alemanha. Estes seis anos de curso superaram as minhas expectativas e sei que muito se deve ao trabalho realizado todos os dias pela Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona. Deixa-me imensamente feliz ver a evolução do curso ao longo dos anos, graças ao vosso trabalho. Agradeço a todos os docentes que, todos os dias, me transmitiram conhecimentos que, certamente, aplicarei no meu futuro.

A Associação de Estudantes teve impacto no meu percurso académico. Ajudou-me a crescer a nível pessoal e profissional. Agradeço a todas as pessoas que me ajudaram e apoiaram nesta fase, com um agradecimento especial aos amigos que surgiram neste processo.

À Índia, Cati, Léo e Joana, agradeço-vos, do fundo do coração, pelo grupo de suporte que são, pelo apoio em momentos difíceis e pelas histórias que um dia contarei aos meus netos. Obrigada por me mostrarem que, de facto, este curso não se faz sozinho.

Agradeço aos meus amigos da escola que, ao longo destes seis anos, me ofereceram auxílio em momentos difíceis e que garantiram a minha estabilidade emocional.

Por fim, ao elemento mais importante deste percurso todo, a minha família. À minha prima Raquel, pela profunda amizade, pelo apoio constante e por ser como uma irmã. Ao meu irmão e à minha cunhada, por me apoiarem em todos os momentos e pelo suporte que são na minha vida. E, por fim, agradeço às duas pessoas mais importantes de todo o meu percurso, os meus pais. Sem vocês, a realização deste sonho nunca teria sido possível. Obrigada por investirem na minha educação desde pequena, por me ofereceram a melhor vida que podia desejar, e por me incentivarem todos os dias a ser feliz. Espero, um dia, ser como vocês.

Resumo

O carcinoma de células escamosas oral é um tumor maligno que emerge do epitélio estratificado da mucosa oral dos animais. Trata-se da neoplasia oral mais prevalente nos gatos e a segunda mais prevalente nos cães. É comum acometer animais geriátricos e não existe predisposição de género. Não existe predisposição de raça no entanto, nos cães, sabe-se que os mais afetados são de médio a grande porte. As localizações mais comuns desta neoplasia nos cães são a zona rostral da mandíbula ao nível da gengiva ou, mais caudalmente, nas amígdalas. Nos gatos pode afetar a língua, a gengiva, a faringe e as amígdalas.

O diagnóstico definitivo é obtido através de biópsia da massa e o estadiamento é essencial de forma a planear um tratamento adequado e respetivo prognóstico. O tratamento mais indicado é a excisão cirúrgica da massa, no entanto, consoante o caso, a cirurgia pode não ser a opção mais correta.

Com o presente trabalho pretendeu-se expor as diferentes abordagens ao carcinoma de células escamosas oral nos pequenos animais, desde o correto diagnóstico ao seu tratamento. Para tal, são descritos 5 casos clínicos de pequenos animais afetados por uma massa oral. O grande desafio passa pela deteção precoce da lesão e pela escolha do tratamento mais adequado, uma vez que se trata de uma neoplasia de elevada invasão e elevada taxa de recorrência. Este trabalho mostrou que a cirurgia pode, de facto, ser o tratamento definitivo quando a lesão é de pequenas dimensões, se localiza ao nível rostral e quando a sua deteção é atempada. Mostrou-se também que, quando são obtidas margens cirúrgicas livres de células neoplásicas, pode não ser necessário recorrer a terapias adjuvantes.

Palavras-chave: Carcinoma de células escamosas oral; Cão; Gato; Cavidade oral; Neoplasia oral;

Abstract

Oral squamous cell carcinoma is an invasive epithelial neoplasm that affects the oral cavity of dogs and cats. It is considered the most common oral tumor in cats, and second most common in dogs. It usually affects older animals, there is no gender predisposition reported, and the most affected dogs are usually medium to big sized. The typical sites of occurrence vary between the two species. Dogs usually present the mass in the rostral sites of the mandibula, on the gingiva or, less often, in the tonsils. Cats often present the oral mass in the sublingual region, gingiva, tonsils, and pharynx.

A biopsy is required to establish a definitive diagnosis of the tumor. Tumor staging is crucial in order to choose the best treatment and determine the prognosis. Surgery is the recommended treatment for some cases, depending on the location and staging of the mass.

The aim of this report is to expose the different approaches to oral squamous cell carcinoma, from its correct diagnosis to treatment. Therefore, five clinical cases of small animals affected by this neoplasia are reported. The big challenge of this tumor is an early diagnosis and the selection of an adequate treatment, given its invasive and destructive character. This report showed that surgery might, in fact, be the solution for this neoplasia, as long as the mass has small dimensions, is in a rostral location and is diagnosed in early stages. This paper also concluded that if tumor free margins are achieved in the surgery, additional treatments are not needed.

Keywords: Oral squamous cell carcinoma; Dog; Cat; Oral cavity; Oral tumor

Abreviaturas

BID - Duas vezes ao dia, do latim "*bis in die*"

CAMV - Centro de atendimento médico veterinário

CBCT - Tomografia computorizada em feixe cónico

CCE - Carcinoma de células escamosas

CCEO - Carcinoma das células escamosas oral

CCEOs - Carcinomas de células escamosas orais

COX 2 - Cicloxigenase-2

EMT - Transição mesenquimal-epitelial

EOD - A cada 2 dias, do inglês "every other day"

Et al. - e outros, do latim "*et alli*"

FDG - Fluorodesoxiglicose

FeLV - Vírus da leucemia felina

$FiCO_2$ - Fração inspirada de CO_2

FOXP3 - Forkhead box protein P3

G - Gauge

GECF - Gengivo-estomatite crónica felina

GLOB - Globulinas

HCT - Hematócrito

IL-1β - Interleucina 1 beta

IL-6 - Interleucina 6

IM - Via intramuscular

IV - Via intravenosa

LR - Lactato de ringer

LYM - Linfócitos

OMS - Organização mundial de saúde

OVH - Ovariohisterectomia

PAAF - Punção aspirativa por agulha fina

PET-CT - Tomografia Computorizada por emissão de positrões

PGE-2 - Prostaglandina E2

PO - Por via oral, do latim "*per os*"

RM - Ressonância Magnética

SID - Uma vez ao dia, do latim "*semel in die*"

STAT3 - Proteína tradutora de sinal e ativadora de transcrição 3

TC -Tomografia computorizada

TFH - Célula T folicular

TGF-1β - Fator de transformação do crescimento beta

TID - Três vezes ao dia, do latim "*ter in die*"

TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa

TNM - Tumor-Linfonodo-Metástase (Sistema de classificação TNM)

TP - Proteínas totais

TRC - Tempo de repleção capilar

Tregs - Células T reguladoras

bpm - Batimentos por minuto

cm - Centímetro

h - Hora

kg - Quilograma

l/min - Litros por minuto

mm - Milímetro

mg - Miligrama

µg - Micrograma

min - Minuto

rpm - Respirações por minuto

< - Inferior

> - Superior

% - Percentagem

Índice Geral

Índice de Tabelas *8*

Índice de Figuras *9*

1. Estágio curricular - Tierklinik Oberhaching *10*

2. Estágio curricular – Hospital VetOeiras *13*

3. Introdução *15*

3.1 Epidemiologia do carcinoma das células escamosas **15**

3.1.1. Incidência 15

3.1.2. Idade 16

3.1.3. Raça 16

3.2 Etiopatogenia **17**

3.2.1. Fatores de risco 17

3.2.2. Gengivo-estomatite crónica felina 18

3.2.3. Doença periodontal 20

3.3 Fisiopatologia do CCEO **20**

3.3.1. Localização 22

3.3.2. Drenagem linfática da cavidade oral 22

3.4 Apresentação Clínica **23**

3.5 Diagnóstico **24**

3.5.1. Classificação histopatológica e implicações prognósticas 26

3.5.2. Estadiamento 29

3.6 Tratamento **30**

3.6.1. Cirurgia 30

3.6.2. Radioterapia 32

3.6.3. Quimioterapia 33

3.7 Prognóstico **34**

4. Materiais e métodos *36*

5. Descrição de casos clínicos *37*

Caso clínico A: Excisão cirúrgica de CCEO labial **37**

Caso clínico B: Massa sublingual sem diagnóstico definitivo **42**

Caso clínico C: Maxilectomia unilateral rostral **46**

Caso clínico D: Mandibulectomia unilateral rostral 51

Caso clínico E: Massa gengival sem diagnóstico definitivo.....56

6. Discussão.....59

7. Conclusão 64

8. Referências Bibliográficas 65

Anexo.....I

Índice de Tabelas

Tabela 1: *Avaliação do parâmetro "T" e "N" da classificação TNM. 29*
Tabela 2: *Classificação TNM com base nos 3 parâmetros e atribuição de grau de malignidade. 29*
Tabela 3: *Análises sanguíneas pré-cirúrgicas 38*

Tabela A1: *Classificação Histológica ..... I*
Tabela A2*: Classificação Histopatológica de CCEO em humanos ..... I*
Tabela A3: *Classificação Histopatológica de Carcinomas. ..... II*
Tabela A4: *Classificação da invasão do CCEO e CCE cutâneo canino. ..... III*

Índice de Figuras

Figura 1 *Descrição por espécie dos animais que se apresentaram na Tierklinik Oberhaching 10*
Figura 2 *Representação esquemática da casuística observada na Tierklinik Oberhaching, consoante a área médica 12*
Figura 3 *Representação esquemática dos exames complementares de diagnóstico realizados na Tierklinik Oberhaching com o auxílio da autora. PAAF (punção aspirativa por agulha fina) 12*
Figura 4 *Descrição por espécie dos animais que se apresentaram no VetOeiras 13*
Figura 5 *Representação esquemática da casuística observada no VetOeiras, consoante a área médica 14*
Figura 6 *Representação esquemática dos exames complementares de diagnóstico realizados com o auxílio da autora no VetOeiras 14*
Figura 7: *Drenagem linfática da cabeça do gato e do cão. 23*
Figura 8: *(A) Fotografia da lesão (B) Doença periodontal 37*
Figura 9: *Radiografia oral. (A) Inflamação de tecido mole na zona do lábio ao nível do dente 104 (seta) (B) Doença periodontal moderada. Retração ligeira da linha óssea (seta). 39*
Figura 10: *Cavidade Oral (A) Doença periodontal no 2º quadrante (B) Doença periodontal no 1º quadrante 39*
Figura 11*: Aspeto final do local intervencionado imediatamente após a cirurgia 40*
Figura 12: *(A) Massa sublingual direita evidente (B) odontolitíase marcada 42*
Figura 13: *TC zona da mandíbula caudal. Presença de metástases nos gânglios linfáticos submandibulares 43*
Figura 14: *Radiografia oral (A) reabsorção óssea (seta laranja) e possível neoplasia (seta azul) (B) Doença periodontal (seta laranja) massa sublingual (seta azul) 44*
Figura 15: *Massa oral na gengiva (aprox. 3cm), aparentemente entre o dente 204 e 205. ..... 46*
Figura 16: *(A) (setas laranja) reatividade no periósteo (seta azul) alteração compatível com neoplasia (B) 47*
Figura 17: *Cavidade oral após a limpeza dentária 48*
Figura 18: *Marcação das margens cirúrgicas (a azul) 48*
Figura 19: *Após a extração da massa tumoral visualização dos cornetos nasais (seta) 49*
Figura 20: *Cavidade oral após extração e sutura. 49*
Figura 21: *Cavidade oral antes da intervenção 51*
Figura 22*: (A) Densidade elevada na zona dos músculos mastigatórios ao nível da mandíbula direita. (B) Processo de cicatrização recente (seta) 52*
Figura 23: *(A) Margens cirúrgicas a azul (B) Resseção da pele em cunha 53*
Figura 24: *(A) Mandibulectomia unirostral direita (B) Cavidade oral após encerramento dos bordos cirúrgicos 53*
Figura 25: *(A) Ligadura ortodôntica (B) Resultado final após a mandibulectomia 54*
Figura 26: *Presença de massa na cavidade oral 56*

Figura A1*: Histologia do CCEO ..... I*
Figura A2: *Características citológicas do CCEO ..... II*
Figura A3: *Lâminas de histopatologia de CCEO ..... II*

1. Estágio curricular - Tierklinik Oberhaching

No âmbito do mestrado integrado em medicina veterinária foram realizados dois estágios curriculares com a duração total de cinco meses. O primeiro estágio foi realizado na Alemanha, na cidade de Munique, num hospital veterinário de pequenos animais denominado *Tierklinik Oberhaching.* Foi realizado entre os dias 18 de setembro de 2023 e 18 de dezembro de 2023, sob a orientação do Professor Doutor Korbinian Pieper. Nas primeiras duas semanas de estágio, a autora teve a oportunidade de acompanhar especialistas de medicina interna na sua rotina diária. A terceira semana consistiu no acompanhamento de cirurgias tanto de tecidos moles como de ortopedia. A partir da quarta semana, a autora passou a ter a possibilidade de escolher os especialistas que gostaria de acompanhar, pelo que alternou entre várias especialidades.

Na figura 1 é possível observar a frequência relativa, por espécie, dos animais que se apresentaram ao hospital nos turnos em que a autora participou.

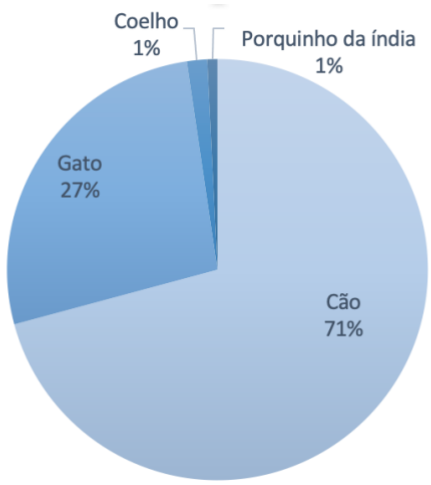


Figura 1 *Descrição por espécie dos animais que se apresentaram na Tierklinik Oberhaching*

O dia de trabalho começava pelas 7:00h, com uma reunião de equipa, na qual se discutiam e observavam os casos de raio X realizados no dia anterior. Essas reuniões eram úteis para discutir casos e minimizar a margem de erro nos diagnósticos feitos em consulta. Caso a autora estivesse a acompanhar o internamento nesse dia, a reunião continuava para a passagem de casos logo a seguir.

Durante este primeiro estágio, a autora acompanhou diferentes casos clínicos nas seguintes áreas: medicina interna, urgência, ortopedia, cirurgia de tecidos moles, dermatologia, internamento, cardiologia, estomatologia, endoscopia, oftalmologia, oncologia e neurologia. A área com a maior representatividade neste estágio foi a medicina interna, tal como consta na figura 2. Nestas consultas, frequentemente eram abordados casos de

endocrinologia, gastrenterologia e afeções do trato respiratório. O hospital em questão possuía uma grande afluência de pacientes, pelo que, muitas vezes, a autora deu auxílio aos médicos veterinários responsáveis nas consultas de urgência. Nas consultas de urgência observou-se casos de feridas, fraturas de membros, tromboembolismos aórticos, envenenamentos e vómitos persistentes. Este hospital tem vários especialistas das diferentes áreas. A ortopedia é uma das áreas pela qual é reconhecido, e a autora teve o privilégio de acompanhar os especialistas nas suas cirurgias e respetivas consultas. A cirurgia ortopédica mais realizada foi a osteotomia tibial de nivelamento da placa (do inglês, Tibial Plateau Leveling Osteotomy TPLO), seguindo-se de cirurgias de fraturas e amputações. Nas cirurgias de tecidos moles, a autora teve a oportunidade de assistir a orquiectomias e ovariohisterectomias tanto por cirurgia convencional como por laparoscopia, colocações de sondas esofágicas, remoção de abcessos e realização de biópsias intestinais. Na área de dermatologia, para além de assistir e auxiliar nas consultas, a autora realizava as citologias auriculares e deu auxílio em algumas videotoscopias e limpezas de canais auditivos em animais sob sedação. Nas consultas de imunoprofilaxia, a vacinação contra a rinotraqueite felina, calicivirose felina e panleucopenia felina (RCP) foi a mais realizada nos gatos, sendo que, nos cães, prevaleceu a vacinação contra a leptospirose e a raiva. Na cardiologia, assistiu-se a várias ecocardiografias. A autora assistiu e participou em procedimentos estomatológicos, tais como remoção de massas, mandibulectomias e procedimentos mais rotineiros como destartarizações. As áreas que foram menos frequentemente acompanhadas pela autora foram a oftalmologia, a oncologia e a neurologia.

Nas consultas, a autora realizava vários procedimentos tais como: a contenção, o exame físico, a administração de vacinas e outros fármacos e, a colheita de sangue para análise, limpeza de feridas, remoção de pontos pós-cirúrgicos e limpeza de ouvidos. No internamento auxiliava os responsáveis na administração de medicação e colheita de sangue, na monitorização dos animais e ainda na colocação de cateteres venosos.

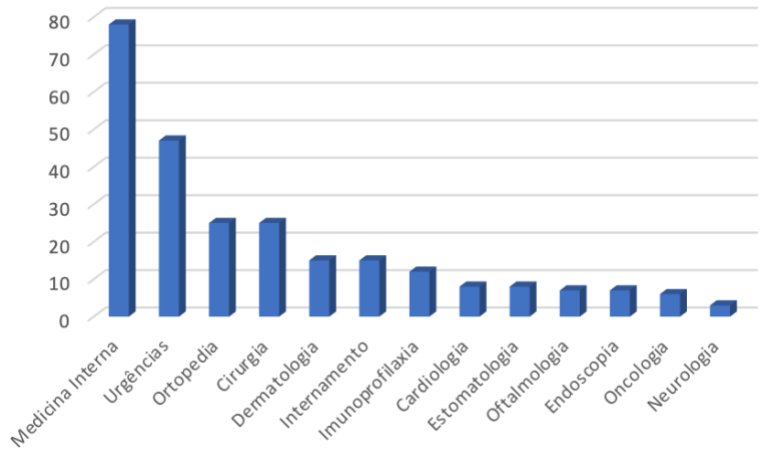


Figura 2 *Representação esquemática da casuística observada na Tierklinik Oberhaching, consoante a área médica*

Consoante a abordagem escolhida pelo médico veterinário responsável, quando havia a necessidade de realizar um exame complementar de diagnóstico, a autora dava o seu apoio. A figura 3 mostra os exames complementares de diagnóstico realizados com o seu auxílio.

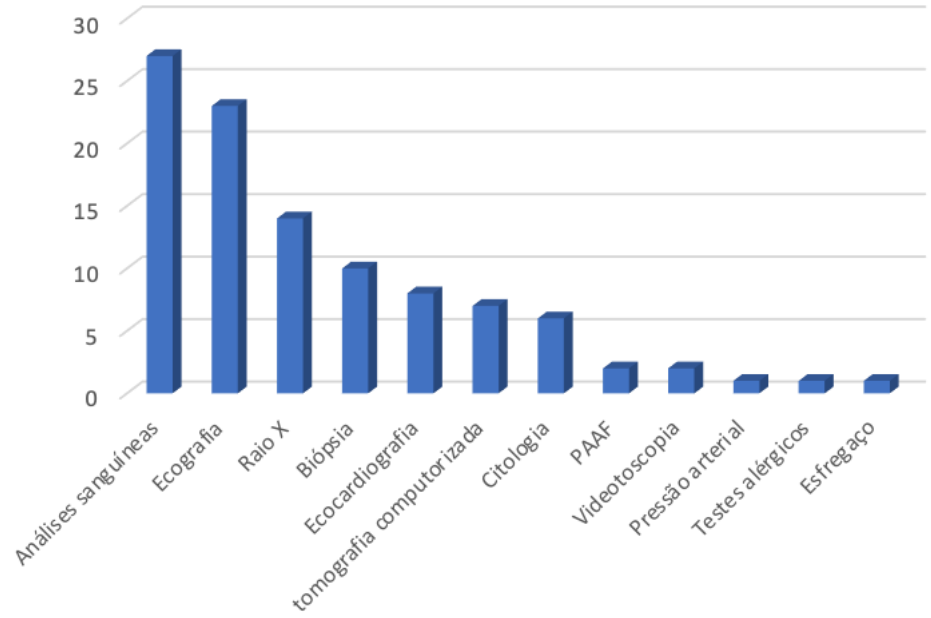


Figura 3 *Representação esquemática dos exames complementares de diagnóstico realizados na Tierklinik Oberhaching com o auxílio da autora. PAAF (punção aspirativa por agulha fina)*

2. Estágio curricular – Hospital VetOeiras

O estágio realizado no Hospital veterinário de pequenos animais VetOeiras, localizado em Oeiras, sob orientação da Dra. Rafaela Draque, ocorreu durante o período de 8 de janeiro de 2024 a 8 de março de 2024. Na figura 4 está representada a casuística por espécie, observada pela autora no decorrer do estágio.

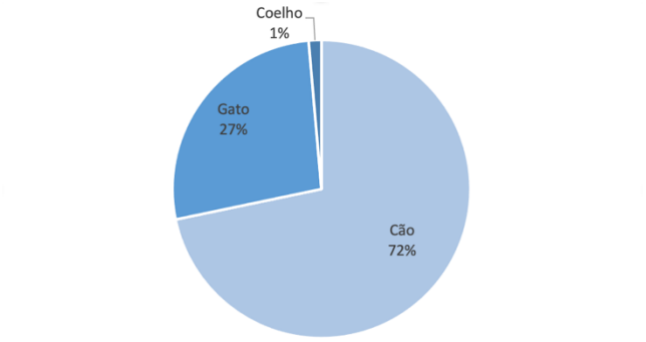


Figura 4 *Descrição por espécie dos animais que se apresentaram no VetOeiras*

O dia de trabalho começava por norma pelas 9:00h. A autora esteve predominantemente a assistir e a auxiliar nas consultas, onde realizava o exame físico e, por vezes, a administração de fármacos e vacinas. A autora participou nas tarefas do internamento, juntamente com o médico veterinário responsável, sendo que estas se assemelham às referidas no outro local de estágio, acrescentando a preparação de sistemas de soro, fornecimento de alimento e água aos animais internados e limpeza das suas jaulas. Neste hospital, a cirurgia de tecidos moles e ortopédica são as áreas de reconhecimento, pelo que foi possível auxiliar tanto na cirurgia como na anestesia. As cirurgias mais frequentes eram orquiectomias, ovariohisterectomias e remoção de abcessos e nódulos. Nas consultas de oftalmologia, a autora ajudava na contenção dos animais e teve a oportunidade de aplicar todos os seus conhecimentos das unidades curriculares de oftalmologia lecionadas durante o curso. Na ortopedia, participou em algumas consultas e em várias cirurgias de TPLO, artroscopias e artrodeses. Nas consultas de imunoprofilaxia, as vacinais mais comumente administradas nos cães foram contra a esgana canina, hepatite infecciosa canina, parvovirose canina, parainfluenza canina e a leptospirose canina (DHPPi/L4), vacina core recomendada a todos os cães a partir dos 3 meses de idade. Assistiu-se apenas a uma administração da vacina intranasal contra a *Bordetella bronchiseptica* e parainfluenza. Nos gatos, a vacina realizada com maior frequência foi a RCP e, menos frequentemente a vacina contra a leucemia felina (FeLV). Nas urgências prevaleceram casos de vómitos persistentes, envenenamentos e ataques epiléticos. Na área de estomatologia observaram-se casos rotineiros de destartarização e, menos frequentemente, remoção de massas orais.

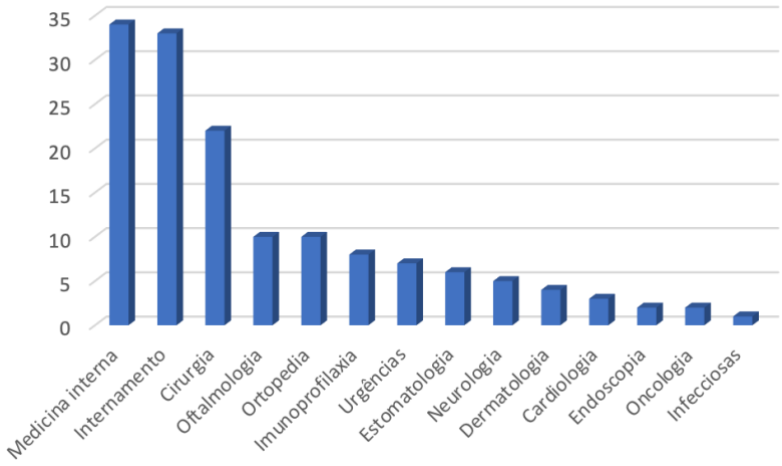


Figura 5 *Representação esquemática da casuística observada no VetOeiras, consoante a área médica*

À semelhança do estágio anterior, a autora teve a oportunidade de realizar alguns procedimentos para auxiliar no diagnóstico. Estes procedimentos estão descritos na figura 6.

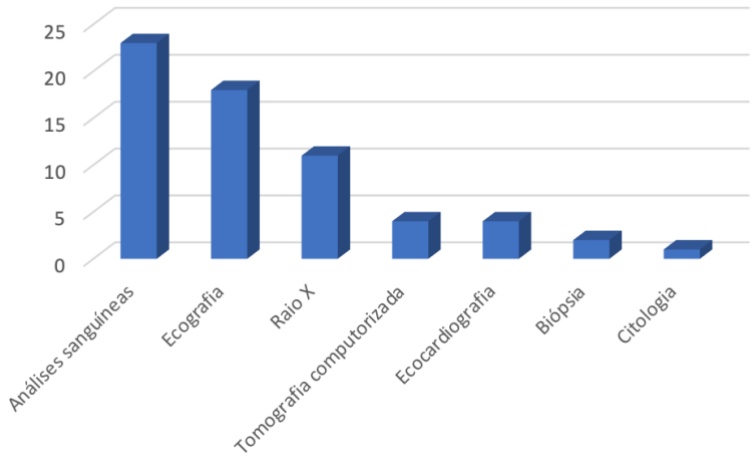


Figura 6 *Representação esquemática dos exames complementares de diagnóstico realizados com o auxílio da autora no VetOeiras*

3. Introdução

3.1 Epidemiologia do carcinoma das células escamosas

3.1.1. Incidência

Os tumores orais representam cerca de 6-7% de todos os tumores na população canina e 3% na população felina (Vail, Thamm & Liptak, 2020).

Na cavidade oral, as neoplasias mais frequentes nos cães são o melanoma maligno, o carcinoma das células escamosas e o fibrossarcoma. Nos gatos, o carcinoma das células escamosas é o mais prevalente seguindo-se o fibrossarcoma (Vail *et al*., 2020)

Num estudo publicado em 2020, que relata informações demográficas contemporâneas de tumores orais ao longo de 20 anos, verificou-se um aumento de 0,5% da sua incidência comparativamente aos valores reportados anteriormente (Cray, Selmic & Ruple, 2020). Os autores deste estudo acreditam que este aumento se deve ao avanço do setor da medicina veterinária, ao cuidado oral mais rotineiro e às consultas veterinárias mais frequentes.

O carcinoma das células escamosas oral, doravante designado por CCEO, é um tumor maligno que emerge do epitélio estratificado da mucosa oral dos animais (Goldschmidt, 1984; Tumuluri, Thomas & Fraser, 2002). O CCEO é causado por mutações espontâneas no DNA que alteram as características das células do epitélio oral, os queratinócitos. As mutações promovem a alteração de um queratinócito normal num queratinócito potencialmente maligno que se multiplica de forma anormal ou descontrolada (Scully & Bagan, 2009).

Nos gatos, o CCEO é observado em 70%-80% dos casos de tumores orais em animais geriátricos. Não existe predisposição de género, nem de raça ou tamanho do animal. Localiza-se mais frequentemente na zona da língua, das gengivas, da faringe e das amígdalas. Geralmente o CCEO tem uma apresentação proliferativa e ulcerada e, raramente, apresenta metástases tanto ao nível dos gânglios linfáticos como a nível sistémico, contudo, é frequente haver envolvimento ósseo (Vail *et al*., 2020).

O CCEO é observado em 17-25% dos casos de tumores orais em cães entre os 8 e os 10 anos. Também não existe predisposição de género, no entanto sabe-se que ocorre mais frequentemente em cães de raças de médio a grande porte e mais frequentemente na zona rostral da mandíbula. Geralmente o CCEO tem uma apresentação em forma de couve-flor de cor avermelhada e ulcerada e, em menos de 40% dos casos, apresenta metastização para os gânglios linfáticos ou a nível sistémico (Vail *et al*., 2020).

Os animais de companhia partilham o mesmo ambiente que os humanos e são, de certa forma, expostos aos mesmos carcinogéneos (Liu *et al*., 2015). Adicionalmente, os cães assemelham-se, em termos biológicos, ao ser humano, tal como sugerido por Nasir, Devlin, Mckevitt, Rutteman e Argyle (2001), que conclui que o cão é um modelo ideal para a investigação de vários tipos de tumores pela sua semelhança de DNA ao nível dos telómeros. Por serem frequentemente acometidos, tal como nos humanos, por tumores epiteliais espontâneos, os animais de companhia são foco de interesse para o estudo do carcinoma de células escamosas oral na medicina humana (Nasir *et al*., 2001).

Em relação aos humanos e de acordo com o relatório global de oncologia (Global Cancer Report) de 2018, o cancro do pescoço e da cabeça é o oitavo cancro mais frequente no mundo, sendo o carcinoma das células escamosas oral o mais comum (Bray *et al*., 2018).

3.1.2. Idade

O CCEO é uma neoplasia que acomete mais frequentemente animais adultos a geriátricos. Nos gatos, a idade média de diagnóstico do CCEO é de 12,4 anos, no entanto, à semelhança do que acontece nos cães, existem alguns casos reportados de gatos com esta patologia a partir dos 3 anos de idade (Cray et al., 2020; Stebbins, Morse & Goldschmidt, 1989).

De acordo com a literatura, a idade média dos cães diagnosticados com carcinoma de células escamosas oral é de 8,4 anos (Cray *et al*., 2020). Não obstante, é possível encontrar na literatura um pequeno número de relatos de cães, com menos de 2 anos de idade, que apresentam esta patologia (Sharma *et al*., 2021).

Nos humanos, o risco de CCEO aumenta com a idade, sendo mais comum manifestar-se a partir dos 40 anos (Sapp, Eversole & Wysocki, 2004).

3.1.3. Raça

Nos gatos, não foi identificada nenhuma predisposição racial para o desenvolvimento do CCEO (Cray *et al*., 2020; Vail *et al*., 2020)

Nos cães, as raças de médio e grande porte parecem ser as mais predispostas ao CCEO (Sharma *et al*., 2021;Kühnel & Kessler, 2010). Por outro lado, os resultados do estudo realizado por Delgado, Brilhante-Simões, Prada e Monteiro (2023) mostraram que as raças de pequeno porte também são afetadas por este tumor.

Embora não haja uma raça que seja particularmente propensa ao CCEO, existem atualmente alguns estudos que indicam uma predisposição racial para tumores orais em geral. Estudos mais antigos reportaram as raças *cocker spaniel*, o pastor alemão, *weimaraner*, *boxer* e o *pointer* como mais predispostas a tumores orais (Dorn & Priester,1976; Cohen, Brodey &

Chen, 1964). Os estudos mais recentes apontam para outras raças como o labrador *retriever* e o *golden retriever* (Cray *et al*., 2020; Vail *et al*., 2020).

Já no carcinoma das células escamosas a nível cutâneo, as raças mais predispostas são aquelas que apresentam a pele e pelagem despigmentada, tais como os dálmatas, *boxers, bull terriers* e *beagles* (Rothwell *et al*., 1987; Vail *et al*., 2020)

Considerando as discrepâncias na literatura, são necessários mais estudos para determinar quais raças estão realmente mais predispostas ao CCEO.

3.2 Etiopatogenia

3.2.1. Fatores de risco

À semelhança das neoplasias orais nos humanos, também nos cães e nos gatos existem alguns fatores que podem influenciar o desenvolvimento do CCEO (Bertone, Synder & Moore, 2003; Mikiewicz, Paździor-Czapula, Gesek, Lemishevskyi & Otrocka-Domagał, 2019).

Gatos que estejam expostos a ambientes com tabaco, que sejam alimentados com alimentos de lata ou que usem coleiras anti-parasitárias, parecem ter um maior risco de desenvolver este tumor (Bertone *et al*., 2003).

Quando um gato vive diariamente num ambiente onde o fumo de tabaco está presente, este acaba por não só inalar partículas do fumo, como também ingeri-las durante o *grooming* do pelo. Tal como nos humanos, a nicotina é metabolizada em cotinina que é excretada a nível urinário e a sua concentração aumenta proporcionalmente à exposição. Num estudo publicado em 2003 que avaliou os fatores de risco deste tumor em gatos domésticos, mostrou-se que este risco aumenta em duas vezes quando um dos tutores é fumador; quando o gato viveu 5 anos ou mais com um tutor fumador; ou quando 2 ou mais fumadores coabitam na mesma casa (Bertone *et al*., 2003). Segundo mencionado por Zaccone *et al*. (2022), na medicina humana existe uma grande afinidade da nicotina à melanina produzida no bulbo piloso e associada ao córtex do cabelo escuro. No entanto, não foi associado um aumento do risco de desenvolvimento do CCEO em gatos de pelagem escura.

O uso de coleiras anti-parasitárias foi também considerado um fator de risco no desenvolvimento do CCEO, possivelmente pela presença de carcinogéneos provenientes dos pesticidas químicos junto à cavidade oral. Gatos que utilizavam coleiras como prevenção de pulgas e carraças apresentaram um risco 5 vezes superior de desenvolver o CCEO. Curiosamente, gatos que utilizam shampoo como método preventivo, mostraram uma redução do risco em 90%. Os autores que levaram a cabo este estudo acreditavam que os banhos com shampoo anti-parasitário poderiam reduzir de forma significativa a presença de

contaminantes químicos no pelo e consequentemente reduzir a quantidade de químicos que os gatos ingerem no *grooming* (Bertone *et al*., 2003). Num estudo mais recente, não foi possível identificar a relação entre o uso de coleiras e o desenvolvimento de CCEO, presumivelmente pela alteração da composição química destas coleiras ao longo dos anos para produtos menos tóxicos (Zaccone *et al*., 2022).

A alimentação em latas apresenta um risco associado no desenvolvimento do CCEO. Gatos alimentados com atum em lata apresentam um risco aproximadamente 5 vezes superior de desenvolver o CCEO, comparativamente aos gatos que não têm este tipo de alimentação (Bertone *et al*., 2003). Uma dieta baseada neste tipo de comida húmida industrial com aditivos químicos tem um efeito negativo na cavidade oral, tornando-a propícia à doença periodontal e ao desenvolvimento desta neoplasia.

De acordo com Zaccone *et al*. (2022), a maioria dos felinos com um diagnóstico de CCEO já apresentou algum episódio de doença oral tal como gengivo-estomatite felina crónica, estomatite caudal, extração dentária, úlceras orais ou, menos frequente, granuloma eosinofílico felino. Portanto, existe possivelmente uma ligação entre inflamação oral e carcinogénese.

O CCEO foi também associado a felinos que vivem em ambiente rural com acesso ao exterior. Neste estudo, uma grande percentagem dos gatos apresentava gengivo-estomatite crónica. Assim, tornou-se difícil perceber se o ambiente em áreas rurais aumenta o risco de exposição a contaminantes carcinogénicos ou se o complexo gengivo-estomatite felino está associado ao CCEO. (Zaccone *et al*., 2022)

Tal como referido por Sharma *et al*. (2021), à data não existem estudos que reportem a etiologia desta neoplasia oral em cães. No entanto, sabe-se que 20% dos carcinomas de células escamosas orais (CCEOs) em humanos estão relacionados com a infeção por Papilomavírus (HPV) e, apesar de ainda pouco estudado, este pode igualmente ser um fator de predisposição ao CCEO tanto em cães como em gatos (Munday, Tucker, Kiupel & Harvey, 2015; Sequeira et al., 2022).

3.2.2. Gengivo-estomatite crónica felina

A gengivo-estomatite crónica felina (GECF) é uma doença inflamatória severa e geralmente crónica que afeta a mucosa oral de até 26% dos felinos domésticos (Kim, Kwak & Woo, 2023). Os gatos afetados desenvolvem lesões inflamatórias extensas ao longo da cavidade oral. Existem duas apresentações possíveis desta patologia- ulcerativa ou proliferativa, sendo possível observar ambas em simultâneo (Soltero-Rivera, Goldschmidt & Arzi, 2023). A GECF é habitualmente dolorosa e caracterizada pela inflamação lateral aos arcos palatoglossos, na gengiva e ocasionalmente na mucosa alveolar (Soltero-Rivera *et al*.,

2023). A progressão da inflamação a partir da gengiva até à mucosa oral mais caudal distingue o GECF da gengivite (Winer, Arzi & Verstraete, 2016).

Esta patologia imunomediada surge a partir de um desequilíbrio na formação de citoquinas inflamatórias resultando em inflamação crónica (Kuek, Hazleman, Östör, 2007).

De forma a entender a fisiopatologia da GECF, é necessário recordar o funcionamento das células do sistema imunológico. As células T (ou linfócitos T) incluem duas subpopulações - células T auxiliares (CD4+) e células T citotóxicas (CD8+), que desempenham papéis cruciais no sistema imunológico. A função principal das células CD4+ é ativar outras células imunológicas a libertar citoquinas inflamatórias e coordenar a resposta imune. Dentro do grupo de células CD4+ existem diferentes subtipos (como Th1, Th2, Th17), células T foliculares (TFH), e células T reguladoras (Tregs), cada uma especializada em combater diferentes tipos de patogénios. As células CD8+ são células citotóxicas que tipicamente combatem células infetadas por vírus ou bactérias intracelulares e aquelas que tenham sofrido transformação neoplásica (Kalia & Sarkar, 2018).

Na GECF foi detetado um aumento de células T CD8+, tanto a nível local nas lesões, como a nível circulatório, comparativamente ao número de células T CD4+, o que sugere que a resposta inflamatória à GECF seja mediada pelo sistema imunitário em resposta à estimulação antigénica provocada por patogénios intracelulares (Harley, Gruffydd-Jones & Day, 2011).

A *Forkhead box protein P3* (FOXP3) é uma proteína que funciona como fator de transcrição das células Tregs e garante o normal funcionamento das mesmas (Ono, 2020). Esta proteína é utilizada na medicina humana como marcador de prognóstico em determinados tumores, sendo um dos estudados o CCEO (Weed *et al*., 2013). Num estudo realizado por Vapniarsky et al. (2020), no qual foram avaliados os perfis de células imunológicas e a expressão genética de gatos com GECF, foram encontradas várias células imunoreativas à FOXP3. A maioria destas células incluía a proteína FOXP3 a nível intranuclear, no entanto foi igualmente detetada a nível intracitoplasmático. Na medicina humana foi demonstrado que um número elevado de células CD4+ infiltradas no tumor que expressem a FOXP3 ao nível do citoplasma, estão associadas a um prognóstico favorável, não havendo recorrência do CCEO nos 3 anos seguintes. No entanto, quando a FOXP3 se expressa ao nível intranuclear, existe uma associação com a recorrência tumoral (Weed *et al*., 2013).

Até ao momento, não existe uma associação comprovada entre a GECF e o CCEO. No entanto, tendo em conta a associação entre a inflamação crónica, transformação neoplásica e frequência do CCEO, poderá de facto existir uma relação que talvez venha a ser comprovada em estudos futuros.

3.2.3. Doença periodontal

A doença periodontal é uma das patologias mais diagnosticadas nos pequenos animais (Harvey, 1998). Esta patologia está descrita como tendo duas fases- a gengivite e a periodontite. A gengivite inicial é caracterizada por inflamação da gengiva, formada por uma placa bacteriana composta por bactérias orais contidas numa matriz de glicoproteínas salivares e polissacáridos, que através de uma higiene oral consistente se torna reversível (Carranza, Newman, Takei & Perry, 2006; Wiggs & Lobprise, 1997). A periodontite é a fase mais avançada e é definida por uma inflamação das estruturas de suporte dos dentes (ligamento periodontal e osso alveolar) causada por microrganismos (Carranza *et al*., 2006).

Atualmente não existem estudos publicados que associem a doença periodontal e a inflamação crónica ao desenvolvimento do CCEO (Sequeira *et al*., 2022). Contudo, esta associação é bastante estudada na medicina humana. Gopinath, Kunnath, Veettil, George Botelho e Johnson (2020) consideram a doença periodontal um fator de risco para o desenvolvimento do CCEO, devido à cronicidade da inflamação e do processo infeccioso. A inflamação crónica pode levar a alterações genéticas e epigenéticas que, por sua vez, causam supressão dos genes supressores tumorais, como o gene TP53. Em amostras de CCEO felinos, mutações neste gene e a desregulação da proteína p53 já foram descritas (Snyder, Bertone, Jakowski, Jennings-Ritchie & Moore, 2004; Supsavhad, Dirksen, Martin & Rosol, 2016).

3.3 Fisiopatologia do CCEO

Mutações celulares ocorrem com elevada frequência. Uma célula saudável é composta por mecanismos de reparação, capazes de corrigir essas mutações e evitar que as mesmas sejam transmitidas às células-filhas. No entanto, quando os mecanismos de reparação celular falham, por exemplo por mutações específicas, há uma acumulação de mutações que levam à formação de um processo maligno (Vail *et al*., 2020; Weber & Tannapfel, 2002). Sabe-se que o desenvolvimento do CCEO passa por um processo de múltiplos estadios, que está associado a alterações genéticas. A formação do CCEO, tal como acontece em outras neoplasias, é uma acumulação de alterações genéticas ao longo de um período de tempo. Na medicina humana, a exposição a fatores de risco (alcoolismo e tabagismo) é nefasta para o epitélio escamoso, causando inflamação em termos histológicos e, em termos biomoleculares, alterações no DNA (Bartsch, 2000; Bartsch, Rojas, Alexandrov & Risch, 1998). Quando há uma exposição contínua a estes fatores, as alterações são transmitidas às células-filhas e, dessa forma, a mutação torna-se fixa e irreversível.

A proteína p53 é codificada pelo gene supressor tumoral TP53 que frequentemente sofre mutações em várias neoplasias. O processo de desenvolvimento tumoral está fortemente associado a este gene e é, por essa razão, alvo de estudos há décadas,

especialmente na medicina humana (Joerger & Fersht, 2007; Kitayner et al, 2006). As neoplasias podem ser induzidas através da inativação da p53 devido a mutações ou inibição por produtos proto-oncogénicos (Jones, 1998). Nos tumores orais, este é também o gene que geralmente enfrenta mutações. No seu estudo, Snyder et al. (2004) mostrou que, gatos diagnosticados com CCEO, apresentam uma sobre expressão da p53. Num estudo realizado por Rodney et al. (2023) no qual foram comparados os perfis genéticos do CCEO felino com o CCEO humano, o gene mais frequentemente mutado foi também o TP53. Para além da proteína p53, estudos em medicina humana referem também a importância das proteínas p16, p27, p63 e p73 no desenvolvimento do CCEO. Todas as proteínas anteriormente referidas são supressoras de tumores que, segundo a literatura, consoante a fase de desenvolvimento do CCEO são inativadas (Papadimitrakopoulou *et al*., 1997; Reed *et al*., 1996).

Num estudo realizado em gatos, analisou-se também o gene KAT2B. Trata-se de um gene responsável pela acetilação de várias proteínas que têm como função a supressão de tumores (Di Cerbo & Schneider, 2013). No resultado do sequenciamento de RNA, o KAT2B mostrou-se significativamente alterado, tornando-o um candidato a gene motor do CCEO felino (Rodney et al, 2023).

A inflamação e a imunossupressão são dois fatores repetidamente associados ao desenvolvimento de processos malignos e à progressão do carcinoma das células escamosas no humano (Feller, Altini & Lemmer, 2013). Determinadas citoquinas inflamatórias e imunossupressoras apresentam-se desreguladas aquando da presença do CCEO humano: cicloxigenase-2 (COX-2), fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), interleucina 6 (IL-6), interleucina-1 beta (IL-1β), proteína tradutora de sinal e ativadora de transcrição 3 (STAT3) e o fator de transformação do crescimento beta (TGF-1β) (Feller *et al*., 2013; Ferris, 2015). A cicloxigenase-2 é um marcador imunitário associado a tumores epiteliais como o CCEO e é tipicamente induzido pela inflamação. A presença deste marcador está associada à recorrência tumoral e metastização em humanos com CCEO avançado (Feller *et al*., 2013; Yang *et al*., 2016). A COX-2 catalisa a síntese de prostaglandinas como a PGE-2, uma prostaglandina proinflamatória frequentemente associada ao processo de transformação tumoral (Braakhuis, Tabor, Kummer, Leemans & Brakenhoff, 2003). A PGE-2 aumenta o tempo de vida celular e induz a proliferação, migração e neoangiogénese através de múltiplos mecanismos (Feller *et al*., 2013).

Vários estudos realizados na medicina humana comprovaram que a presença de células T e T reguladoras no CCEO está associada ao prognóstico do CCEO e outras neoplasias. As células Tregs são uma subpopulação das células T CD4+ e são conhecidas por suprimirem a resposta imunitária de forma a evitar inflamação excessiva e respostas autoimunes. Na oncologia, estas células caracterizam-se pela sua habilidade de suprimir a

resposta anti-tumoral (Damasio, Nascicmento, Andrade, de Oliveira & Calzavara-Silva, 2022). Na literatura encontram-se divergências em relação à quantidade de células T reguladoras circulantes como fator de prognóstico, uma vez que alguns autores afirmam que uma elevada quantidade significa uma baixa taxa de sobrevida em vários tumores, mas no CCEO a situação pode ser a oposta (Chang, Hong & Kim, 2019; Seminerio *et al*., 2019). O aumento de células Tregs circulantes no CCEO foi descrito na medicina humana (Jie *et al*., 2013). Na medicina veterinária também foi possível comprovar o mesmo, e que a infiltração de células T é um achado comum no CCEO felino (Sparger *et al*., 2018). Contudo, são necessários mais estudos para compreender se de facto a quantidade de células tem algum valor em termos de prognóstico.

Na pesquisa de Sparger et al. (2018) um pequeno número de células B foi detetado em todas as amostras de CCEO exclusivamente no estroma do tumor, ao contrário das células T localizadas tanto no estroma como no epitélio do tumor. Curiosamente, a gengivo-estomatite crónica felina está associada a infiltrados de células B que tipicamente se encontram igualmente no estroma subepitelial e não no epitélio. No que diz respeito aos infiltrados de células T no caso de GECF, estes localizam-se normalmente ao nível do epitélio e no estroma subepitelial, tal como no CCEO felino (Harley *et al*., 2011).

3.3.1. Localização

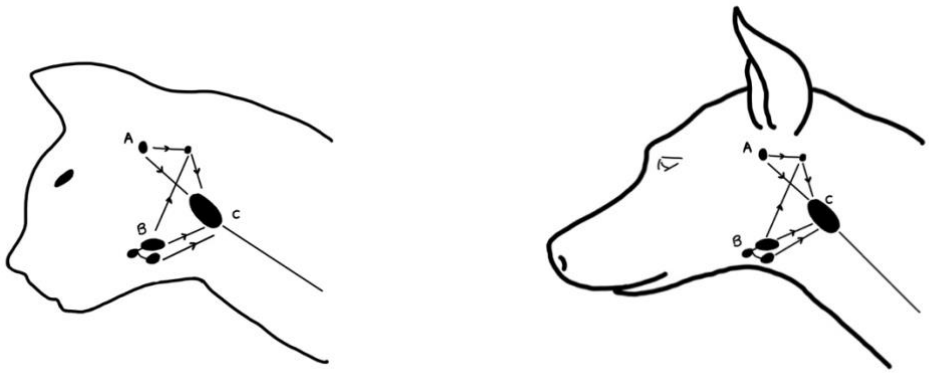
Na literatura é possível encontrar determinadas informações a respeito dos locais predispostos ao CCEO. Nos gatos, o CCEO desenvolve-se mais frequentemente na região sublingual junto ao freio, podendo também ascender das gengivas maxilares e mandibulares, da zona labial e da orofaringe (Stebbins *et al*., 1989).

A zona da cavidade oral dos cães mais afetada pelo CCEO é a zona rostral da mandíbula estando também descrita a sua presença nas amígdalas (Harvey, 1985; Vail et al., 2020).

3.3.2. Drenagem linfática da cavidade oral

Na cabeça dos pequenos animais existem diversos linfocentros tais como o mandibular, o retrofaríngeo medial e lateral e o linfocentro parotídeo (Figura 7) (Herring, Smith & Robertson, 2002). Os gânglios linfáticos mandibulares são, em termos de palpação e punção, os mais acessíveis na cabeça dos cães e são considerados os primeiros acometidos por metástases aquando da presença de tumores na região da cabeça. Contudo, existem relatos de casos que apresentam metástases nos gânglios linfáticos retrofaríngeos mediais ou parotídeos sem afeção dos mandibulares (Smith, 1995). Tipicamente os cães possuem entre 2 e 3 gânglios linfáticos mandibulares na cabeça, contudo é possível encontrar até 5 de cada lado. A presença de um número significativo de gânglios linfáticos mandibulares torna o

estadiamento de tumores orais especialmente desafiador, devido à possibilidade de algum gânglio ser facilmente omitido (Bezuidenhout, Evans & Miller, 2013). Tal como explicado por Skinner, Boston e Souza, (2017), a drenagem linfática da cavidade oral não ocorre de forma unilateral, sendo necessário prestar atenção aos gânglios ipsilaterais e contralaterais.



A **B**

Figura 7: *Drenagem linfática da cabeça do gato e do cão.*
A: *Drenagem linfática da cabeça do gato (Adaptado de Ratzlaff, 1970).* ***B:*** *Drenagem linfática da cabeça do cão. (Adaptado de Webb, 1944)*
A. Linfocentro parotídeo B. Linfocentro mandibular C. Linfocentro retrofaríngeo medial

3.4 Apresentação Clínica

A maioria dos pequenos animais afetados por tumores orais apresentam-se à consulta porque o tutor identificou uma massa na cavidade oral (Vail *et al*., 2020). Massas em zonas mais caudais da cavidade oral são raramente percetíveis pelos tutores. Os sinais clínicos frequentemente associados são hiporexia ou anorexia, sialorreia, exoftalmia ou edema facial, epistaxis, perda de peso, halitose, corrimento sanguinolento pela boca, disfagia ou dor ao abrir a boca e ocasionalmente linfadenopatia (Bilgic, Duda, Sánchez & John, 2015; Kosovsky, Matthiesen, Marreta & Patnaik, 1991).

Nos gatos em estadios iniciais, o CCEO apresenta-se como uma lesão pequena e redonda, com relevo ou ulcerada e com pouca ou nenhuma zona de proliferação. Na área da lesão, é comum encontrarem-se dentes soltos que, ao serem extraídos, podem resultar em feridas ulceradas de difícil tratamento (Bilgic *et al*., 2015). Quando o CCEO surge na região da mucosa sublingual, rapidamente ocorre invasão da musculatura da língua resultando numa desmoplasia que dificulta os normais movimentos da língua (Bilgic *et al*., 2015).

A perda de dentes deve ser um fator de alerta para um problema subjacente como a lise óssea (Vail *et al*., 2020). Lesões na zona maxilar podem causar osteólise marcada e consequentemente destruição dos processos palatinos, ossos incisivos e arco zigomático. As massas na zona caudal do maxilar são normalmente ulcerativas e podem apresentar áreas de tecido mole adjacentes à zona ulcerada. Massas nas zonas mais rostrais do maxilar não

são tão frequentes, mas podem resultar em perda de dentes caninos ou incisivos mesmo quando a gengiva tem um aspeto normal (Bilgic *et al*., 2015).

Nos cães, a lesão causada pelo CCEO é avermelhada com focos de ulceração e em forma de couve-flor. Apesar de não ser tão frequente como nos gatos, pode igualmente ocorrer invasão óssea (Vail *et al*., 2020).

Nos humanos, a dor surge apenas quando a massa atinge um tamanho considerável, momento em que procuram assistência médica. Carcinomas de células escamosas orais em fases muito iniciais são geralmente assintomáticos, passando muitas vezes por despercebidos. Em estadios mais tardios, os sintomas variam entre dor severa, dor auricular, corrimento sanguíneo, enfraquecimento dos dentes, dispneia, dificuldade a falar e disfagia (Bagan *et al*., 2010).

3.5 Diagnóstico

O primeiro passo para um diagnóstico correto é a avaliação visual da cavidade oral. Apesar de ser possível visualizar a maior parte da cavidade oral, a colaboração do paciente tem um grande impacto na qualidade do exame, sendo muitas vezes necessário recorrer à sedação ou anestesia (Faustich, Stepaniuk, Robinson & Piedra-Mora, 2020).

Os tumores orais observados em estadios iniciais são muitas vezes diagnosticados como gengivite, hiperplasia gengival, epúlide, amigdalite ou queilite. Especialmente nos animais geriátricos, é importante avaliar lesões orais citologicamente e histologicamente (Harvey, 1985)

A avaliação citológica é um meio de diagnóstico minimamente invasivo e muito utilizado na medicina veterinária (Bonfanti *et al*., 2015). A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) permite rapidamente avaliar o citoplasma e núcleo da lesão, no entanto é inexequível em animais acordados (Bilgic *et al*., 2015). Bonfanti *et al*. (2015) conclui no seu estudo em cães e gatos com massas orais, que a PAAF e o esfregaço por aposição são meios de diagnóstico muito precisos.

Nos animais sedados, a biópsia incisional é recomendada pois fornece detalhes sobre a estrutura e arquitetura da amostra para interpretação patológica (Vail *et al*., 2020). Os tumores orais estão muitas vezes infetados, inflamados ou mesmo necróticos e é importante obter-se uma amostra representativa da lesão. Na biópsia incisional devem ser recolhidos fragmentos do centro e das margens da massa. É essencial evitar a contaminação de tecido saudável para se obterem margens limpas depois da resseção do tumor (Bagan, Sarrion & Jimenez, 2010; Bilgic et al., 2015; Vail et al., 2020). Para obter a amostra, podem ser utilizados instrumentos como uma lâmina de bisturi ou um punch de biópsia. Quando se trata de tecido mineralizado, pode ser necessário recorrer ao uso de uma cureta óssea. A cauterização pode alterar o valor da amostra e, portanto, deve ser apenas utilizada depois da lâmina de bisturi

ou do punch. A mucosa oral deve ser suturada com um fio absorvível apropriado (Vail *et al*., 2020).

Quando a lesão é de pequenas dimensões, a abordagem mais indicada é a realização de uma biópsia excisional com o objetivo curativo. Contudo, devem ser anotadas todas as informações relativas ao tamanho e localização de forma detalhada caso a excisão seja incompleta e seja necessário tratamento futuro (Bilgic *et al*., 2015).

O recurso à imagiologia é crucial para avaliar a localização do tumor e os tecidos envolventes de modo a planear o tratamento cirúrgico. Para tal, recorre-se à radiografia, à tomografia computorizada (TC) e à ressonância magnética (RM) (Vail *et al*., 2020).

As radiografias são úteis para determinar a extensão de CCEO que envolve o tecido ósseo (Vail *et al*., 2020). As alterações mais frequentemente identificadas à radiografia são a osteólise, a proliferação osteolítica e a reabsorção dentária. Para estas alterações serem reconhecidas nas radiografias, é necessário que haja uma alteração de 30% a 50% no conteúdo mineral ósseo. Ou seja, a radiografia não é o método mais indicado para identificar margens tumorais e não se pode excluir a invasão óssea em imagens aparentemente normais (Langland, Langlais & Preece, 2002; Vail et al., 2020). As projeções mais comuns de imagens radiográficas intraorais são obtidas através das técnicas do paralelismo e de bissetriz. Na primeira, a placa é centrada nas margens gengivais dos dentes e posicionada de forma a ficar paralela ao gerador. Esta técnica é utilizada para visualização dos molares e pré-molares mandibulares. Para todos os outros dentes, torna-se complicado colocar a placa num plano paralelo, portanto, é utilizada a técnica de bissetriz (Bannon, 2013). Esta consiste na colocação do gerador perpendicular à bissetriz formada pela placa e pelo eixo longitudinal do dente (Emily, 1986). A radiografia dentária é acessível à grande maioria das clínicas, pelo que deve ser utilizada como meio de diagnóstico de massas orais, tomando em consideração as suas limitações (Faustich *et al*., 2020).

Atualmente existem técnicas de diagnóstico por imagem muito avançadas que permitem avaliar os tumores orais provenientes do palato, da maxila e da mandíbula caudal (Gendler, Lewis, Reetz & Schwarz, 2010). A TC destaca-se por oferecer uma imagem de elevada qualidade especialmente a nível ósseo. Comparativamente à radiografia, tanto a TC como a RM são capazes de recolher informação mais detalhada sobre a extensão do tumor. Num estudo realizado por Ghirelli, Villamizar e Pinto, (2013), apenas 30% dos cães apresentavam invasão de estruturas adjacentes ao tumor na avaliação radiográfica, enquanto que, com a TC, essa invasão foi identificada em 90% dos cães.

A TC é utilizada para avaliar calcificações e erosões corticais. Os meios de contraste utilizados na medicina veterinária são os mesmos que na medicina humana e permitem avaliar a extensão de tecido mole afetado por neoplasias. Geralmente é utilizado um contraste iodado

na dose 400-600mg/kg numa velocidade de aproximadamente 1-3ml/s. O meio de contraste é normalmente administrado na veia cefálica, safena ou, em animais muito pequenos, na veia jugular (Bilgic *et al*., 2015; Pollard & Puchalski, 2011).

A tomografia por emissão de positrões (PET-CT, do inglês Positron Emission Tomography-Computed Tomography Scan) é uma técnica de elevada sensibilidade capaz de detetar neoplasias em estadios iniciais e metástases (Bilgic et al., 2015; Kafka, Carstens, Steenkamp & Symington, 2004; Randall, Kraft, Yoshikawa & LaRue, 2016). Na medicina humana e veterinária, um dos meios de contraste mais utilizados na PET-CT é o fluorodesoxiglicose (FDG), um material semelhante à glicose que não é metabolizado e é acumulado ao nível intracelular nos tecidos tumorais (Randall *et al*., 2016). O comportamento desta substância está bastante estudado no CCEO humano, e estudos revelam semelhanças no comportamento do CCEO felino (Randall *et al*., 2016). Deste modo, a PET-CT consegue identificar metástases regionais nos gânglios retrofaríngeos e mandibulares pelo tamanho ou pela absorção anormal de contraste (Bilgic *et al*., 2015).

Na literatura mais recente existem casos de CCEO identificados com a TC em feixe cónico (CBCT, do inglês Cone Beam Computed Tomography) (De Simoi, Marchese, Bartocetti, 2024). Este meio de diagnóstico tem como vantagem o seu pequeno tamanho, a sua tecnologia intuitiva, baixas doses de radiação e o baixo custo, e desempenha um papel central na identificação de tumores da cavidade oral de cães e gatos. As imagens obtidas têm melhor qualidade em comparação à TC convencional, especialmente ao nível das estruturas ósseas (Ahmad, Jenny, Downie, 2012). Apesar de ainda não existirem hospitais veterinários em Portugal com este aparelho, estudos comprovam o seu potencial na identificação de alterações dentárias e ósseas em cães e gatos (Faustich et al., 2020; Van Thielen, Siguenza & Hassan, 2012).

Contudo, nem a TC convencional nem a CBCT são capazes de substituir a RM quando o objetivo é visualizar tecidos moles. A RM complementa a TC, pois permite visualizar os tecidos moles de forma bastante detalhada em vários planos sem emitir radiações. Tem como desvantagem ser um exame demorado, com risco de artefactos causados por movimento, obrigando o animal a estar sob anestesia geral (Vogel, Vogel, Zbaeren & Thoeny, 2010). A TC e a RM estão muitas vezes limitadas a hospitais de grandes dimensões ou a hospitais universitários (Faustich *et al*., 2020).

3.5.1. Classificação histopatológica e implicações prognósticas

Ao longo dos anos, na medicina humana, foram desenvolvidas várias classificações histopatológicas, para compreender os diferentes comportamentos do CCE e o respetivo grau de malignidade (Anneroth & Hansen, 1987; Brandwein-Gensler et al., 2005; Broders, 1940; Bryne, Koppang, Lilleng & Kjærheim, 1989; Thompson, 2005).

O primeiro sistema que surge na literatura divide o CCE em quatro diferentes graus (Tabela A1), baseando-se apenas na diferenciação celular (Broders, 1940).

Mais tarde, Bryne *et al*. (1992) propõe outro sistema mais completo, para obter o grau de malignidade do CCEO em humanos (Tabela A2). Neste avaliam-se quatro características morfológicas e cada uma delas recebe uma pontuação, de 1 a 4, de menos para mais maligno, e a sua soma resulta num grau de malignidade, quanto maior o grau, pior o prognóstico.

Em 2005 foi criado um sistema de classificação pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que organiza o CCE em três graus diferentes: carcinoma diferenciado; moderadamente diferenciado; pouco diferenciado (Tabela A3) (Thompson, 2005). Segundo esta classificação, a diferenciação do CCE depende do seu pleomorfismo celular e nuclear, do grau de queratinização e da atividade mitótica. A Figura A1 representa os três graus diferentes do CCEO em termos citológicos. O CCEO pode apresentar células escamosas redondas ou irregulares, dispostas em aglomerados ou de forma individualizada. O citoplasma varia entre uma cor pálida a azulada. As células escamosas malignas distinguem-se pela retenção de núcleos e pela anisocitose e anisocariose. A presença de células inflamatórias pode ou não estar presente (Pellin & Turek, 2016). A Figura A2 apresenta células escamosas malignas com formato irregular e presença de células inflamatórias ao redor.

Mais recentemente, em 2017, Nagamine et al. (2017) elaborou um sistema baseado nos já existentes na literatura, que avalia as características morfológicas do CCE cutâneo e oral em cães (Tabela A4). À semelhança de Bryne et al. (1992), são atribuídas pontuações, mas neste, a soma resulta numa gradação de 1, 2 ou 3, do menos para o mais maligno. Este avalia, tal como outras classificações, o grau de queratinização e o pleomorfismo nuclear, padrão de invasão e ainda, a resposta do organismo e o número de mitoses por campo (Nagamine *et al*., 2017).

Com a evolução da medicina tornou-se possível avaliar cada vez mais características histopatológicas e prever o prognóstico do CCEO. As células epiteliais produzem queratina como parte do seu ciclo de vida natural. Mesmo quando se alteram e tornam neoplásicas, algumas das suas características são mantidas, tais como a produção de queratina. Geralmente, os tumores bem diferenciados produzem mais queratina e formam estruturas conhecidas por “pérolas de queratina” (Figura A3). Durante o desenvolvimento do CCEO, ocorre a degradação da mesma, mediada por neutrófilos (Essa *et al*., 2014). Contudo, uma vez que o grau de queratinização é variável, este não é considerado um bom fator de prognóstico se avaliado de forma independente (Goldschmidt & Goldschmidt, 2016; Sarode, Sarode, Sengupta, Sharma & Patil, 2020).

O padrão de invasão é outro fator de prognóstico, uma vez que está relacionado com o processo de metastização e, portanto, espelha o grau de malignidade de uma neoplasia.

Quando as células epiteliais perdem moléculas de adesão, começam a invadir outros tecidos e iniciam o processo de metastização. Nagamine et al. (2017) conclui no seu estudo que, quanto maior a perda de moléculas de adesão tais como a E-caderina e B-caderina, maior o grau de malignidade do CCEO em cães. A perda destas moléculas de adesão é descrita na literatura como a "transição mesenquimal-epitelial" (EMT) (Mestrinho *et al*., 2015). Tanto na medicina humana como na veterinária, a EMT está relacionada com o prognóstico do CCEO em cães (Guarino, 2007; Nagamine *et al*., 2017).

O número de mitoses por campo é também utilizado como fator de prognóstico nos CCEOs. A proliferação celular atípica devido ao aumento de mitoses pode indicar um processo neoplásico ou pré-neoplásico (Goldschmidt & Goldschmidt, 2016).

A classificação TNM (tamanho, gânglios linfáticos e metástases), criada pela OMS, auxilia o clínico não só a planear um tratamento, como também a determinar o grau de malignidade e o prognóstico de uma neoplasia em animais domésticos. Esta descreve a extensão anatómica do tumor, o envolvimento de gânglios linfáticos regionais e a presença ou não de metástases (Cuffari, Siqueira, Nemr & Ragaport, 2006; Nightingale Owen, 1980).

T- descreve o tamanho do tumor primário e a sua invasão de tecidos adjacentes. Varia entre T_{is} (tumor *in situ*) a T_4 dependendo da extensão e invasão do tumor.

N- avalia se existe envolvimento de gânglios linfáticos regionais no processo neoplásico. N_0 indica que não existe envolvimento do sistema linfático, e a variação entre N_1-N_3 indica que há acometimento de gânglios linfáticos, e o grau de propagação para gânglios mais distais. A tabela 5 descreve a classificação T de forma mais detalhada.

M- Identifica metástases provenientes do tumor primário. Varia apenas em 2 graus: M0 não existem metástases e M1 há evidências de metástases (Nightingale Owen, 1980).
A tabela 1 apresenta a classificação dos dois primeiros parâmetros descritos e a tabela 2 apresenta a classificação TNM com base nos três parâmetros.

Tabela 1: *Avaliação do parâmetro "T" e "N" da classificação TNM.*
Retirado de (Nightingale Owen, 1980).

Tumor primário (T)		Gânglios linfáticos (N)	
Tis	Tumor *in situ*	**N0**	Sem metástases nos gânglios regionais
T1	Tumor com <2cm de diâmetro	**N1**	Gânglios ipsilaterais móveis
T1a	Sem invasão óssea	**N1a**	Sem evidência de metástases
T1b	Com invasão óssea	**N1b**	Com evidência de metástases
T2	Tumor com 2-4cm de diâmetro	**N2**	Gânglios contralaterais móveis
T2a	Sem invasão óssea	**N2a**	Sem evidência de metástases
T2b	Com invasão óssea	**N2b**	Com evidência de metástases
T3	Tumor com >4cm de diâmetro	**N3**	Gânglios amovíveis
T3a	Sem invasão óssea	**N3a**	Sem invasão óssea
T3b	Com invasão óssea	**T3b**	Com invasão óssea

Tabela 2: *Classificação TNM com base nos 3 parâmetros e atribuição de grau de malignidade.*
Retirado de (Nightingale Owen, 1980).

Grau	Tumor (T)	Gânglios linfáticos (N)	Metástases (M)
I	T1	N0, N1a, N2a	M0
II	T2	N0, N1a, N2a	M0
III	T3	N0, N1a, N2a	M0
IV	Qualquer T	N1b	M0
	Qualquer T	N2b, N3	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1

3.5.2. Estadiamento

A palpação dos gânglios linfáticos regionais deve ser feita de forma cautelosa para avaliar se existe aumento de tamanho e/ou assimetria. Contudo, estudos indicam que, isoladamente, este não é um método viável para determinar a presença de metástases. (Williams & Packer, 2003). Além disso, apenas os gânglios linfáticos mandibulares são facilmente palpáveis, não sendo possível avaliar os gânglios parotídeos e retrofaríngeos mediais (Skinner *et al*., 2017; Smith, 1995). Num estudo realizado por Herring et al. (2002) no qual avaliaram 31 cães e gatos com metástases nos gânglios regionais, apenas 55% apresentavam metástases nos gânglios mandibulares.

A PAAF de gânglios linfáticos deve ser realizada em todos os animais com tumores orais, sem exceção (Herring *et al*., 2002; Williams & Packer, 2003). Estima-se que a precisão de deteção de metástases com esta técnica em cães e gatos seja de 77% (Ku *et al*., 2017). Apesar do benefício terapêutico não ser claro, na literatura é possível encontrar casos de resseção parcial ou total de gânglios linfáticos regionais como método de estadiamento

tumoral (Skinner *et al*., 2017). Tal como referido por Skinner et al. (2017), a drenagem linfática da cavidade oral não ocorre de forma unilateral. Qualquer um dos gânglios regionais ipsilaterais ou contralaterais pode estar afetado e o risco de omissão de metástases é elevado quando se realiza a PAAF. O gânglio linfático sentinela é o primeiro gânglio para o qual um tumor tem mais probabilidade de se propagar. A biópsia do gânglio linfático sentinela é um método *standard* utilizado na medicina humana para o estadiamento tumoral e respetivo tratamento e prognóstico. Na medicina veterinária não é um método que esteja propriamente a ser posto em prática, no entanto já existem alguns estudos recentes que o incentivam (Oblak, Lu, Ram & McKenna, 2024).

Para avaliar a presença de metástases pulmonares, é necessário recorrer a um meio de diagnóstico imagiológico. A literatura recomenda a realização de uma radiografia convencional em três projeções (latero-lateral, dorso-ventral ou ventro-dorsal). A TC e a RM também podem ser utilizadas para este propósito (Vail *et al*., 2020).

3.6 Tratamento

A escolha de um tratamento depende do animal, da localização do tumor e do tutor (Head, Else & Dubielzig, 2002). A excisão cirúrgica é o tratamento de eleição do CCEO, por ser rápido, económico e por, em alguns casos, ter a capacidade de resolução completa da neoplasia (Sarowitz, Davis & Kim, 2017; Vail et al., 2020). A abordagem cirúrgica depende do estadiamento do CCEO e da sua localização, uma vez que as margens de resseção devem, idealmente, estar livres de células neoplásicas. Técnicas cirúrgicas como a mandibulectomia, maxilectomia e orbitectomia são indicadas em casos de lesões com extensa invasão óssea e baixa sensibilidade a outros tratamentos (Kirpensteijn *et al*., 1994; Sarowitz *et al*., 2017; Verstraete, 2005). Apesar de muito invasivas, estas técnicas são geralmente bem toleradas pelos pequenos animais (Fox *et al*., 1997).

3.6.1. Cirurgia

O tratamento cirúrgico do CCEO em gatos é eficaz em poucos casos, por ser uma neoplasia com elevada taxa de invasão e recorrência, e por, geralmente, o diagnóstico ser tardio (Bilgic *et al*., 2015). É possível realizar-se a cirurgia como tratamento definitivo, se o CCEO for detetado em estadios inicias, for de pequenas dimensões e se estiver numa localização rostral. Na literatura, é recomendado obter-se uma margem cirúrgica de 2cm, no entanto, especialmente nos gatos, mesmo 1cm é uma dimensão difícil de obter devido às pequenas dimensões craniofaciais desta espécie (Vail *et al*., 2020). Contudo, existem relatos de recidivas em gatos com CCEO tratados com mandibulectomia mesmo depois de se obter margens livres. Num estudo realizado por Bradley, MacEwen e Loar, (1984), as recidivas ocorreram entre 5-12 meses após o procedimento cirúrgico e todos os CCEOs tratados tinham

entre 2-4cm e apresentavam invasão óssea. O tempo médio de sobrevida de gatos tratados com cirurgia é de menos de 6 meses, e 14 meses quando associados a outros tratamentos (Hutson, Willauer, Walder, Stone & Klein, 1992). Procedimentos de reconstrução óssea estão descritos na medicina veterinária tanto em gatos como em cães. No entanto, estes são raramente praticados em cães, devido a elevadas taxas de complicações pós-operatórias e pelos bons resultados obtidos através da mandibulectomia por si só (Sarowitz *et al*., 2017). Nos gatos, a mandibulectomia não apresenta bons resultados no pós-operatório, pelo que é comum recorrer-se à reconstrução óssea para acelerar a recuperação da sua função (Boston *et al*., 2020). Num estudo realizado por Northrup et al. (2006), 50% dos gatos diagnosticados com CCEO e tratados com mandibulectomia, apresentaram complicações significativas: 72% sofreram de disfagia ou inapetência pós-operatória; 12% nunca voltaram a conseguir comer de forma voluntária e 41% necessitaram de um tubo esofágico.

As complicações intraoperatórias mais comuns são perdas de sangue e hipotensão, especialmente em procedimentos agressivos e extensos (Lascelles et al., 2003; MacLellan, Rawlinson, Rao & Worley, 2018; Wallace, Matthiesen & Patnaik, 1992). A hemimaxilectomia é o procedimento cirúrgico mais realizado no tratamento de tumores orais em gatos. A maxilectomia para o tratamento de tumores orais em gatos não está bem descrita na literatura. Recentemente, Liptak *et al*. (2021) concluiu que 83% dos animais com CCEO submetidos à maxilectomia, sobreviveram pelo menos 2 anos. Portanto, a maxilectomia pode ser um procedimento interessante para o tratamento do CCEO felino. Durante a fase pós-operatória recomenda-se vigiar a zona intervencionada e ter em conta os riscos de deiscência de sutura, formação de fístulas oronasais, epistaxis, sialorreia, infeções e dificuldade na preensão de alimentos (Kirpensteijn *et al*., 1994; Sarowitz *et al*., 2017). As abordagens cirúrgicas previamente mencionadas nos gatos assemelham-se às dos cães. Num estudo realizado, apenas 8% dos cães sofreram de recidivas após a mandibulectomia. Após a maxilectomia a taxa de recidivas representou 29% (Kosovsky *et al*., 1991; Wallace *et al*., 1992). No mesmo estudo concluiu-se que os tumores localizados na maxila caudal (caudalmente ao 4º pré-molar) têm maior risco de recorrência comparativamente aos tumores mais rostrais (rostral ao 4º pré-molar).

Um dos desafios da cirurgia orofacial passa pela comunicação com o tutor. Os tutores associam este tipo de procedimentos a algo agressivo e preocupam-se com o nível estético do seu animal. Antes de ser tomada uma decisão, o clínico responsável deve descrever os resultados que podem advir da cirurgia. Em termos fisionómicos, as alterações são mínimas e geralmente bem aceites por tutores bem informados. Na mandibulectomia rostral e na hemimandibulectomia, é esperado que o cão mantenha a língua pendurada para fora da boca e, consequentemente, apresente sialorreia. A maxilectomia parcial pode causar um aspeto

ligeiramente côncavo à boca. Após estes procedimentos, os animais devem conseguir beber e comer normalmente. Quando o procedimento é bilateral e acomete mais de metade dos ramos ósseos horizontais, os animais podem ter dificuldade na preensão da comida. Em mandibulectomias ou maxilectomias totais, o animal pode não recuperar em termos funcionais e necessitar de apoio ao alimentar-se para o resto da vida (Berg, 1998).

3.6.2. Radioterapia

A radioterapia pode ser utilizada como tratamento primário do CCEO com objetivos paliativos, como tratamento adjuvante para CCEOs tratados cirurgicamente onde a resseção foi incompleta ou, simplesmente como tratamento adjuvante independentemente da eficácia do tratamento cirúrgico (LaDue-Miller, Price, Page & Thrall, 1996). O tratamento com radioterapia pode ser realizado tanto no pré como no pós-operatório, mas é importante salientar que, geralmente, esta técnica atrasa a cicatrização. Por essa razão, é de extrema importância garantir que a sutura não tem pontos de tensão. Em pacientes que tenham complicações pós-operatórias tais como deiscência de sutura ou infeções, recomenda-se atrasar a radioterapia e tomar as devidas precauções (Kudnig & Séguin, 2012). A radioterapia de megavoltagem e ortovoltagem estão descritas na medicina veterinária (Evans & Shofer, 1988; Nemec *et al*., 2020). Tem como desvantagem o elevado custo dos procedimentos e a disponibilidade limitada (Thomson, 2007).

Na medicina humana, a radioterapia é um dos tratamentos de escolha para o CCEO. No entanto, vários estudos na literatura veterinária indicam que o CCEO felino não responde à radioterapia de forma tão eficaz (Sabhlok & Ayl, 2014). O CCEO felino é um tumor radioresponsivo mas radioresistente. Trata-se de uma neoplasia de rápida divisão e a radioterapia é bastante eficaz a eliminar células que estejam ativamente em atividade mitótica. Porém, existem subclones das células neoplásicas que são radiorresistentes e acabam por proliferar rapidamente após o tratamento radioativo (Bilgic *et al*., 2015). Assim sendo, trata-se de um tratamento paliativo, no qual o objetivo principal é aliviar o desconforto e os sinais clínicos dos gatos afetados. Por ser um tratamento paliativo, os procedimentos são de menor duração e menos frequentes e, por essa razão, os efeitos secundários são mínimos. Um estudo realizado por Poirier, Kaser-Hotz, Vail e Straw (2013), concluiu que, quando usado um protocolo de radioterapia hipofracionada acelerada, i.e. doses diárias maiores em menor número de sessões, a esperança média de vida pode ir quase até aos 6 meses. Num estudo semelhante ao anterior, Fidel, Sellon, Houston e Wheeler (2007) chegaram à mesma conclusão, tendo obtido resultados de esperança média de vida até 8 meses. No entanto, a maior parte dos estudos sugere que o tempo médio de vida de gatos submetidos à radioterapia varia entre 2 e 4 meses (Bregazzi *et al*., 2001; Kinzel *et al*., 2003; Thrall & LaRue, 1995).

Nos cães, a radioterapia tem bons resultados no tratamento de CCEO (Grier & Mayer, 2007; LaDue-Miller et al., 1996; Théon, Rodriguez & Madewell, 1997). Quando utilizada como tratamento único, a literatura aponta para um tempo médio de vida de 15 a 16 meses, ou 34 meses quando combinado com cirurgia (LaDue-Miller *et al*., 1996). Com a radioterapia, o tempo de sobrevida livre de progressão, (i.e., o tempo em que o animal vive com a neoplasia após a radioterapia até que se desenvolvam metástases regionais, pulmonares ou que faleça por outra causa inerente ao tumor) ronda os 68 meses em CCEOs grau 1, 28 meses em grau 2 e 8 meses em grau 3 (Théon *et al*., 1997). A literatura indica que cães com menos de 9 anos e com lesões de tamanho pequeno têm um bom prognóstico (LaDue-Miller *et al*., 1996). Os efeitos secundários podem perdurar durante 3-4 semanas e são visíveis logo após o tratamento. Os sinais mais comumente observados após 2 semanas de tratamento são mucosite oral e ao fim de 3 semanas podem surgir alterações cutâneas como alopécia e descamação (Gillette, LaRue, Gillette, 1995). O desconforto é temporário e pode ser controlado através da administração de anti-inflamatórios não esteroides. Geralmente, os efeitos secundários desparecem ao fim de 4 semanas após o tratamento (Grier & Mayer, 2007).

3.6.3. Quimioterapia

A maioria dos estudos explora a quimioterapia como tratamento adjuvante à cirurgia e à radioterapia (Fidel *et al*., 2011). Vários estudos concluíram que a quimioterapia como tratamento primário do CCEO não tem benefícios terapêuticos (DiBernardi *et al*., 2007; Fox *et al*., 2000). A quimioterapia pode ser utilizada como tratamento neoadjuvante, de forma a reduzir o tamanho da massa e contribuir para uma cirurgia com margens livres de tumor (Kudnig & Séguin, 2012). No entanto, não está descrito no tratamento do CCEO em pequenos animais.

O segredo para o tratamento de tumores orais em pequenos animais é a terapia multimodal (Kudnig & Séguin, 2012). A trilogia mais conhecida na oncologia é a cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Para o tratamento do CCEO, os agentes quimioterápicos mais utilizados são a cisplatina, a carboplatina, a ciclofosfamida, doxorrubicina e a bleomicina (Vail *et al*., 2020).

Na literatura, é possível encontrar algumas investigações em relação à combinação de agentes quimioterápicos com anti-inflamatórios não esteróides. O uso exclusivo de piroxicam (anti-inflamatório não esteróide) para controlo do CCEO teve uma taxa de remissão tumoral de 17% (Schmidt, Glickman, DeNicola, Gortari & Knapp, 2001). Quando combinado com a cisplatina ou a ciclofosfamida, a mesma taxa aumenta para 55.6% (Boria et al., 2004; Elmslie, Glawe & Dow, 2008). Apesar dos resultados serem positivos, muitos dos estudos

foram realizados em amostras pequenas e identificou-se toxicidade renal em alguns casos (Boria *et al*., 2004).

A quimioradioterapia mostrou-se eficaz no controlo de alguns casos de CCEOs em cães e gatos. No CCEO localizado na orofaringe, a quimioradioterapia obteve resultados muito positivos (Rejec *et al*., 2015). Também no CCEO felino, a combinação da carboplatina com um protocolo de radioterapia intensiva resultou num aumento significativo do tempo médio de sobrevida, comparativamente a estudos anteriormente publicados (Fidel *et al*., 2011).

Um estudo recente sugere o uso de quimioterapia metronómica (administração oral contínua de agentes quimioterápicos em doses baixas) com ciclofosfamida para o tratamento de tumores orais em cães. Neste, os resultados foram favoráveis tendo chegado a 30 dias e 180 dias de tempo de sobrevida livre de progressão num CCEO de grau 3 e grau 2, respetivamente (Milevoj, Nemec & Tozon, 2022).

A eletroquimioterapia também tem ganho reputação na área de tratamento do CCEO. Esta baseia-se no tratamento local de neoplasias no qual são emitidos impulsos elétricos com frequências de onda apropriadas, para alterar a permeabilidade das células e facilitar a entrada de agentes quimioterápicos no seu interior (Nemec *et al*., 2020; Simčič *et al*., 2020). Um estudo realizado em cães afetados pelo CCEO obteve 90% de resposta à eletroquimioterapia, provando ser um método interessante para futuros casos (Simčič *et al*., 2020).

3.7 Prognóstico

O prognóstico do CCEO felino é reservado, devido à elevada taxa de recidivas que dificulta o seu tratamento. Não existe nenhum tratamento que seja totalmente efetivo no controlo do CCEO (Vail *et al*., 2020). Kudnig & Séguin (2012) concluíram, no seu estudo em 52 gatos submetidos a cirurgia, cirurgia e radioterapia, radioquimioterapia ou radioterapia e hipertermia (tratamento com infravermelhos), que o tempo médio de sobrevida é de 3 meses ou menos. Destes 52 gatos, 42% apresentavam o CCEO na língua, faringe ou amígdalas. Hutson et al. (1992) avaliou a resposta de 7 gatos com CCEO submetidos à mandibulectomia e radioterapia adjuvante, concluindo que 57% dos gatos sobreviveram, pelo menos, 1 ano. O prognóstico depende da localização e do tamanho da resseção cirúrgica da neoplasia, sendo a esperança média de vida de 911 dias, 217 dias e 117 dias para mandibulectomias rostrais, hemimandibulectomias e quando mais de 50% da mandibula é removida, respetivamente (Kudnig & Séguin, 2012).

Ao contrário dos gatos, o prognóstico de cães com CCEO é relativamente favorável, especialmente em casos de lesões em localizações mais rostrais. Metástases ao nível dos gânglios linfáticos regionais foram apenas registados em até 10% dos cães e metástases

pulmonares variam entre 3% a 36%. Por outro lado, quando a localização do CCEO é mais caudal, especialmente nas amígdalas e na base da língua, estudos indicam um elevado grau de metastização em 73% dos cães e taxas de recidivas elevadas, piorando o prognóstico (Beck et al., 2014; Brooks, Matus, Leifer, Alfieri & Patnaik, 1988; Culp et al., 2013; MacMillan, Withrow & Gilette., 1982). A literatura indica que o CCEO nas amígdalas está associado a um mau prognóstico, sendo que os animais acometidos por este tumor apresentam apenas 2 meses de sobrevida com o tratamento cirúrgico e até 9 meses com terapêutica multimodal (Kühnel & Kessler, 2010). Dependendo da abordagem cirúrgica, a taxa de recidiva é variável, sendo mais baixa em casos de mandibulectomias e mais alta em maxilectomias (Kosovsky *et al*., 1991; Wallace *et al*., 1992). Após a mandibulectomia, a taxa de recidivas varia entre 0% e 10% e o tempo médio de sobrevida é entre 10 e 39 meses (Fulton, Nemec, Murphy, Kass & Verstraete, 2013; Kühnel & Kessler, 2014; Wallace et al., 1992). O CCEO na zona mandibular rostral é o mais frequente nos cães, e como a resseção completa é possível nesta localização, tem um bom prognóstico. Em cães que não são submetidos a qualquer tratamento, o tempo médio de sobrevida são 54 dias (Fulton *et al*., 2013). Já cães tratados cirurgicamente, têm 94% de probabilidade de sobreviverem 1 ano ou mais, e tempos médios de sobrevida de 420 dias, 365 dias e 50 dias em CCEOs de graus II, III e IV, respetivamente. Quando a excisão da neoplasia não é completa, pode-se optar pela radioterapia adjuvante. Cães submetidos à radioterapia após a cirurgia têm um tempo médio de sobrevida significativo de 2051 dias, e 181 dias sem radioterapia adjuvante (Riggs *et al*., 2018).

4. Materiais e métodos

Neste relatório serão descritos cinco casos clínicos de animais afetados por tumores orais, sendo que os dois primeiros abordam a espécie felina e os restantes três a espécie canina. À exceção do último caso, todos os dados foram recolhidos no hospital veterinário frequentado durante a altura de estágio na Alemanha. O último caso foi recolhido no segundo local de estágio, VetOeiras.

No decorrer do período de estágio foi possível acompanhar algumas consultas e acompanhar as cirurgias dos animais apresentados. A recolha de dados foi realizada através da discussão com os médicos veterinários responsáveis pelos casos, e através dos programas informáticos utilizados nos dois hospitais.

Os dados, imagens e exames complementares de diagnóstico foram gentilmente cedidos pelos hospitais em questão.

5. Descrição de casos clínicos

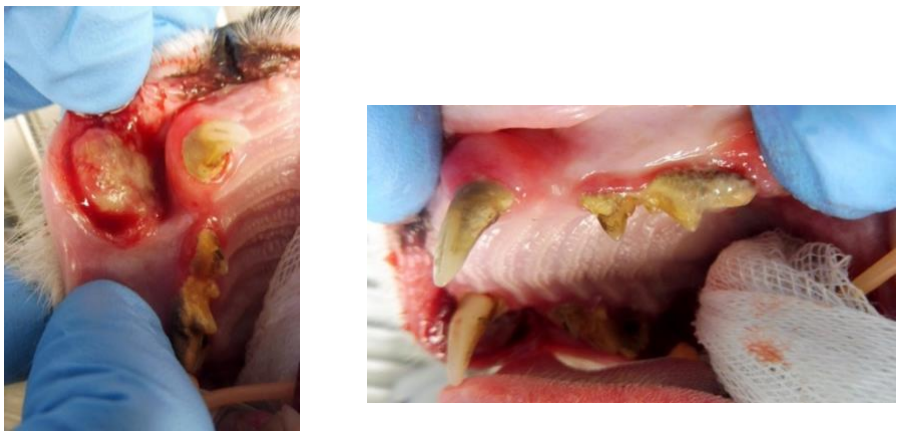
Caso clínico A: Excisão cirúrgica de CCEO labial

Anamnese e motivo da consulta

O presente caso clínico descreve um felídeo macho castrado, europeu comum, de 15 anos de idade e com aproximadamente 3,2kg. A tutora refere que ultimamente o gato se mostra mais nervoso e com menos vontade de comer. Foi levado a um centro de atendimento médico veterinário (CAMV) para fazer destartarização há cerca de 1 mês e notaram a presença de uma massa na cavidade oral, pelo que decidiram referenciar para especialistas na área. O paciente tem história de insuficiência da válvula tricúspide de baixo grau.

Exame físico

O gato apresentava uma condição corporal de 4/9 e estado mental alerta e responsivo. Ao exame de estado geral foi possível observar mucosas rosadas e húmidas, tempo de repleção capilar (TRC) < 2 segundos, normotérmico (38.2ºC). À auscultação cardíaca (140bpm) reconheceu-se um sopro sistólico (grau III) compatível com insuficiência tricúspide previamente diagnosticada. A auscultação pulmonar (35rpm) encontrava-se dentro dos parâmetros fisiológicos. O pulso femoral era rítmico, regular, síncrono e concordante com o batimento cardíaco. Os gânglios linfáticos mandibulares, pré-escapulares e inguinais encontravam-se móveis e bem delimitados. Ao exame objetivo da cavidade oral, foi possível identificar uma massa bem delimitada e doença periodontal (Figura 8). A massa identificada apresentava aspeto necrótico e localizava-se na mucosa labial superior direita, ao nível do dente canino e estendia-se caudalmente pela mucosa labial junto ao primeiro pré-molar (dente 105).



A **B**

Figura 8: *(A) Fotografia da lesão (B) Doença periodontal (imagem cedida gentilmente pelo hospital)*

Lista de problemas

Pode incluir-se na lista de problemas: anorexia, doença periodontal avançada, presença de massa na cavidade oral e sopro cardíaco sistólico de grau III.

Procedimentos pré-cirúrgicos e anestesia

Procedeu-se à colocação de catéter venoso periférico de 22 gauge (G), no membro anterior esquerdo, na veia cefálica. Para a pré-medicação, administrou-se uma benzodiazepina, 0,2mg de diazepam (0,2-0,4mg/kg, IV) e, de seguida, para a indução, 5 mg de propofol (5-8mg/kg, IV). Para a analgesia recorreu-se a um opióide, a buprenorfina 0,02mg (20µg/kg, IV). O animal foi entubado com um tubo orotraqueal de 3,5cm mantendo um volume minuto de 0.9 l/min e Isoflurano a 1,6% (1,5-2,5%). Durante a TC, a ventilação foi espontânea ($FiCO_2$: 35mmHg), e passou a mecânica quando passou para a cirurgia, uma vez que a fração inspirada de CO_2 ($FiCO_2$) aumentou para 54mmHg. Foi introduzido um sistema de fluidoterapia com Lactato de Ringer (LR) a uma taxa de 3ml/kg/h, neste caso, 9ml/h.

Exames complementares

Foram realizadas análises sanguíneas nas quais foi possível notar uma ligeira linfopenia no hemograma e um aumento das globulinas nas análises bioquímicas (Tabela 3).

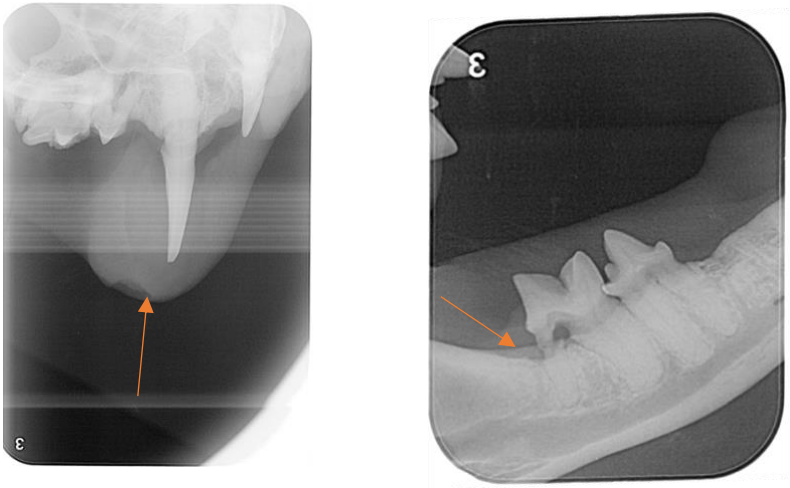
Tabela 3: *Análises sanguíneas pré-cirúrgicas*

Parâmetro	Resultado	Intervalo de referência
HCT (%)	32,2	30,3 – 52,3
LYM (K/ µL)	0,85	0,92 – 6,88
TP (g/dL)	8,7	5,7 – 8,9
ALB (g/dL)	3,0	2,3 – 3,9
GLOB (g/dL)	5,7	2,8 – 5,1

HCT: hematóctio ; LYM: linfócitos ; TP: Proteínas totais ; ALB: albumina ; GLOB: globulinas

Uma vez que as alterações nas análises sanguíneas não agravavam o risco anestésico, classificou-se o paciente com ASA III tendo em conta a sua doença cardiovascular e a sua idade avançada. De seguida, procedeu-se à tomografia computorizada (TC) para identificar a extensão da massa e a eventual invasão de tecidos adjacentes. Através da TC verificou-se alteração na zona maxilar direita, nomeadamente no osso incisivo com um tamanho de 17x10x7mm. Tanto a cavidade nasal (bilateral) como os seios frontais estavam livres e sem indícios de obstrução. Não se encontraram evidências de osteólise. Ao nível dos dentes, a doença periodontal era evidente. Não foram identificadas metástases nos gânglios linfáticos regionais nem nos pulmões.

No bloco cirúrgico, o paciente foi ainda submetido a um exame radiográfico intraoral, no qual se verificou inflamação no tecido mole no lábio superior direito, doença periodontal moderada e sem sinais de osteólise (Figura 9).



A **B**

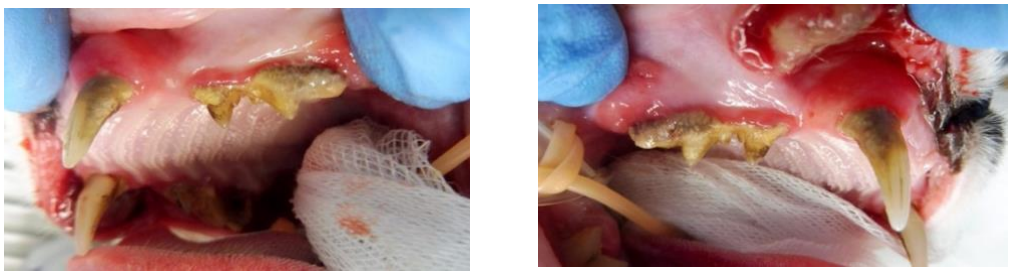
Figura 9: *Radiografia oral. (A) Inflamação de tecido mole na zona do lábio ao nível do dente 104 (seta) (B) Doença periodontal moderada. Retração ligeira da linha óssea (seta).*
(imagem cedida gentilmente pelo hospital)

Diagnósticos diferenciais

Carcinoma de células escamosas, Fibrossarcoma, Doença periodontal, ulceração oral.

Procedimento cirúrgico

O paciente foi posicionado em decúbito ventral e com o pescoço estendido. Procedeu-se à tricotomia e preparação da pele da face lateral na zona do lábio. Enxaguou-se a boca com solução antissética e avaliou-se o estado da sua higiene oral. A presença de doença periodontal e inúmeras placas de tártaro eram notórias (Figura 10).



A **B**

Figura 10: *Cavidade Oral (A) Doença periodontal no 2º quadrante (B) Doença periodontal no 1º quadrante*
(imagem gentilmente cedida pelo hospital)

O processo iniciou-se com uma limpeza geral e destartarização. De seguida, retirou-se a neoplasia com as margens possíveis (1cm) através de uma incisão, com uma lâmina de bisturi 22 e uma pinça *Adson Brown.* O local intervencionado foi suturado com um fio de sutura absorvível *polidioxanone* (PDS) 4-0 no padrão simples contínuo na mucosa e submucosa e *monocryl* 4-0 em pontos simples para a pele (Figura 11). A amostra foi colocada num recipiente com solução de formol a 10%.

No procedimento cirúrgico foi iniciado um protocolo de antibioterapia com amoxicilina e ácido clavulânico na dose 8,75mg/kg por via subcutânea (SC).



***Figura 11**: Aspeto final do local intervencionado imediatamente após a cirurgia (imagem gentilmente cedida pelo hospital)*

Pós-operatório

Depois da intervenção cirúrgica, avaliou-se novamente o paciente e foi realizado um exame físico, no qual não se notaram alterações. Não foi necessário recorrer a qualquer fármaco antagonista. No período pós-operatório, o plano terapêutico consistiu na continuação do antibiótico amoxicilina e ácido clavulânico na dose 12,5mg/kg por via oral (PO), duas vezes ao dia (BID). Foi também instituída a administração oral de 0,02mg/kg de buprenorfina BID para o controlo de dor a cada 8 horas. Recomendou-se a administração de alimentos húmidos em exclusivo e o uso de colar isabelino pelo menos até à consulta de seguimento.

Resultados e prognóstico

Oito dias depois da cirurgia, o paciente voltou para reavaliação e discussão dos resultados histopatológicos. A sutura estava em ótimas condições e não se notou nenhuma inflamação. A amostra foi descrita como uma neoplasia infiltrativa rica em células, não capsular e com um estroma rico em colagénio. O citoplasma era eosinofílico com núcleos de grandes dimensões. Foi também mencionada a presença de anisocitose e anisocariose. O diagnóstico definitivo confirmou as suspeitas tratando-se de um carcinoma de células

escamosas oral pouco diferenciado. O resultado da biópsia concluiu também que as margens cirúrgicas estavam livres de células neoplásicas, o que significa que o prognóstico era favorável, não sendo necessário recorrer a nenhum tratamento adjuvante.

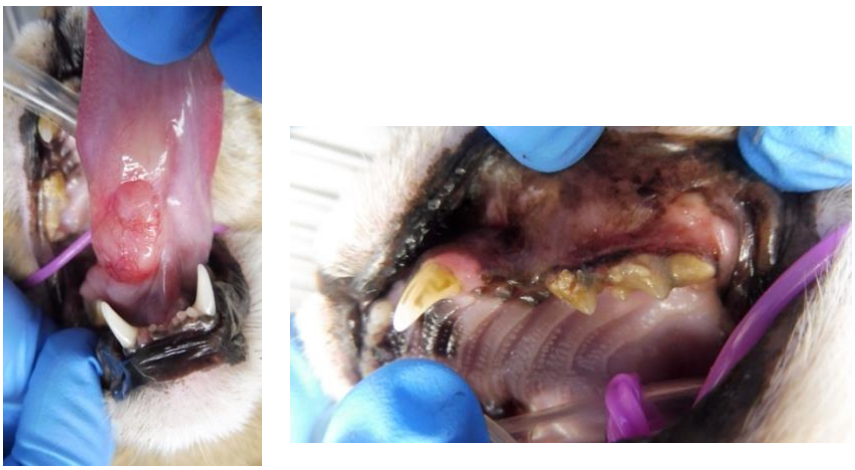
Caso clínico B: Massa sublingual sem diagnóstico definitivo

Anamnese e motivo da consulta

O presente caso clínico descreve um felino fêmea, esterilizada, com 15 anos de idade e com 4,6kg, que vive sem mais coabitantes e estritamente dentro de casa. A tutora refere que a gata não tem urinado nem defecado com a frequência habitual. A ingestão de água não se alterou, mas deixou de querer comer e apresenta sialorreia. Foram realizadas três consultas no centro de atendimento médico-veterinário habitual, optando por análises sanguíneas e uma ecografia abdominal que, apesar de algumas alterações, não justificavam o estado clínico do animal. Após 14 dias da primeira consulta, foi levada para o serviço de urgência do hospital por agravamento do seu estado.

Exame físico

Ao exame físico, a gata apresentava uma condição corporal de 5/9, pêlo baço e estado mental prostrada. Observaram-se as mucosas que estavam rosa pálidas e secas, TRC <2 segundos, hipertérmica (39,6ºC). A auscultação cardíaca não apresentou alterações, verificando-se uma frequência cardíaca de 200bpm. A frequência respiratória encontrava-se um pouco elevada (44rpm), possivelmente devido ao stress. Os gânglios linfáticos não apresentavam alterações palpáveis e a palpação do abdómen não mostrou alterações relevantes. Na observação da cavidade oral, notou-se corrimento oral sanguinolento, uma gengivite severa, odontolitíase marcada e, ao nível sublingual direito, a presença de uma massa que era também palpável exteriormente, entre os ramos da mandíbula (Figura 12).



A **B**

Figura 12: *(A) Massa sublingual direita evidente (B) odontolitíase marcada (imagem cedida gentilmente pelo hospital)*

Lista de problemas

Anorexia, massa sublingual, hipersalivação, desidratação, hipertermia, gengivite e odontolitíase.

Diagnósticos diferenciais

Carcinoma de células escamosas oral, mucocelo sublingual, fibrossarcoma, granuloma eosinofílico.

Exames complementares de diagnóstico

Primeiramente foram realizadas análises sanguíneas. Nestas, verificou-se uma trombocitose, neutrofilia e linfopenia. Além destas alterações, a paciente apresentava hipocolesterolemia, hipermagnesemia e hipoalbuminemia. Devido à idade e às alterações ecográficas constatadas pelo CAMV foi também analisada a lipase pancreática que se encontrava dentro dos valores expectáveis e o proBNP (teste que se realiza em gatos aparentemente saudáveis em risco de doenças cardíacas) que também se encontrava inalterado.

A ecografia abdominal previamente realizada no centro de atendimento médico veterinário mostrou alterações na bexiga com suspeita de uma massa; os rins com alterações degenerativas e suspeita de enfartes renais; suspeita de colecistite; alterações degenerativas crónicas ao nível do pâncreas. Foi recomendada a realização de uma TC à cabeça e biópsia da massa oral. Realizou-se a TC e detetaram-se metástases nos gânglios linfáticos submandibulares (Figura 13).



Figura 13: *TC zona da mandíbula caudal. Presença de metástases nos gânglios linfáticos submandibulares (setas)*
(imagem cedida gentilmente pelo hospital)

Aproveitou-se o facto de o animal estar sob o efeito anestésico durante a TC, para analisar a cabeça e a cavidade oral detalhadamente: musculatura simétrica; glândulas salivares simétricas; gânglios linfáticos pequenos e móveis; nenhum indício de trauma. Ao nível intraoral, verificou-se a presença de uma massa sublingual dura, com forma oval do lado direito, a língua estava endurecida em toda a sua extensão e havia ulceração ao longo de todo o freio sublingual. Ao nível periodontal, verificou-se a presença de elevado nível de tártaro

e placa bacteriana, periodontite severa. Quanto aos dentes, apresentava hipodontia e sinais radiográficos de reabsorções ósseas. Ao nível dos dentes molares, a radiografia oral identificou uma região suspeita de neoplasia (Figura 14).



A B

Figura 14: *Radiografia oral (A) reabsorção óssea (seta laranja) e possível neoplasia (seta azul) (B) Doença periodontal (seta laranja) massa sublingual (seta azul)*
(imagem cedida gentilmente pelo hospital)

Após a comunicação ao dono relativamente ao mau prognóstico do animal, decidiu-se não realizar a biópsia.

Procedimentos pré-cirúrgicos e anestesia

A gata foi cateterizada no membro posterior direito na veia safena lateral com um catéter de 22 gauge (G). Para a pré-medicação, administrou-se uma benzodiazepina, 0,2mg/kg de diazepam por via intravenosa (IV) e, de seguida, para a indução, 6mg/kg de propofol (IV). Para a analgesia recorreu-se a um opióide, a buprenorfina na dose 20µg/kg (IV). O animal foi entubado com um tubo orotraqueal de 4,0cm mantendo um volume minuto de 0.8 l/min e Isoflurano a 2%. Durante a TC, a ventilação foi mecânica ($FiCO_2$ oscilou entre 35-48mmHg. Foi introduzido um sistema de fluidoterapia com Lactato de Ringer (LR) a uma taxa de 5ml/kg/h.

Após a TC, não foi necessário recorrer-se a nenhum fármaco antagonista e o animal acabou por acordar de forma controlada e com os parâmetros fisiológicos dentro do esperado. A paciente teve alta no mesmo dia.

Comunicação ao tutor e plano terapêutico

Foi explicado ao tutor que o diagnóstico mais provável era um CCEO e, tendo em conta a presença de metástases, tratava-se de uma neoplasia em estadio avançado e de difícil tratamento. Em termos de bem-estar animal, foi colocada a hipótese da eutanásia, caso o seu estado geral se agravasse. O plano terapêutico tinha como intenção manter uma boa

qualidade de vida do animal. Optou-se pela administração oral de 0,084mg buprenorfina (0,02mg/kg) a cada 8 horas como tratamento paliativo.

Evolução

Após 10 dias da realização da TC, o animal foi levado ao hospital por agravamento do seu estado. Os tutores consentiram a realização da eutanásia.

Caso clínico C: Maxilectomia unilateral rostral

Anamnese e motivo da consulta

O seguinte caso clínico envolve um cão da raça *golden retriever* de 5 anos de idade, macho castrado e com 34,7kg. Tem a profilaxia em dia, vive sem outros coabitantes numa casa com jardim. Foi diagnosticado no seu CAMV habitual com um carcinoma de células escamosas oral e referenciado para o hospital para continuação de cuidados e tratamento.

Exame físico

Ao exame físico, o animal apresentava uma condição corporal de 5/9, pêlo em bom estado e estado mental alerta e responsivo. As mucosas apresentavam-se rosadas e húmidas, TRC <2 segundos e normotérmico (38,2ºC). As auscultações cardíaca e pulmonar não apresentaram alterações, verificando-se uma frequência cardíaca de 112bpm e respiratória de 24rpm. À palpação dos gânglios linfáticos notou-se somente um ligeiro aumento do gânglio submandibular esquerdo. A palpação abdominal não mostrou alterações. Durante a observação da cavidade oral, foi possível verificar uma ligeira odontolitíase e, ao nível do canino esquerdo, a presença de uma massa de aproximadamente 3cm com origem na gengiva. A consistência da massa era firme e a sua forma irregular, assemelhando-se a uma couve-flor (Figura 15).



Figura 15: *Massa oral na gengiva (aprox. 3cm), aparentemente entre o dente 204 e 205 (imagem gentilmente cedida pelo hospital)*

Lista de problemas

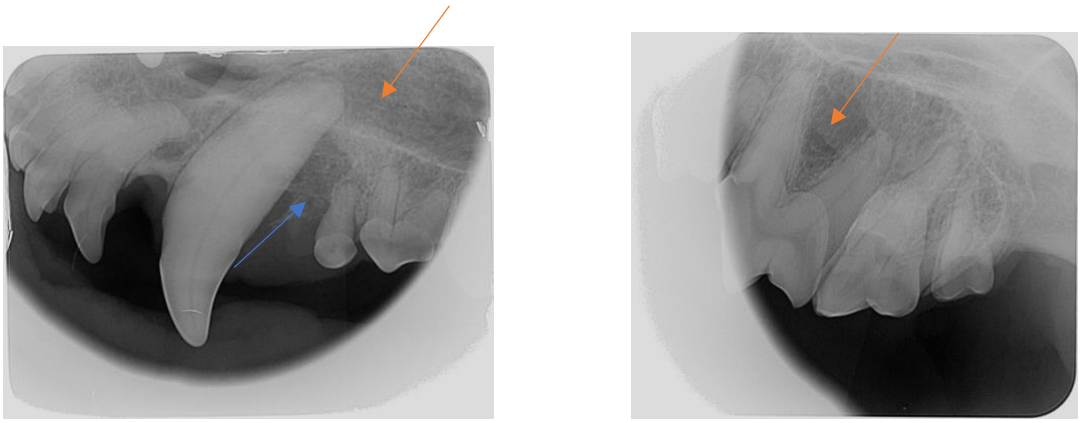
Massa oral, odontolitíase ligeira, linfadenomegalia.

Exames complementares de diagnóstico

Foram realizadas análises sanguíneas no CAMV, nas quais não se constataram quaisquer alterações. O paciente foi classificado como um ASA II e seguiu para TC. Realizou-se uma TC de corpo inteiro e recorreu-se ao uso de 69ml de contraste *accupaque* iv. Neste exame notou-se uma massa de tecido mole circunscrita na zona do dente canino esquerdo com 26x36x37mm com evidência de osteólise. O palato duro apresentava ligeiras alterações e o alvéolo dentário do canino esquerdo tinha reatividade no periósteo. Também neste exame notou-se um aumento do gânglio linfático submandibular esquerdo. Não foram identificadas quaisquer metástases pulmonares.

Nas radiografias intraorais, havia evidência de reatividade periosteal, tal como se observou também na TC, e algumas zonas com evidência de periodontite (Figura 16).

A partir destes resultados, decidiu-se realizar uma maxilectomia parcial unilateral para remoção do CCEO.



A **B**

Figura 16: *(A) (setas laranja) reatividade no periósteo (seta azul) alteração compatível com neoplasia (B) (imagem gentilmente cedida pelo hospital)*

Procedimentos pré-cirúrgicos e anestesia

O procedimento iniciou-se com a cateterização do membro anterior esquerdo recorrendo-se à veia cefálica. De seguida, administrou-se 0,01mg/kg de medetomidina (IV) como pré-medicação, seguido de 208mg de propofol (6mg/kg) intravenoso. Entubou-se o paciente com um tubo orotraqueal de 11cm. Durante a TC, a sedação foi mantida com isoflurano a 2% e volume minuto de 7l/min. Antes de entrar no bloco cirúrgico, o médico veterinário anestesista realizou um bloqueio do nervo infraorbital (esquerdo e direito) com 3mg/kg de bupivacaina. Por se tratar de uma cirurgia de dor intensa, recorreu-se a um bólus de fentanil 2µg/kg e, para o controlo de dor, colocou-se uma infusão contínua (IV) de 0,5µg/kg/h de fentanil, 1mg/kg/h de lidocaína e 0,2mg/kg/h de ketamina diluídos em 500ml de

NaCl numa taxa de 5µg/kg/h. Ainda no pré-operatório iniciou-se um plano de antibioterapia com 15mg/kg de amoxicilina e ácido clavulânico (IV) como medida profilática.

Procedimento cirúrgico

O paciente foi posicionado em decúbito dorsal com o pescoço estendido e procedeu-se à tricotomia e preparação da pele da face lateral na zona maxilar. Enxaguou-se a boca com solução antissética e avaliou-se o estado da sua higiene oral. Procedeu-se a uma higienização dos dentes como precaução antes da excisão da massa (Figura 17).



Figura 17: *Cavidade oral após a limpeza dentária (imagem gentilmente cedida pelo hospital)*

De seguida, marcaram-se as margens cirúrgicas: com uma margem de 1cm em todas as mucosas (do palato, mesial e bucal) desde a raíz mesial do 207 até ao alvéolo do 203 e extração do 202 (Figura 18).

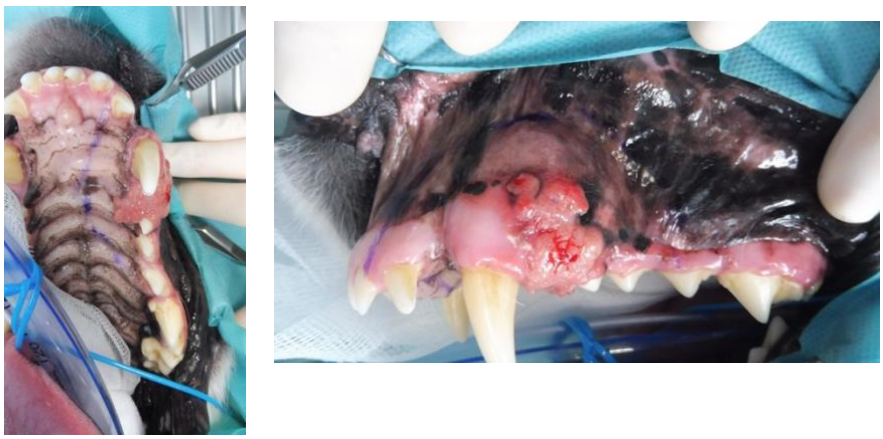


Figura 18: *Marcação das margens cirúrgicas (a azul) (Fotografias tiradas pelo autor)*

A incisão foi realizada ao longo da mucosa vestibular com a ajuda de um bisturi lâmina 15 até atingir o osso. Seguiu-se com o bisturi pela marcação na mucosa do palato. Com a ajuda de pinças hemostáticas, estancaram-se as artérias palatinas maiores. Procedeu-se à maxilectomia unilateral rostral com o auxílio de um aparelho de piezocirurgia elétrica (*Piezo surgery unit SG1 80%)* e segmentou-se o osso com um osteótomo (Figura 19).

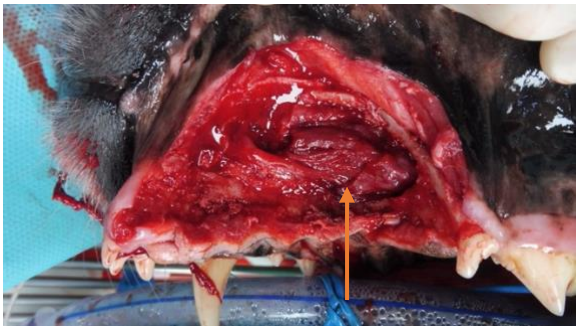


Figura 19: *Após a extração da massa tumoral visualização dos cornetos nasais (seta)*
(Fotografia tirada pelo autor)

Para os bordos ósseos ficarem suaves, utilizou-se uma broca de osteotomia. Realizaram-se duas suturas sem tensão, com fios de sutura monofilamentosos e absorvíveis, *Monocryl* 4-0 para a mucosa e *PDS* 4-0 para a submucosa (Figura 20).





Figura 20: *Cavidade oral após extração e sutura*
(Fotografias tiradas pelo autor)

A amostra foi colocada em formol e enviada para análise histopatológica.

Procedimentos pós-cirúrgicos

O plano pós-cirúrgico manteve a infusão contínua de fentanil-xilocaina-ketamina e reduziu-se sucessivamente para 2,5µg/kg/h e depois alterou-se para 0,3mg/kg de metadona (IV). Foi também iniciado um protocolo de anti-inflamatório com 0,2mg/kg meloxicam (IV). A fluidoterapia foi mantida durante o tempo de internamento com uma taxa de desidratação de 6% no dia da cirurgia, e foi suspensa quando o animal começou a comer e beber de forma autónoma.

Plano terapêutico

Foi proposto continuar o protocolo de antibioterapia com 15mg/kg de amoxicilina e ácido clavulânico (BID PO) durante 5 dias, o anti-inflamatório, 0,2mg/kg meloxicam (SID PO) durante 7 dias. Para o controlo de dor, recomendou-se a administração de 3mg/kg do opióide tramadol três vezes ao dia por via oral (TID PO) durante 4 dias.

No geral, foi aconselhado manter um colar isabelino ou açaime durante pelo menos 10 dias e dar apenas comida húmida durante 14 dias. Durante 3 meses devem ser evitados qualquer tipo de brinquedos e ossos.

Resultado e prognóstico

O resultado da biópsia era o esperado, concluindo que se tratava de um CCEO. A análise histopatológica descreveu a amostra tendo células proliferativas, com pouca anisocariose e anisocitose, estroma rico em colagénio, elevada infiltração de células inflamatórias e presença de osteólise. Através desta análise histopatológica concluiu-se também que as margens cirúrgicas estavam livres de células neoplásicas, tornando este um caso com um bom prognóstico.

Não foi recomendado nenhum tratamento adjuvante, no entanto sugeriu-se aos tutores que examinem a cavidade oral do seu animal com mais frequência e marcar consultas de estomatologia mais rotineiras.

Caso clínico D: Mandibulectomia unilateral rostral

Anamnese e motivo da consulta

Este caso clínico aborda um canídeo, sem raça definida, fêmea esterilizada, de 7 anos de idade e aproximadamente 14kg. Foi referenciada para o hospital pelo CAMV habitual, depois de ter sido diagnosticada com carcinoma de células escamosas oral. Foi recomendada a realização de uma TC seguida de cirurgia para remoção da neoplasia.

Exame físico

Ao exame físico, o animal apresentava uma condição corporal de 4/9, pelo em bom estado e estado mental alerta e responsivo. As mucosas aparentavam-se rosadas e húmidas, TRC<2 segundos e normotérmica (38,5ºC). As auscultações cardíaca e pulmonar não apresentaram alterações, verificando-se uma frequência cardíaca de 112bpm e respiratória de 20rpm. Durante a palpação dos gânglios linfáticos, notou-se o aumento do tamanho do gânglio submandibular direito em relação ao esquerdo. Os outros gânglios não apresentavam alterações, encontrando-se pequenos e móveis. À observação da cavidade oral, notou-se a falta do dente 404 e dois pontos de sutura nessa zona, da biópsia realizada anteriormente. À palpação mandibular direita, notou-se um ligeiro espessamento da zona intervencionada (Figura 21).



Figura 21: *Cavidade oral antes da intervenção. Note-se dois pontos de sutura realizados aquando da extração do 404*
(imagem cedida gentilmente pelo hospital)

Lista de problemas

Carcinoma de células escamosas, linfadenomegália.

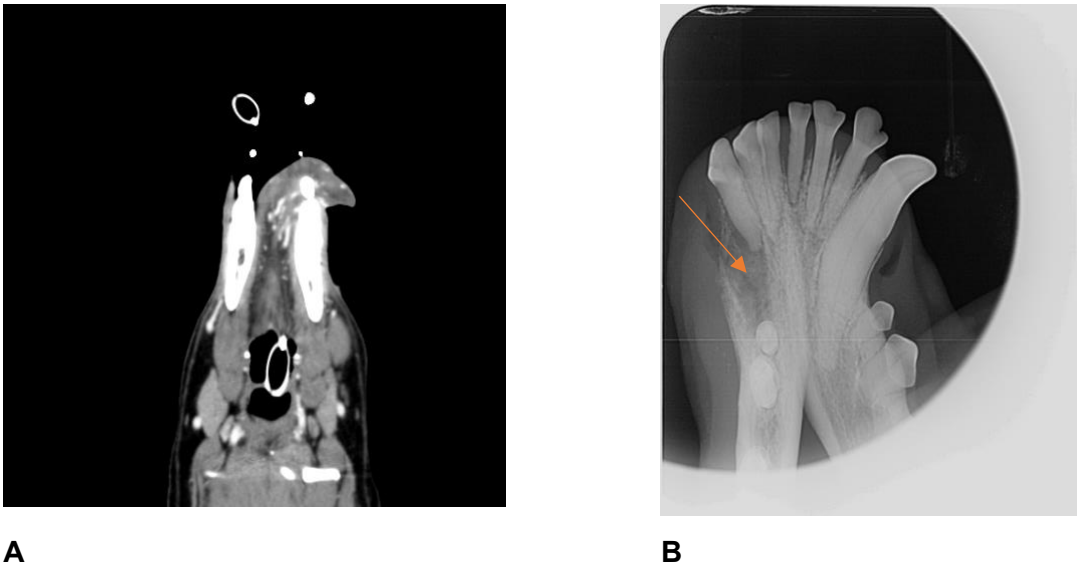
Exames complementares de diagnóstico

Foram realizadas análises sanguíneas nas quais não se verificaram alterações. O animal foi classificado como ASA II e seguiu para TC.

Foi realizada uma TC à cabeça com contraste, recorrendo-se a *accupaque* (IV). À volta do alvéolo do dente 404 (canino inferior direito) previamente extraído, a TC confirmou a presença de uma massa inerente à mandíbula. Através da escala de *Hounsfield,* uma medida

utilizada para avaliar a densidade das estruturas, notou-se uma densidade elevada (+130HU) ao nível dos músculos mastigatórios, sugerindo que se trata de uma reação inflamatória (Figura 22A). Na zona afetada pela neoplasia, não foi reconhecido qualquer inchaço ou osteólise neste exame.

À radiografia oral, foi apenas possível reconhecer uma zona de extração recente em processo de cicatrização (dente 404)(Figura 22B).



A **B**

***Figura 22**: (A) Densidade elevada na zona dos músculos mastigatórios ao nível da mandíbula direita. (B) Processo de cicatrização recente (seta)*
(Imagens cedidas gentilmente pelo hospital)

Decidiu-se avançar para uma mandibulectomia unilateral rostral direita.

Procedimentos pré-cirúrgicos e anestesia

O procedimento iniciou-se com a cateterização do membro anterior direito com cateter de 22 gauge, um bólus de 2µg/kg de fentanil (IV) seguido de infusão contínua (IV) de 0,5µg/kg/h de fentanil, 1mg/kg/h de lidocaína e 0,2mg/kg/h de ketamina diluído em 500ml de NaCl e administrado numa taxa de 5µg/kg/h. Iniciou-se também um protocolo de antibioterapia com 15mg/kg de amoxicilina e ácido clavulânico (IV). Para a pré-medicação, administrou-se 0,01mg/kg de medetomidina seguido de 6mg/kg de propofol (IV). Entubou-se o paciente com um tubo orotraqueal de 5cm. Durante a TC, a sedação foi mantida com isoflurano a 1,5% e volume minuto 2,8l/min.

Procedimento cirúrgico

O paciente foi posicionado em decúbito dorsal e com o pescoço estendido e procedeu-se à tricotomia e preparação da pele da face lateral na zona maxilar. Enxaguou-se a boca com solução antissética e avaliou-se o estado da sua higiene oral. Procedeu-se a uma higienização dos dentes como precaução antes da excisão da massa. De seguida, marcaram-

se as margens cirúrgicas: com uma margem de 1cm em todas as mucosas (vestibular, rostral e caudal) e resseção em cunha da pele, definiu-se desde a raiz do 306 até ao 302 incluindo a sínfise da mandíbula e programou-se a extração da raiz mesial do dente 406 (Figura 23).



A **B**

Figura 23: *(A) Margens cirúrgicas a azul (B) Resseção da pele em cunha (Imagens cedidas gentilmente pelo hospital)*

A incisão foi realizada ao longo da marcação com a ajuda de um bisturi lâmina 15 até atingir o osso. Foi efetuada exposição e ligadura dos vasos sanguíneos do forâmen mental (artéria e veia mentoniana). Procedeu-se à mandibulectomia unilateral direita incluindo a pars incisiva com o auxílio de um aparelho de piezocirurgia elétrica (*Piezo surgery unit* SG1 80%) e segmentou-se o osso com um osteótomo (Figura 24A). Para os bordos ósseos ficarem suaves, utilizou-se uma broca de osteotomia. Para o encerramento, realizou-se uma *stay suture* na camada submucosa para posicionar o *flap* com um fio de sutura absorvível e monofilamentoso, Monocryl 4-0. Com o mesmo tipo de fio, realizou-se uma sutura simples contínua na submucosa e pontos simples na mucosa. A pele suturou-se com pontos simples com um fio de sutura não absorvível 3-0 Dafilon (Figura 24B).



A **B**

Figura 24: *(A) Mandibulectomia unirostral direita (B) Cavidade oral após encerramento dos bordos cirúrgicos (imagens gentilmente cedidas pelo hospital)*

Para evitar que a mandíbula esquerda se mova para o lado da resseção, colocou-se uma ligadura ortodôntica ligando a face medial do dente 304 à face lateral do 208 (Figura 25).





A **B**

Figura 25: *(A) Ligadura ortodôntica (B) Resultado final após a mandibulectomia (imagens gentilmente cedidas pelo hospital)*

A amostra foi colocada em formol e enviada para análise histopatológica.

Procedimentos pós-cirúrgicos

No período pós-cirúrgico, a infusão contínua de fentanil-lidoocaína-ketamina foi mantida, no entanto foi reduzida sucessivamente para 2,5µg/kg/h e depois alterou-se para 0,3mg/kg de metadona (IV). Foi também iniciado um protocolo de anti-inflamatório com 0,1mg/kg de meloxicam (SC).

Plano terapêutico

Foi proposto continuar o protocolo de antibioterapia com amoxicilina e ácido clavulânico na dose 15mg/kg (BID PO) durante 5 dias, o anti-inflamatório, 0,1mg/kg meloxicam (SID PO), durante 7 dias. Para o controlo de dor, recomendou-se a administração de 5mg/kg do opióide tramadol (TID PO) durante 4 dias. Foi também recomendado inserir dentro da cavidade oral um colutório *Hexocare* 30min antes da refeição duas vezes por dia até à próxima consulta.

No geral, foi aconselhado manter um colar isabelino ou açaime durante pelo menos 10 dias e dar apenas comida húmida durante 14 dias. Ter muita atenção à ingestão de água e comida, aos movimentos laterais da mandibula e movimento de fechamento da boca. Pediu-se também para os tutores darem atenção à tensão exercida pelos elásticos da ligadura ortodôntica e, caso estes percam tensão, marcar consulta para os substituir. A sutura da pele

deve ser tirada 10 dias após a cirurgia. Durante 3 meses devem ser evitados qualquer tipo de brinquedos e ossos.

Resultado e prognóstico

O resultado histopatológico confirmou a presença de um CCEO com elevado grau de inflamação. A descrição da amostra apontava para um tumor infiltrativo com moderada anisocariose e anisocitose, alguma atividade mitótica e resposta inflamatória elevada.

Apesar do resultado, a cirurgia conseguiu manter margens cirúrgicas seguras e livres de células neoplásicas, considerando-se um caso com bom prognóstico.

Caso clínico E: Massa gengival sem diagnóstico definitivo

Anamnese e motivo da consulta

Este caso clínico aborda um canídeo sem raça definida, macho inteiro, de 14 anos e aproximadamente 26,5kg. Trata-se de um animal indoor que vive sem coabitantes, tem vacinação e desparasitação em dia. A tutora refere que ultimamente nota que o paciente tem dor ao abrir a boca e anorexia associada. Tem historial de otite e esteve até há 3 dias a tomar hidrocortisona 4mg/kg EOD (do inglês, every other day) PO) e solução de nitrato de miconazol 1ml por via auricular durante 5 dias (SID) para o tratamento.

Exame físico

Ao exame físico, o animal apresentava uma condição corporal de 6/9, pêlo em bom estado e estado mental prostrado. As mucosas aparentavam-se rosadas e húmidas, TRC<2 segundos e normotérmico (38,7ºC). As auscultações cardíaca e pulmonar não apresentaram alterações, verificando-se uma frequência cardíaca de 124bpm e respiratória de 32rpm. Não manifestou alterações à palpação abdominal. Durante a palpação dos gânglios linfáticos, não se notou qualquer alteração, encontrando-se pequenos e móveis. À observação da cavidade oral, identificou-se uma proeminência de aproximadamente 2cm na zona do último molar maxilar (dente 109) com extensão para o palato, com consistência rígida e pequenos focos de sangue (Figura 26)

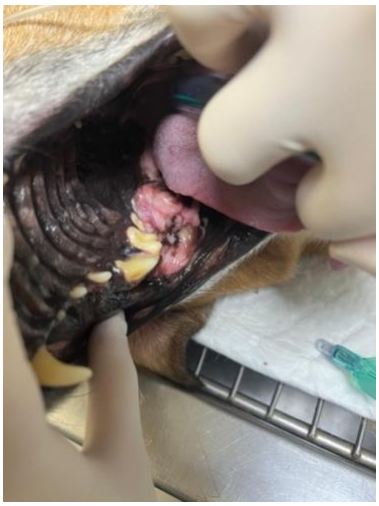


Figura 26: *Presença de massa na cavidade oral (imagem gentilmente cedida pelo hospital)*

Lista de problemas

Dor ao abrir a boca, anorexia, massa oral.

Diagnósticos diferenciais

Melanoma, carcinoma de células escamosas oral, fibrossarcoma, miosite mastigatória, ulceração oral.

Exames complementares de diagnóstico

Foram realizadas análises sanguíneas nas quais não se observaram alterações. Foi realizada uma TC de cabeça e tórax.

Na TC foi possível ver uma massa de 2,6cm x 2,6cm x 1,8cm com bordos irregulares que se estende desde a superfície lateral do dente 109 e caudalmente até ao ramo da mandibula. Na zona maxilar afetada pela massa, a presença de osteólise da maxila era evidente. A otite bilateral previamente mencionada foi também identificada na TC. Sem evidência de metástases pulmonares. Ao nível do fígado, identificaram-se algumas lesões hepáticas, suspeitando-se de uma hiperplasia nodular ou de um hepatoma.

Depois da TC, foi realizada uma biópsia incisional da massa oral, recolhendo-se 3 amostras com um punch com 0,5cm de diâmetro.

Procedimentos pré-cirúrgicos e anestesia

O procedimento iniciou-se com a cateterização do membro anterior direito com um catéter de 22 gauge e fluidoterapia com lactato de ringer. Para a pré-medicação, administrou-se primeiramente 1µg/kg de dexmedetomidina (IV) e 0,02mg/kg de butorfanol (IV). Para a indução recorreu-se a 6mg/kg de propofol (IV) e isoflurano a 1,7% para a manutenção. Entubou-se o animal com um tubo endotraqueal de 8cm.

Procedimento cirúrgico

O paciente foi posicionado em decúbito lateral com o pescoço estendido. Procedeu-se a uma higienização dos dentes. Com o auxílio de um punch de biópsia de 0,5cm, incidiu-se a massa tumoral com movimentos rotativos até se obter um fragmento. Repetiu-se o mesmo procedimento três vezes, e colocaram-se as três amostras num recipiente com formol.

As amostras foram enviadas para análise histopatológica.

Resultado e prognóstico

O resultado da biópsia não foi conclusivo, tratando-se de um tumor maligno de células fusiformes. Os diagnósticos diferenciais com este resultado são fibrossarcoma oral de alto grau de malignidade, melanoma amelanótico e carcinoma escamoso de células fusiformes. Foi recomendado analisar imunomarcadores Melan-A, PNL2 e CK para chegar a um diagnóstico mais correto.

Evolução

Após um mês da intervenção, os resultados dos imunomarcadores foram comunicados. O diagnóstico presuntivo apontava para a presença de um fibrossarcoma. Por esta altura, o animal encontrava-se ainda confortável e sem alteração no apetite. Sugeriu-se a realização de cirurgia paliativa para redução do tamanho da neoplasia, mas o procedimento foi recusado pelos tutores. Foi optado por instituir-se um tratamento paliativo com 150mg/kg de gabapentina oral (PO TID) *ad eternum.*

Um mês após o início da gabapentina o animal regressou à clínica para reavaliação, tendo piorado o seu estado geral. Foi recomendada a administração de um anti-inflamatório, 1mg/kg de robenacoxib (PO SID) durante seis dias. Iniciou-se também um protocolo de antibioterapia com 6mg/kg de clindamicina (PO BID) durante sete dias e, para desinfeção da cavidade oral, a administração de um gel à base de clorhexidina (BID) durante sete dias. A este tratamento, foi também adicionado, a pedido dos tutores, 53mg de óleo de CBD 10% uma vez por dia.

Dois meses depois foi realizada nova consulta de reavaliação. O agravamento do seu estado era evidente, notando-se uma assimetria facial direita marcada, aumento do tamanho da massa oral com hemorragia associada com extensão para a região auricular e exoftalmia. O dono referiu muito prurido auricular e, durante a consulta, o animal esteve constantemente a roçar a cabeça pelo chão. Os canais auditivos estavam ambos sujos, mas especialmente o direito apresentava muito sangue. Recomendou-se voltar ao óleo de CBD na mesma posologia, e começar tratamento para os ouvidos com gotas auriculares de nitrato de miconazol, gentamicina e hidrocortisona (SID) durante cinco dias. Iniciou também um protocolo com 0,5mg/kg de prednisolona oral duas vezes por dia durante uma semana e reduzir para uma vez por dia na semana seguinte.

Vinte dias depois, foi levado ao hospital por agravamento do seu estado. Os tutores consentiram a realização da eutanásia.

6. Discussão

Ambos os gatos abordados nos casos clínicos A e B têm 15 anos, o que os coloca na população de risco para o desenvolvimento do CCEO (Cray *et al*., 2020; Stebbins *et al*., 1989). Os cães abordados nos casos clínicos C, D e E tinham 5, 7 e 14 anos respetivamente, pelo que apenas o último se incluía na população de risco para o desenvolvimento do CCEO (Cray *et al*., 2020). Todos os casos de CCEO em cães descritos neste trabalho tinham entre 14kg e 35kg, considerando-se animais de porte médio a grande que, segundo a literatura, são raças mais predispostas ao CCEO (Kühnel & Kessler, 2010; Sharma *et al*., 2021). Neste relatório de casos foi apenas estudado um animal de raça, nomeadamente o *golden retriever*. Apesar das discrepâncias na literatura, estudos recentes consideram esta raça uma das predispostas ao desenvolvimento do CCEO (Cray *et al*., 2020; Vail *et al*., 2020).

Apesar de não estar totalmente descrito na medicina veterinária, a associação entre a doença periodontal e o desenvolvimento de CCEO existe na medicina humana (Gopinath *et al*., 2020). Os casos A e B são referentes a dois gatos com CCEO que apresentavam algum grau de doença periodontal, pelo que a cronicidade da inflamação talvez sejam realmente um fator de risco para o desenvolvimento deste tumor.

Quanto à localização, os gatos tipicamente manifestam a neoplasia na zona sublingual ou na gengiva, tal como acontece tanto no caso clínico B como no A, respetivamente (Stebbins *et al*., 1989). Os cães apresentados nos casos clínicos C e E apresentavam a massa neoplásica na zona rostral da mandíbula e na gengiva do palato, zonas comuns para o aparecimento do CCEO (Harvey, 1985). No entanto, o CCEO no caso clínico D encontra-se na zona inerente à mandíbula e ao exame físico apresentava apenas um aumento no gânglio submandibular direito e inchaço à palpação da mandíbula direita. Esta é uma localização pouco comum nos cães, pelo que não está propriamente descrita na literatura médico-veterinária nesta espécie.

A sintomatologia apresentada pelos gatos nos dois primeiros casos clínicos é semelhante, destacando-se a anorexia, a presença de uma massa oral, as alterações orais ao nível periodontal e, apenas presente no caso clínico B, hipersalivação e desidratação. Nos cães, os sinais apresentados incluíam linfadenomegalia, presença de massa na cavidade oral e, curiosamente, apenas o cão do caso clínico E apresentava anorexia. Apesar da anorexia não ter sido relatada nos casos clínicos C e D, relembra-se que estes foram casos referenciados para o hospital já com um diagnóstico definitivo de CCEO. Isto significa que a anorexia pode, também nestes, ter sido um fator que levou os tutores a procurar acompanhamento veterinário no seu CAMV habitual. Todos os sinais clínicos referidos coincidem com a sintomatologia descrita na literatura, sendo a presença de uma massa na

cavidade oral o sintoma trivial dos cinco casos e, em 60% dos casos relatados acima, a anorexia era o 2º sinal mais comum (Bilgic *et al*., 2015; Kosovsky *et al*., 1991; Vail *et al*., 2020).

Em termos de aspeto da massa tumoral, os CCEO que afetavam os gatos nos casos A e B tinham ambos uma consistência firme e pareciam bem delimitados. Os cães apresentados nos casos C e E também apresentavam massas de consistência firme, mas a sua forma era irregular, tal como descrito na literatura (Vail *et al*., 2020). No caso clínico D, o cão apresentava o CCEO ao nível intramandibular e, presume-se que a perda do dente 404 tenha sido um fator de alerta para um problema subjacente, que levou o CAMV habitual a realizar uma biópsia. A perda de dentes pode ser indicativa de lise óssea e seria identificada na TC, caso existisse (Vail *et al*., 2020). Neste caso, não se identificou nenhum foco de osteólise, pressupondo-se que a neoplasia foi identificada num estadio inicial.

De forma a chegar a um diagnóstico definitivo, todos os casos adotaram um protocolo muito semelhante. Todos os animais relatados foram submetidos a uma TC que, tal como concluído por Ghirelli et al. (2013), é o método mais fiável para identificar este tipo de lesões e avaliar a sua extensão. Importa salientar, que a TC foi sempre realizada previamente à radiografia oral. À exceção do caso clínico E, a radiografia oral foi sempre efetuada. Apesar da radiografia ser um método útil para identificar alterações no tecido ósseo, estas são apenas identificáveis quando existe uma alteração de 30% a 50% no conteúdo mineral (Langland *et al*., 2002). Apenas no caso B se identificaram sinais radiográficos de reabsorções ósseas, aspeto também identificado pela TC. Em síntese, o que se pretende salientar é que a radiografia oral não é um exame indispensável após a realização da TC.

Segundo a literatura, a PAAF de gânglios linfáticos deve ser realizada em todos os animais com tumores orais (Herring *et al*., 2002; Williams & Packer, 2003). Nos casos relatados, o caso C apresentava linfadenomegalia do gânglio submandibular esquerdo e o caso D do gânglio submandibular direito. Em ambos os casos foi realizada uma TC na qual se concluiu que não existiam metástases regionais, pelo que se optou por não realizar a PAAF. Sabe-se que, quando o CCEO se encontra ao nível mais caudal, o potencial de metastização aumenta significativamente (Beck *et al*., 2014; Culp *et al*., 2013; MacMillan *et al*., 1982). Os dois casos mencionados apresentavam o CCEO ao nível rostral, pelo que não se incluíam na população de risco de metástases, apesar de não se poder excluir a hipótese.

A avaliação histopatológica é o único meio de diagnóstico capaz de providenciar um diagnóstico definitivo, ao fornecer detalhes sobre a estrutura e arquitetura da amostra (Vail *et al*., 2020). Para tal, é necessário recorrer a uma biópsia de forma a obter uma amostra ou fragmento adequados para avaliação. Nos casos A, C e D foram realizadas biópsias excisionais, nas quais se retirou toda a massa tumoral presente. Nestes três casos mencionados, obteve-se o diagnóstico definitivo de CCEO com este método. O caso E foi o

único no qual se optou por realizar uma biópsia incisional com um punch de biópsia de 0,5cm de diâmetro. Neste último, o resultado não foi conclusivo, tendo sido necessário recorrer à pesquisa de imunomarcadores tumorais até chegar a um diagnóstico mais preciso. Apesar de ser um método que requer mais fundos financeiros e aportar mais riscos, a biópsia excisional mostrou ser mais fidedigna a alcançar um diagnóstico definitivo, especialmente quando as lesões eram pequenas e se localizavam mais rostralmente. Efetivamente, o caso E relata um cão geriátrico (14 anos) que, para além da massa oral numa zona caudal, apresentava alterações hepáticas. Além disso, na TC identificou-se osteólise da maxila, pelo que se tratava de uma neoplasia que, infelizmente, não foi identificada em estadios iniciais. Ou seja, todos estes fatores como a idade, as lesões subjacentes e a localização do tumor não tornavam uma biópsia excisional oportuna neste caso em concreto.

Dependendo de alguns fatores como a localização do CCEO e o seu estadiamento, a abordagem preferencial para o tratamento do CCEO é a cirurgia (Head *et al*., 2002). Segundo Bilgic et al. (2015), o tratamento cirúrgico em gatos é eficaz em poucos casos, especialmente quando o diagnóstico é tardio. No entanto, o mesmo autor salienta que se pode obter um tratamento definitivo, se o CCEO for detetado em estadios iniciais, for de pequenas dimensões e estiver numa localização rostral. O gato apresentado no caso A manifestava o CCEO na mucosa labial superior direita ao nível rostral. Neste caso em específico, o problema principal localizava-se na cavidade oral não só pela massa que exibia, como também pela doença periodontal avançada e anorexia consequente, o que significa que a cirurgia poderia ser a solução para os 3 problemas. A insuficiência da válvula tricúspide referida na anamnese estava controlada e não impedia a realização da cirurgia. Assim sendo, e apesar de se tratar de um gato geriátrico com um problema cardiovascular, com os restantes exames complementares considerou-se que se tratava de uma neoplasia em estadio inicial e procedeu-se à sua remoção. A literatura recomenda realizar-se a cirurgia com 2cm de margens cirúrgicas (Vail *et al*., 2020). Tendo em conta as pequenas dimensões craniofaciais desta espécie, as margens cirúrgicas foram apenas de 1cm. O resultado histopatológico foi bastante claro e identificou um CCEO pouco diferenciado, segundo a classificação histopatológica de carcinomas de Thompson (2005) e grau I na classificação TNM.

O cão do caso clínico C foi também abordado cirurgicamente. Tendo em consideração que a TC evidenciou focos de osteólise e dada a localização da neoplasia, neste caso foi necessário recorrer a uma maxilectomia parcial unilateral rostral. Segundo a literatura, esta abordagem cirúrgica é a mais realizada no tratamento de tumores orais (Liptak *et al*., 2021). Apesar de ser uma técnica extremamente invasiva, estudos indicam que a tolerância dos cães a este procedimento é bastante alta (Sarowitz *et al*., 2017). A taxa de recidivas após uma maxilectomia num cão é de 29%, no entanto está provado que esse risco diminui quando

o CCEO se localiza ao nível rostral, como neste caso (Kosovsky *et al*., 1991; Wallace *et al*., 1992). Tendo em conta a descrição histopatológica fornecida pelo laboratório para este CCEO e avaliando as características morfológicas, considera-se este um CCEO de grau I, segundo a classificação de Nagamine et al. (2017). Visto que não existe uma clara especificação no que toca ao grau de queratinização, para que a classificação seja o mais precisa possível, a descrição histopatológica providenciada pelo laboratório teria de ser mais detalhada. Recorrendo à classificação TNM, este CCEO é considerado grau II, tendo em conta que a lesão tinha mais de 2cm de diâmetro.

O cão abordado no caso clínico D apresentava o CCEO inerente à mandíbula rostral, pelo que se optou por realizar uma mandibulectomia unilateral parcial rostral direita. Ao contrário das maxilectomias, esta técnica cirúrgica apresenta uma taxa de recidivas de apenas 8% (Kosovsky *et al*., 1991). Como descrito neste caso, colocou-se uma ligadura ortodôntica ligando a mandíbula e a maxila do mesmo lado para evitar que a mandíbula se mova para o lado da resseção. Tal como no caso anterior, não existe uma clara descrição histopatológica do CCEO do caso D, portanto a classificação do grau de malignidade é meramente uma presunção utilizando as características que foram descritas. Tendo em conta o resultado, deduz-se que, segundo a classificação de Nagamine et al. (2017), se trata de um CCEO de grau II. Segundo a classificação TNM, este CCEO é considerado grau II, uma vez que o seu diâmetro ultrapassava os 2cm. As margens cirúrgicas foram classificadas como livres de células neoplásicas, pelo que não foi necessário recorrer a nenhum tratamento adjuvante.

A avaliação da TC previamente à cirurgia é considerada um procedimento bastante eficaz, uma vez que os três casos abordados cirurgicamente obtiveram bons resultados em termos de prognóstico.

Os dois últimos casos mencionados, caso C e D, abordam dois cães que foram referenciados para o hospital já com um diagnóstico definitivo de CCEO. A realização de uma biópsia foi essencial para se chegar a um diagnóstico definitivo. De qualquer maneira, ambos estes animais tiveram de ser submetidos a duas anestesias gerais para solucionar o problema. Efetivamente, uma das anestesias poderia ser evitada, se tivessem decidido retirar a neoplasia aquando da biópsia inicial. Contudo, as idades destes cães (caso C: 5 anos; caso D: 7 anos) estava abaixo da idade média de diagnóstico de CCEO, pelo que foi coerente aguardar pelo resultado da biópsia antes da realização de uma cirurgia tão invasiva (Cray *et al*., 2020).

Relativamente às várias classificações histopatológicas que foram desenvolvidas ao longo dos últimos anos, percebeu-se com este trabalho que não é prática comum aplicar-se um grau de malignidade ao CCEO (Anneroth & Hansen, 1987; Brandwein-Gensler *et al*., 2005; Broders, 1940; Bryne *et al*., 1992; Thompson, 2005). Na prática, os clínicos dão mais

importância ao resultado dos exames complementares e sintomatologia apresentada pelos animais, de forma a perceber o tratamento mais adequado e respetivo prognóstico.

O gato do caso clínico B apresentava uma massa oral que não chegou a ter um diagnóstico definitivo. Infelizmente, o prognóstico do CCEO felino é reservado e, este gato, para além da massa oral, apresentava outras alterações a nível sistémico que não favoreciam um potencial tratamento (Kudnig & Séguin, 2012; Vail *et al*., 2020). Segundo a classificação TNM, uma vez que este gato apresentava metástases regionais, esta era considerada uma neoplasia de grau IV. Apesar de não ter sido sugerida a hipótese de tratamento com quimioterapia, por um lado devido ao estado clínico do animal e, por outro, estudos indicam que a quimioterapia não tem benefícios terapêuticos no tratamento primário do CCEO (DiBernardi *et al*., 2007). Optou-se por um tratamento paliativo, no entanto poderia ter sido proposto um tratamento de quimioradioterapia, que em alguns estudos resultou num aumento do tempo médio de vida do animal (Fidel et al., 2011). De qualquer maneira, estávamos perante um gato de 15 anos que apresentava sintomatologia que comprometia o seu estado geral e bem-estar.

O cão apresentado no caso clínico E foi o único que não conseguiu obter um diagnóstico definitivo com a biópsia e teve de recorrer à pesquisa de imunomarcadores. Apesar do diagnóstico mais provável não ser o CCEO, o tratamento paliativo baseou-se em anti-inflamatórios e antibióticos. Neste caso em específico, a cirurgia poderia eventualmente ter solucionado o problema, no entanto os tutores não se mostraram dispostos a esse procedimento. Ainda assim, a idade do animal e as outras alterações a nível hepático teriam de ser avaliadas previamente a uma abordagem cirúrgica. Contudo, o cão neste caso apresentava a massa oral a um nível caudal e, de acordo com a literatura, estes apresentam um elevado potencial de metastização em 73% dos cães e elevadas taxas de recidivas (Beck *et al*., 2014; Brooks *et al*., 1988). Portanto, ainda que este cão fosse submetido a uma cirurgia para remoção da massa, o prognóstico não seria favorável. Se este fosse um caso de CCEO, poderia ser sugerida a combinação de um agente quimioterápico com o anti-inflamatório não esteróide, uma vez que estudos apontam para algum sucesso na remissão tumoral com este tipo de protocolo (Boria *et al*., 2004; Elmslie *et al*., 2008).

7. Conclusão

O CCEO é uma neoplasia de extrema importância na medicina veterinária, uma vez que representa o tumor oral mais prevalente nos gatos e o segundo mais prevalente nos cães. Não existe predisposição de género e é uma neoplasia que costuma acometer animais geriátricos.

Os sinais clínicos mais comuns são a presença de uma massa na cavidade oral e anorexia. A avaliação histopatológica é o único meio de diagnóstico capaz de providenciar um diagnóstico definitivo. A biópsia excisional para obtenção de uma amostra foi bastante assertiva nas lesões de pequenas dimensões e localizadas rostralmente. A tomografia computorizada foi essencial para o estadiamento, planeamento cirúrgico e prognóstico. A radiografia oral foi realizada em 80% dos casos relatados, no entanto não mostrou benefícios no diagnóstico quando realizada após a TC. A excisão cirúrgica é o tratamento de eleição desta neoplasia, sendo apenas benéfica nos casos em que a localização da lesão permite a intervenção e quando o estadiamento é inicial. Este relatório mostrou que a cirurgia pode ser o tratamento definitivo quando a lesão é de pequenas dimensões e quando a deteção da lesão é precoce. Foi também possível perceber que, quando se obtêm margens cirúrgicas livres de células tumorais, não parece ser necessário recorrer a terapias adjuvantes.

O prognóstico do CCEO felino é reservado, devido à elevada taxa de recidivas que dificultam o seu tratamento. Para além disso, não existe um tratamento totalmente efetivo no controlo do CCEO. Nos cães, o prognóstico é favorável, especialmente em lesões localizadas mais rostralmente. O potencial de metastização desta neoplasia em cães é baixo quando a localização da massa é rostral, mas quando afeta zonas mais caudais como as amígdalas ou a base da língua, o potencial de metastização é bastante elevado.

8. Referências Bibliográficas

Ahmad, M., Jenny, J., & Downie, M. (2012). Application of cone beam computed tomography in oral and maxillofacial surgery. *Australian Dental Journal*, *57*(s1), 82–94. https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2011.01661.x

Anneroth, G., & Hansen, L. (1987). A methodologic study of histologic classification and grading of malignancy in oral squamous cell carcinoma. In *Scand J Dent Res*.

Bagan, J., Sarrion, G., & Jimenez, Y. (2010). Oral cancer: Clinical features. *Oral Oncology*, *46*(6), 414–417. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2010.03.009

Bannon, K. M. (2013). Clinical Canine Dental Radiography. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, *43*(3), 507–532. https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2013.02.011

Bartsch, H. (2000). Studies on biomarkers in cancer etiology and prevention: a summary and challenge of 20 years of interdisciplinary research. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, *462*(2–3), 255–279. https://doi.org/10.1016/S1383-5742(00)00008-9

Bartsch, H., Rojas, M., Alexandrov, K., & Risch, A. (1998). *Impact of Adduct Determination on the Assessment of Cancer Susceptibility* (pp. 86–96). https://doi.org/10.1007/978-3-642-46870-4_5

Beck, E., Withrow, S., McChesney, A., Richardson, R., Henderson, R., & Norris, A. (2014). *Canine tongue tumours: A retrospective review of 57 cases*.

Berg, J. (1998). *Principles of Oncologic Orofacial Surgery*.

Bertone, E. R., Snyder, L. A., & Moore, A. S. (2003). Environmental and Lifestyle Risk Factors for Oral Squamous Cell Carcinoma in Domestic Cats. In *J Vet Intern Med* (Vol. 17).

Bezuidenhout, A. J., Evans, H. E., & Miller, M. E. (2013). *The lymphatic system*. Elsevier.

Bilgic, O., Duda, L., Sánchez, M., & John R., L. (2015). Feline Oral Squamous Cell Carcinoma-Clinical Manifestations and Literature Review. *J VET DENT*, *32*(1).

Bonfanti, U., Bertazzolo, W., Gracis, M., Roccabianca, P., Romanelli, G., Palermo, G., & Zini, E. (2015). Diagnostic value of cytological analysis of tumours and tumour-like lesions of the oral cavity in dogs and cats: A prospective study on 114 cases. *The Veterinary Journal*, *205*(2), 322–327. https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.10.022

Boria, P. A., Murry, D. J., Bennett, P. F., Glickman, N. W., Snyder, P. W., Merkel, B. L., Schlittler, D. L., Mutsaers, A. J., Thomas, R. M., & Knapp, D. W. (2004). Evaluation of cisplatin combined with piroxicam for the treatment of oral malignant melanoma and oral squamous cell carcinoma in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *224*(3), 388–394. https://doi.org/10.2460/javma.2004.224.388

Boston, S. E., van Stee, L. L., Bacon, N. J., Szentimrey, D., Kirby, B. M., van Nimwegen, S., & Wavreille, V. A. (2020). Outcomes of eight cats with oral neoplasia treated with radical mandibulectomy. *Veterinary Surgery*, *49*(1), 222–232. https://doi.org/10.1111/vsu.13341

Braakhuis, B. J. M., Tabor, M. P., Kummer, J. A., Leemans, C. R., & Brakenhoff, R. H. (2003). A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Research*, *63*(8), 1727–1730.

Bradley, R. L., MacEwen, E. G., & Loar, A. S. (1984). Mandibular resection for removal of oral tumors in 30 dogs and 6 cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *184*(4), 460–463.

Brandwein-Gensler, M., Teixeira, M. S., Lewis, C. M., Lee, B., Rolnitzky, L., Hille, J. J., Genden, E., Urken, M. L., & Wang, B. Y. (2005). Oral Squamous Cell Carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology*, *29*(2), 167–178. https://doi.org/10.1097/01.pas.0000149687.90710.21

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *68*(6), 394–424. https://doi.org/10.3322/caac.21492

Bregazzi, V. S., LaRue, S. M., Powers, B. E., Fettman, M. J., Ogilvie, G. K., & Withrow, S. J. (2001). Response of feline oral squamous cell carcinoma to palliative radiation therapy. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, *42*(1), 77–79. https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2001.tb00907.x

Broders, A. C. (1940). The microscopic grading of cancer. *Treatment of Cancer and Allied Diseases*, 19–41.

Brooks, M. B., Matus, R. E., Leifer, C. E., Alfieri, A. A., & Patnaik, A. K. (1988). Chemotherapy Versus Chemotherapy Plus Radiotherapy in the Treatment of Tonsillar Squamous Cell Carcinoma in the Dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *2*(4), 206–211. https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1988.tb00318.x

Bryne, M., Koppang, H., Lilleng, R., Stene, T., Bang, G., & Dabelsteen, E. (1989). New malignancy grading is a better prognostic indicator than Broders' grading in oral squamous cell carcinomas. *J Oral Pathol Med*, 432–437.

Bryne, M., Koppang, H. S., Lilleng, R., & Kjærheim, Å. (1992). Malignancy grading of the deep invasive margins of oral squamous cell carcinomas has high prognostic value. *The Journal of Pathology*, *166*(4), 375–381. https://doi.org/10.1002/path.1711660409

Carranza, F. A., Newman, M. G., Takei, H. H., & Perry, R. K. (2006). *Carranza's Clinical Periodontology, WB Saunders, St Louis*.

Chang, H., Hong, H. J., & Kim, Y. (2019). Prognostic value of trafficking of regulatory T cells to tumors in head and neck cancer patients. *Journal of Global Oncology*, *5*(suppl), 104–104. https://doi.org/10.1200/JGO.2019.5.suppl.104

Cohen, D., Brodey, R. S., & Chen, S. M. (1964). Epidemiologic aspects of oral and pharyngeal neoplasms of the dog. *American Journal of Veterinary Research*, *25*, 1776–1779.

Cray, M., Selmic, L. E., & Ruple, A. (2020). Demographics of dogs and cats with oral tumors presenting to teaching hospitals: 1996–2017. *Journal of Veterinary Science*, *21*(5), 1/7-7/7. https://doi.org/10.4142/jvs.2020.21.e70

Cuffari, L., Siqueira, J. T. T. de, Nemr, K., & Rapaport, A. (2006). Pain complaint as the first symptom of oral cancer: A descriptive study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, *102*(1), 56–61. https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.10.041

Culp, W. T. N., Ehrhart, N., Withrow, S. J., Rebhun, R. B., Boston, S., Buracco, P., Reiter, A. M., Schallberger, S. P., Aldridge, C. F., Kent, M. S., Mayhew, P. D., & Brown, D. C. (2013). Results of surgical excision and evaluation of factors associated with survival time in dogs with lingual neoplasia: 97 cases (1995–2008). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *242*(10), 1392–1397. https://doi.org/10.2460/javma.242.10.1392

Damasio, M. P. S., Nascimento, C. S., Andrade, L. M., de Oliveira, V. L., & Calzavara-Silva, C. E. (2022). The role of T-cells in head and neck squamous cell carcinoma: From immunity to immunotherapy. *Frontiers in Oncology*, *12*. https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1021609

De Simoi, A., Marchese, P., & Bartocetti, F. (2024). A Combined Ventral Extraoral and Intraoral Approach for Mandibulectomy in 9 Cats: A Case Series. *Journal of Veterinary Dentistry*. https://doi.org/10.1177/08987564241255292

Delgado, L., Brilhante-Simões, P., Prada, J., & Monteiro, L. (2023). Oral Pathology in Portuguese Dogs: An Eight-Year Biopsy-Based Retrospective Study. *Journal of Veterinary Dentistry*, *40*(1), 28–37. https://doi.org/10.1177/08987564221098107

Di Cerbo, V., & Schneider, R. (2013). Cancers with wrong HATs: the impact of acetylation. *Briefings in Functional Genomics*, *12*(3), 231–243. https://doi.org/10.1093/bfgp/els065

DiBernardi, L., Doré, M., Davis, J. A., Owens, J. G., Mohammed, S. I., Guptill, C. F., & Knapp, D. W. (2007). Study of feline oral squamous cell carcinoma: Potential target for cyclooxygenase inhibitor treatment. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, *76*(4), 245–250. https://doi.org/10.1016/j.plefa.2007.01.006

Dorn, C. R., & Priester, W. A. (1976). Epidemiologic analysis of oral and pharyngeal cancer in dogs, cats, horses, and cattle. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *169*(11), 1202–1206.

Elmslie, R. E., Glawe, P., & Dow, S. W. (2008). Metronomic Therapy with Cyclophosphamide and Piroxicam Effectively Delays Tumor Recurrence in Dogs with Incompletely Resected Soft Tissue Sarcomas. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *22*(6), 1373–1379. https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0179.x

Emily, P. (1986). Intraoral Radiology. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, *16*(5), 801–816. https://doi.org/10.1016/S0195-5616(86)50302-8

Essa, A. A. M., Yamazaki, M., Maruyama, S., Abé, T., Babkair, H., Cheng, J., & Saku, T. (2014). Keratin pearl degradation in oral squamous cell carcinoma: reciprocal roles of neutrophils and macrophages. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, *43*(10), 778–784. https://doi.org/10.1111/jop.12197

Evans, S. M., & Shofer, F. (1988). Canine oral nontonsillar squamous cell carcinoma. *Veterinary Radiology*, *29*(3), 133–137. https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.1988.tb01763.x

Faustich, J. S., Stepaniuk, K. S., Robinson, N. A., & Piedra-Mora, C. (2020). Oral Cavity. In *Veterinary Cytology* (pp. 359–379). Wiley. https://doi.org/10.1002/9781119380559.ch30

Feller, L., Altini, M., & Lemmer, J. (2013). Inflammation in the context of oral cancer. *Oral Oncology*, *49*(9), 887–892. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2013.07.003

Ferris, R. L. (2015). Immunology and Immunotherapy of Head and Neck Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *33*(29), 3293–3304. https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.1509

Fidel, J. L., Sellon, R. K., Houston, R. K., & Wheeler, B. A. (2007). A nine-day accelerated radiation protocol for feline squamous cell carcinoma. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, *48*(5), 482–485. https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2007.00283.x

Fidel, J., Lyons, J., Tripp, C., Houston, R., Wheeler, B., & Ruiz, A. (2011). Treatment of Oral Squamous Cell Carcinoma with Accelerated Radiation Therapy and Concomitant Carboplatin in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *25*(3), 504–510. https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.0721.x

Fox, L. E., Rosenthal, R. C., King, R. R., Levine, P. B., Vail, D. M., Helfand, S. C., MacEwen, E. G., Perez-Soler, R., Calderwood-Mays, M., & Kurzman, I. D. (2000). Use of cis-bis-neodecanoato-trans-R,R-1, 2-diaminocyclohexane platinum (II), a liposomal cisplatin analogue, in cats with oral squamous cell carcinoma. *American Journal of Veterinary Research*, *61*(7), 791–795. https://doi.org/10.2460/ajvr.2000.61.791

Fox, L., Geoghegan, S., Davis, L., Hartzel, J., Kubilis, P., & Gruber, L. (1997). Owner satisfaction with partial mandibulectomy or maxillectomy for treatment of oral tumors in 27 dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, *33*(1), 25–31. https://doi.org/10.5326/15473317-33-1-25

Fulton, A. J., Nemec, A., Murphy, B. G., Kass, P. H., & Verstraete, F. J. M. (2013). Risk factors associated with survival in dogs with nontonsillar oral squamous cell carcinoma 31 cases (1990–2010). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *243*(5), 696–702. https://doi.org/10.2460/javma.243.5.696

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*, *236*(3), 319–325. https://doi.org/10.2460/javma.236.3.319

Ghirelli, C. O., Villamizar, L. A., & Pinto, A. C. B. C. F. (2013). Comparison of Standard Radiography and Computed Tomography in 21 Dogs with Maxillary Masses. *Journal of Veterinary Dentistry*, *30*(2), 72–76. https://doi.org/10.1177/089875641303000201

Gillette, E. L., LaRue, S. M., & Gillette, S. M. (1995). Normal tissue tolerance and management of radiation injury. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)*, *10*(3), 209–213.

Goldschmidt, M. H. (1984). Basal- and squamous-cell neoplasms of dogs and cats. *The American Journal of Dermatopathology*, *6*(2), 199–206. https://doi.org/10.1097/00000372-198404000-00017

Goldschmidt, M. H., & Goldschmidt, K. H. (2016). Epithelial and Melanocytic Tumors of the Skin. In *Tumors in Domestic Animals* (pp. 88–141). Wiley. https://doi.org/10.1002/9781119181200.ch4

Gopinath, D., Kunnath Menon, R., K. Veettil, S., George Botelho, M., & Johnson, N. W. (2020). Periodontal Diseases as Putative Risk Factors for Head and Neck Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*, *12*(7), 1893. https://doi.org/10.3390/cancers12071893

Grier, C. K., & Mayer, M. N. (2007). Radiation therapy of canine nontonsillar squamous cell carcinoma. *The Canadian Veterinary Journal = La Revue Veterinaire Canadienne*, *48*(11), 1189–1191.

Guarino, M. (2007). Epithelial–mesenchymal transition and tumour invasion. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, *39*(12), 2153–2160. https://doi.org/10.1016/j.biocel.2007.07.011

Harley, R., Gruffydd-Jones, T. J., & Day, M. J. (2011). Immunohistochemical Characterization of Oral Mucosal Lesions in Cats with Chronic Gingivostomatitis. *Journal of Comparative Pathology*, *144*(4), 239–250. https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2010.09.173

Harvey, C. E. (1998). Periodontal Disease in Dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, *28*(5), 1111–1128. https://doi.org/10.1016/S0195-5616(98)50105-2

Harvey, H. J. (1985). Oral tumors. In *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice* (Vol. 15, Issue 3, pp. 493–500). https://doi.org/10.1016/s0195-5616(85)50052-2

Head, K. W., Else, R. W., & Dubielzig, R. R. (2002). Tumors of the Alimentary Tract. In *Tumors in Domestic Animals* (pp. 401–481). Wiley. https://doi.org/10.1002/9780470376928.ch8

Herring, E. S., Smith, M. M., & Robertson, J. L. (2002). Lymph Node Staging of Oral and Maxillofacial Neoplasms in 31 Dogs and Cats. *Journal of Veterinary Dentistry*, *19*(3), 122–126. https://doi.org/10.1177/089875640201900301

Hutson, C. A., Willauer, C. C., Walder, E. J., Stone, J. L., & Klein, M. K. (1992). Treatment of mandibular squamous cell carcinoma in cats by use of mandibulectomy and radiotherapy: seven cases (1987-1989). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *201*(5), 777–781.

Jie, H.-B., Gildener-Leapman, N., Li, J., Srivastava, R. M., Gibson, S. P., Whiteside, T. L., & Ferris, R. L. (2013). Intratumoral regulatory T cells upregulate immunosuppressive molecules in head and neck cancer patients. *British Journal of Cancer*, *109*(10), 2629–2635. https://doi.org/10.1038/bjc.2013.645

Joerger, A. C., & Fersht, A. R. (2007). *Structural Biology of the Tumor Suppressor p53 and Cancer-Associated Mutants* (pp. 1–23). https://doi.org/10.1016/S0065-230X(06)97001-8

Jones, A. (1998). A general review of the p53 gene and oral squamous cell carcinoma. *Annals of the Royal Australasian College of Dental Surgeons*, *14*, 66–69.

Kafka, U. C. M., Carstens, A., Steenkamp, G., & Symington, H. (2004). Diagnostic value of magnetic resonance imaging and computed tomography for oral masses in dogs. *Journal of the South African Veterinary Association*, *75*(4), 163–168. https://doi.org/10.4102/jsava.v75i4.476

Kalia, V., & Sarkar, S. (2018). Regulation of Effector and Memory CD8 T Cell Differentiation by IL-2—A Balancing Act. *Frontiers in Immunology*, *9*. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02987

Kim, D.-H., Kwak, H.-H., & Woo, H.-M. (2023). Prevalence of feline chronic gingivostomatitis in feral cats and its risk factors. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, *25*(1), 1098612X2211314. https://doi.org/10.1177/1098612X221131453

Kinzel, S., Hein, S., Stopinski, T., Koch, J., Buecker, A., Treusacher, H.-P., Schmachtenberg, A., Jansen, T., Eble, M., & Küpper, W. (2003). [Hypofractionated radiation therapy for the treatment of malignant melanoma and squamous cell carcinoma in dogs and cats]. *Berliner Und Munchener Tierarztliche Wochenschrift*, *116*(3–4), 134–138.

Kirpensteijn, J., Withrow, S. J., & Straw, R. C. (1994). Combined Resection of the Nasal Planum and Premaxilla in Three Dogs. *Veterinary Surgery*, *23*(5), 341–346. https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.1994.tb00493.x

Kitayner, M., Rozenberg, H., Kessler, N., Rabinovich, D., Shaulov, L., Haran, T. E., & Shakked, Z. (2006). Structural Basis of DNA Recognition by p53 Tetramers. *Molecular Cell*, *22*(6), 741–753. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2006.05.015

Kosovsky, J. K., Matthiesen, D. T., Marreta, S. M., & Patnaik, A. K. (1991). Results of Partial Mandibulectomy for the Treatment of Oral Tumors in 142 Dogs. *Veterinary Surgery*, *20*(6), 397–401. https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.1991.tb00346.x

Ku, C. -K., Kass, P. H., & Christopher, M. M. (2017). Cytologic–histologic concordance in the diagnosis of neoplasia in canine and feline lymph nodes: a retrospective study of 367 cases. *Veterinary and Comparative Oncology*, *15*(4), 1206–1217. https://doi.org/10.1111/vco.12256

Kudnig, S. T., & Séguin, B. (2012). *Veterinary Surgical Oncology*. Wiley. https://doi.org/10.1002/9781118729038

Kuek, A., Hazleman, B. L., & Östör, A. J. K. (2007). Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) and biologic therapy: a medical revolution. *Postgraduate Medical Journal*, *83*(978), 251–260. https://doi.org/10.1136/pgmj.2006.052688

Kühnel, S., & Kessler,; M. (2010). *Tonsilläre Plattenepithelkarzinome beim Hund Eine retrospektive Untersuchung von 33 Patienten*.

Kühnel, S., & Kessler, M. (2014). Prognose oraler (gingivaler) plattenepithelkarzinome beim hund nach chirurgischer therapie: Eine retrospektive untersuchung bei 40 patienten. *Tierarztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere - Heimtiere*, *42*(6), 359–366. https://doi.org/10.15654/TPK-140069

LaDue-Miller, T., Price, G. S., Page, R. L., & Thrall, D. E. (1996). Radiotherapy of canine non-tonsillar squamous cell carcinoma. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, *37*(1), 74–77. https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.1996.tb00817.x

Langland, O. E., Langlais, R., & Preece, J. W. (2002). *Principles of dental imaging* (2nd ed.).

Lascelles, B. D. X., Thomson, M. J., Dernell, W. S., Straw, R. C., Lafferty, M., & Withrow, S. J. (2003). Combined Dorsolateral and Intraoral Approach for the Resection of Tumors of the Maxilla in the Dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*, *39*(3), 294–305. https://doi.org/10.5326/0390294

Liptak, J. M., Thatcher, G. P., Mestrinho, L. A., Séguin, B., Vernier, T., Martano, M., Husbands, B. D., Veytsman, S., van Nimwegen, S. A., De Mello Souza, C. H., Mullins, R. A., Barry, S. L., & Selmic, L. E. (2021). Outcomes of cats treated with maxillectomy: 60 cases. A Veterinary Society of Surgical Oncology retrospective study. *Veterinary and Comparative Oncology*, *19*(4), 641–650. https://doi.org/10.1111/vco.12634

Liu, D., Xiong, H., Ellis, A. E., Northrup, N. C., Dobbin, K. K., Shin, D. M., & Zhao, S. (2015). Canine Spontaneous Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Represent Their

Human Counterparts at the Molecular Level. *PLOS Genetics*, *11*(6), e1005277. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005277

MacLellan, R. H., Rawlinson, J. E., Rao, S., & Worley, D. R. (2018). Intraoperative and postoperative complications of partial maxillectomy for the treatment of oral tumors in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *252*(12), 1538–1547. https://doi.org/10.2460/javma.252.12.1538

MacMillan, R., Withrow, S., & Gilette, E. (1982). *Surgery and regional irradiation for treatment of canine tonsillar squamous cell carcinoma: retrospective review of eight cases*.

Mestrinho, L. A., Pissarra, H., Faísca, P. B., Bragança, M., Peleteiro, M. C., & Niza, M. M. R. E. (2015). p63 and E-cadherin Expression in Canine Oral Squamous Cell Carcinoma. *Veterinary Pathology*, *52*(4), 614–620. https://doi.org/10.1177/0300985814547391

Mikiewicz, M., Paździor-Czapula, K., Gesek, M., Lemishevskyi, V., & Otrocka-Domagała, I. (2019). Canine and Feline Oral Cavity Tumours and Tumour-like Lesions: a Retrospective Study of 486 Cases (2015–2017). *Journal of Comparative Pathology*, *172*, 80–87. https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2019.09.007

Milevoj, N., Nemec, A., & Tozon, N. (2022). Metronomic Chemotherapy for Palliative Treatment of Malignant Oral Tumors in Dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, *9*. https://doi.org/10.3389/fvets.2022.856399

Munday, J. S., Tucker, R. S., Kiupel, M., & Harvey, C. J. (2015). Multiple oral carcinomas associated with a novel papillomavirus in a dog. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, *27*(2), 221–225. https://doi.org/10.1177/1040638714567191

Nagamine, E., Hirayama, K., Matsuda, K., Okamoto, M., Ohmachi, T., Uchida, K., Kadosawa, T., & Taniyama, H. (2017). Invasive Front Grading and Epithelial-Mesenchymal Transition in Canine Oral and Cutaneous Squamous Cell Carcinomas. *Veterinary Pathology*, *54*(5), 783–791. https://doi.org/10.1177/0300985817707005

Nasir, L., Devlin, P., Mckevitt, T., Rutteman, G., & Argyle, D. J. (2001). Telomere Lengths and Telomerase Activity in Dog Tissues: A Potential Model System to Study Human Telomere and Telomerase Biology. *Neoplasia*, *3*(4), 351–359. https://doi.org/10.1038/sj.neo.7900173

Nemec, A., Milevoj, N., Lampreht Tratar, U., Serša, G., Čemažar, M., & Tozon, N. (2020). Electroporation-Based Treatments in Small Animal Veterinary Oral and Maxillofacial Oncology. *Frontiers in Veterinary Science*, *7*. https://doi.org/10.3389/fvets.2020.575911

Nemec, A., Murphy, B., Kass, P. H., & Verstraete, F. J. M. (2012). Histological Subtypes of Oral Non-tonsillar Squamous Cell Carcinoma in Dogs. *Journal of Comparative Pathology*, *147*(2–3), 111–120. https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2011.11.198

Nightingale Owen, L. (1980). *TNM Classification of Tumours in Domestic Animals*.

Northrup, N. C., Selting, K. A., Rassnick, K. M., Kristal, O., O'Brien, M. G., Dank, G., Dhaliwal, R. S., Jagannatha, S., Cornell, K. K., & Gieger, T. L. (2006). Outcomes of Cats With Oral Tumors Treated With Mandibulectomy: 42 Cases. *Journal of the American Animal Hospital Association*, *42*(5), 350–360. https://doi.org/10.5326/0420350

Oblak, M. L., Lu, H. Y., Ram, A. S., & McKenna, C. (2024). Comparative aspects of targeted sentinel lymph node mapping in veterinary and human medicine: opportunities for future research. *Frontiers in Medicine*, *11*. https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1342456

Ono, M. (2020). Control of regulatory T-cell differentiation and function by T-cell receptor signalling and Foxp3 transcription factor complexes. *Immunology*, *160*(1), 24–37. https://doi.org/10.1111/imm.13178

Papadimitrakopoulou, V., Izzo, J., Lippman, S. M., Lee, J. S., Fan, Y. H., Clayman, G., Ro, J. Y., Hittelman, W. N., Lotan, R., Hong, W. K., & Mao, L. (1997). Frequent inactivation of p16INK4a in oral premalignant lesions. *Oncogene*, *14*(15), 1799–1803. https://doi.org/10.1038/sj.onc.1201010

Pellin, M., & Turek, M. (2016). *A Review of Feline Oral Squamous Cell Carcinoma*. Today's Veterinary Practice.

Poirier, V. J., Kaser-Hotz, B., Vail, D. M., & Straw, R. C. (2013). Efficacy and toxicity of an accelerated hypofractionated radiation therapy protocol in cats with oral squamous cell carcinoma. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, *54*(1), 81–88. https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2012.01970.x

Pollard, R., & Puchalski, S. (2011). CT Contrast Media and Applications. In *Veterinary Computed Tomography* (pp. 57–65). Wiley. https://doi.org/10.1002/9781118785676.ch5

Randall, E. K., Kraft, S. L., Yoshikawa, H., & LaRue, S. M. (2016). Evaluation of 18F-FDG PET/CT as a diagnostic imaging and staging tool for feline oral squamous cell carcinoma. *Veterinary and Comparative Oncology*, *14*(1), 28–38. https://doi.org/10.1111/vco.12047

Ratzlaff, M. H. (1970). The superficial lymphatic system of the cat. *Lymphology*, *3*(4), 151–159.

Reed, A. L., Califano, J., Cairns, P., Westra, W. H., Jones, R. M., Koch, W., Ahrendt, S., Eby, Y., Sewell, D., Nawroz, H., Bartek, J., & Sidransky, D. (1996). High frequency of p16 (CDKN2/MTS-1/INK4A) inactivation in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Research*, *56*(16), 3630–3633.

Rejec, A., Benoit, J., Tutt, C., Crossley, D., Butinar, J., & Hren, N. I. (2015). Evaluation of an Accelerated Chemoradiotherapy Protocol for Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma in 5 Cats and 3 Dogs. *Journal of Veterinary Dentistry*, *32*(4), 212–221. https://doi.org/10.1177/089875641503200401

Riggs, J., Adams, V. J., Hermer, J. V., Dobson, J. M., Murphy, S., & Ladlow, J. F. (2018). Outcomes following surgical excision or surgical excision combined with adjunctive, hypofractionated radiotherapy in dogs with oral squamous cell carcinoma or fibrosarcoma. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *253*(1), 73–83. https://doi.org/10.2460/javma.253.1.73

Rodney, A. R., Skidmore, Z. L., Grenier, J. K., Griffith, O. L., Miller, A. D., Chu, S., Ahmed, F., Bryan, J. N., Peralta, S., & Warren, W. C. (2023). Genomic landscape and gene expression profiles of feline oral squamous cell carcinoma. *Frontiers in Veterinary Science*, *10*. https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1079019

Rothwell, T. L. W., Howlett, C. R., Middleton, D. J., Griffiths, D. A., & Duff, B. C. (1987). Skin neoplasms of dogs in Sydney. *Australian Veterinary Journal*, *64*(6), 161–164. https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1987.tb09673.x

Sabhlok, A., & Ayl, R. (2014). Palliative radiation therapy outcomes for cats with oral squamous cell carcinoma (1999–2005). *Veterinary Radiology & Ultrasound*, *55*(5), 565–570. https://doi.org/10.1111/vru.12157

Sapp, J., Eversole, L., & Wysocki, G. (2004). Epithelial disorders. In Maryland Heights (Ed.), *Contemporary oral and maxillofacial pathology* (2nd ed., pp. 184–193). Mosby Year Book Inc.

Sarode, S. C., Sarode, G. S., Sengupta, N., Sharma, N. K., & Patil, S. (2020). Calcified keratin pearls in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncology*, *109*, 104681. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104681

Sarowitz, B. N., Davis, G. 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*, *58*(3), 146–153. https://doi.org/10.1111/jsap.12624

Schmidt, B. R., Glickman, N. W., DeNicola, D. B., Gortari, A. E. de, & Knapp, D. W. (2001). Evaluation of piroxicam for the treatment of oral squamous cell carcinoma in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *218*(11), 1783–1786. https://doi.org/10.2460/javma.2001.218.1783

Scully, C., & Bagan, J. (2009). Oral squamous cell carcinoma overview. *Oral Oncology*, *45*(4–5), 301–308. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2009.01.004

Seminerio, I., Descamps, G., Dupont, S., de Marrez, L., Laigle, J.-A., Lechien, J., Kindt, N., Journe, F., & Saussez, S. (2019). Infiltration of FoxP3+ Regulatory T Cells is a Strong and Independent Prognostic Factor in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cancers*, *11*(2), 227. https://doi.org/10.3390/cancers11020227

Sequeira, I., Pires, M. dos A., Leitão, J., Henriques, J., Viegas, C., & Requicha, J. (2022). Feline Oral Squamous Cell Carcinoma: A Critical Review of Etiologic Factors. *Veterinary Sciences*, *9*(10), 558. https://doi.org/10.3390/vetsci9100558

Sharma, S., Boston, S. E., Skinner, O. T., Perry, J. A., Verstraete, F. J. M., Lee, D. Bin, Van Stee, L. L. L., Thompson, C., Boylan, M., McKee, T., & Bergman, P. J. (2021). Survival time of juvenile dogs with oral squamous cell carcinoma treated with surgery alone: A Veterinary Society of Surgical Oncology retrospective study. *Veterinary Surgery*, *50*(4), 740–747. https://doi.org/10.1111/vsu.13625

Simčič, P., Lowe, R., Granziera, V., Pierini, A., Torrigiani, F., & Lubas, G. (2020). Electrochemotherapy in treatment of canine oral non-tonsillar squamous cell carcinoma. A case series report. *Veterinary and Comparative Oncology*, *18*(3), 428–432. https://doi.org/10.1111/vco.12530

Skinner, O. T., Boston, S. E., & Souza, C. H. de M. (2017). Patterns of lymph node metastasis identified following bilateral mandibular and medial retropharyngeal lymphadenectomy in 31 dogs with malignancies of the head. *Veterinary and Comparative Oncology*, *15*(3), 881–889. https://doi.org/10.1111/vco.12229

Smith, M. (1995). Surgical approach for lymph node staging of oral and maxillofacial neoplasms in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, *31*(6), 514–518. https://doi.org/10.5326/15473317-31-6-514

Snyder, L. A., Bertone, E. R., Jakowski, R. M., Dooner, M. S., Jennings-Ritchie, J., & Moore, A. S. (2004). p53 Expression and Environmental Tobacco Smoke Exposure in Feline Oral Squamous Cell Carcinoma. *Veterinary Pathology*, *41*(3), 209–214. https://doi.org/10.1354/vp.41-3-209

Soltero-Rivera, M., Goldschmidt, S., & Arzi, B. (2023). Feline chronic gingivostomatitis current concepts in clinical management. In *Journal of Feline Medicine and Surgery* (Vol. 25, Issue 8). SAGE Publications Ltd. https://doi.org/10.1177/1098612X231186834

Sparger, E. E., Murphy, B. G., Kamal, F. M., Arzi, B., Naydan, D., Skouritakis, C. T., Cox, D. P., & Skorupski, K. (2018). Investigation of immune cell markers in feline oral squamous cell carcinoma. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, *202*, 52–62. https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2018.06.011

Stebbins, K. E., Morse, C. C., & Goldschmidt, M. H. (1989). Feline Oral Neoplasia: A Ten-Year Survey. In *Vet. Pathol* (Vol. 26).

Supsavhad, W., Dirksen, W. P., Martin, C. K., & Rosol, T. J. (2016). Animal models of head and neck squamous cell carcinoma. *The Veterinary Journal*, *210*, 7–16. https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.11.006

Théon, A. P., Rodriguez, C., & Madewell, B. R. (1997). Analysis of prognostic factors and patterns of failure in dogs with malignant oral tumors treated with megavoltage irradiation. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *210*(6), 778–784.

Thompson, L. (2005). World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours. *Ear, Nose, & Throat Journal*, *85*(2), 74.

Thomson, M. (2007). Squamous Cell Carcinoma of the Nasal Planum in Cats and Dogs. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, *22*(2), 42–45. https://doi.org/10.1053/j.ctsap.2007.03.002

Thrall, D. E., & LaRue, S. M. (1995). Palliative radiation therapy. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)*, *10*(3), 205–208.

Vail, D. M., Thamm, D. H., & Liptak, J. M. (2020). *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (Sixth).

Van Thielen, B., Siguenza, F., & Hassan, B. (2012). Cone Beam Computed Tomography in Veterinary Dentistry. *Journal of Veterinary Dentistry*, *29*(1), 27–34. https://doi.org/10.1177/089875641202900105

Vapniarsky, N., Simpson, D. L., Arzi, B., Taechangam, N., Walker, N. J., Garrity, C., Bulkeley, E., & Borjesson, D. L. (2020). Histological, Immunological, and Genetic Analysis of Feline Chronic Gingivostomatitis. *Frontiers in Veterinary Science*, *7*. https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00310

Verstraete, F. J. M. (2005). Mandibulectomy and Maxillectomy. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, *35*(4), 1009–1039. https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2005.03.005

Vogel, D. W. T., Vogel, T., Zbaeren, P., & Thoeny, H. C. (2010). Cancer of the oral cavity and oropharynx. In *Cancer Imaging* (Vol. 10, Issue 1, pp. 62–72). e-MED Ltd. https://doi.org/10.1102/1470-7330.2010.0008

Wallace, J., Matthiesen, D. T., & Patnaik, A. K. (1992). Hemimaxillectomy for the Treatment of Oral Tumors in 69 Dogs. *Veterinary Surgery*, *21*(5), 337–341. https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.1992.tb01707.x

Webb, Richard. (1944). The lymph nodes of the head and neck in the domestic animals. *Australian Veterinary Journal*, *20*(1), 181–188. https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1944.tb04366.x

Weber, A., & Tannapfel, A. (2002). Prognosefaktoren bei Kopf-Hals-Karzinomen. *HNO*, *50*(1), 35–42. https://doi.org/10.1007/s106-002-8063-2

Weed, D. T., Walker, G., De La Fuente, A. C., Nazarian, R., Vella, J. L., Gomez-Fernandez, C. R., & Serafini, P. (2013). FOXP3 Subcellular Localization Predicts Recurrence in Oral

Squamous Cell Carcinoma. *PLoS ONE*, *8*(8), e71908. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071908

Wiggs, R. B., & Lobprise, H. B. (1997). *Periodontology. Veterinary dentistry, principles and practice.* 231.

Williams, L. E., & Packer, R. A. (2003). Association between lymph node size and metastasis in dogs with oral malignant melanoma: 100 cases (1987–2001). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *222*(9), 1234–1236. https://doi.org/10.2460/javma.2003.222.1234

Winer, J. N., Arzi, B., & Verstraete, F. J. M. (2016). Therapeutic Management of Feline Chronic Gingivostomatitis: A Systematic Review of the Literature. *Frontiers in Veterinary Science*, *3*. https://doi.org/10.3389/fvets.2016.00054

Yang, B., Jia, L., Guo, Q., Ren, H., Hu, Y., & Xie, T. (2016). Clinicopathological and prognostic significance of cyclooxygenase-2 expression in head and neck cancer: A meta-analysis. *Oncotarget*, *7*(30), 47265–47277. https://doi.org/10.18632/oncotarget.10059

Zaccone, R., Renzi, A., Chalfon, C., Lenzi, J., Bellei, E., Marconato, L., Ros, E., Rigillo, A., Bettini, G., Faroni, E., Guerra, D., & Sabattini, S. (2022). Environmental risk factors for the development of oral squamous cell carcinoma in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *36*(4), 1398–1408. https://doi.org/10.1111/jvim.16372

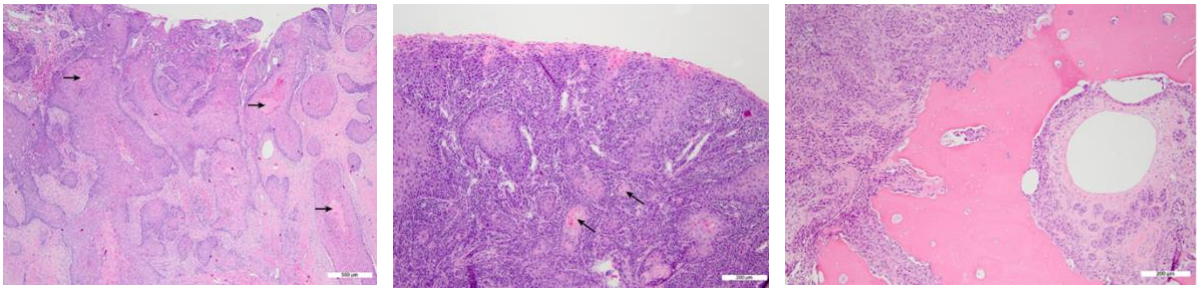
Anexo

Tabela A1: *Classificação Histológica adaptado de Broders, (1940)*

Classificação Histopatológica – Broders	
Parâmetro	**Característica**
Grau I	0-25% células indiferenciadas
Grau II	25-50% células indiferenciadas
Grau III	50-75% células indiferenciadas
Grau IV	75-100% células indiferenciadas

Tabela A2*: Classificação Histopatológica de CCEO em humanos adaptado de (Bryne et al., 1992)*

Classificação Histopatológica – Bryne				
	Pontuação			
Característica morfológica	**1**	**2**	**3**	**4**
Grau de queratinização	Queratinização elevada (>50% das células)	Queratinização moderada	Queratinização mínima (5-20% das células)	Sem queratinização (0-5% das células)
Pleomorfismo nuclear	Pouco pleomorfismo nuclear (>75% de células maduras)	Pleomorfismo moderado	Pleomorfismo abundante (25-50% das células maduras)	Pleomorfismo extremo (0-25% das células maduras)
Padrão de invasão	Compressivo, Bordos infiltrados bem delineados	Compressivo, Bordos infiltrados bem delineados	Pequenos grupos ou cordões de células infiltradas	Dissociação celular marcada em pequenos grupos de células ou individuais
Infiltrado linfoplasmocitário	Marcado	Moderado	Leve	Ausente



A **B** **C**

Figura A1*: Histologia do CCEO*
(A) CCEO diferenciado. O epitélio neoplásico diferencia-se da lâmina basal. Pérolas de queratina (setas) (B) CCEO moderadamente diferenciado. Pérolas de queratina (setas) presentes mas menos abundantes e mais pequenas. Grau de inflamação elevado (C) CCEO pouco diferenciado. Grau de queratinização baixo. Presença de tecido ósseo lamelar, compatível com invasão óssea. Corado com Hematoxilina-eosina. Retirado de (Nemec et al., 2012)

Tabela A3: *Classificação Histopatológica de Carcinomas adaptado de (Thompson, 2005)*

Parâmetro	**Característica**
Diferenciado	Arquitetura tecidual semelhante ao padrão normal do epitélio escamoso
Moderadamente diferenciado	Algum pleomorfismo nuclear e atividade mitótica
Pouco diferenciado	Predomínio de células imaturas

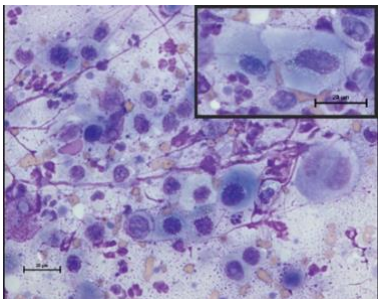


Figura A2: *Características citológicas do CCEO*
Presença de células inflamatórias e vasos sanguíneos no fundo. Ampliação microscópica no canto superior direito para observar as células escamosas malignas (Lâmina corada com Wright-Giemsa). Retirado de (Pellin & Turek, 2016)

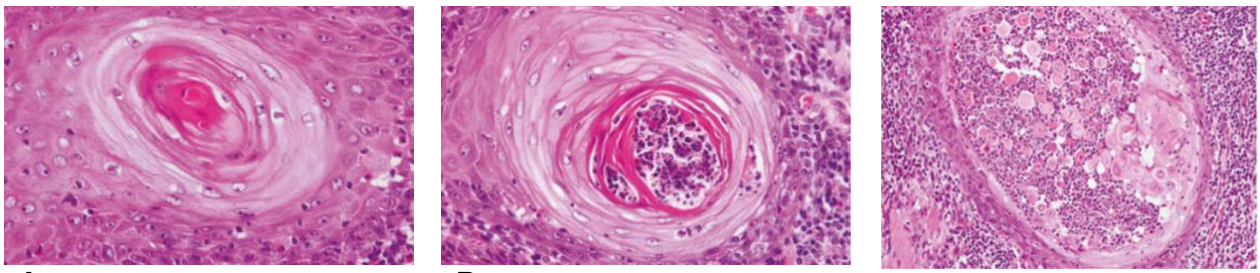


Figura A3: *Lâminas de histopatologia de CCEO*
(A) Pérola de queratina num CCEO. (B) Pérola de queratina com infiltração de neutrófilos (C) Fragmentação das pérolas de queratina e separação em células independentes. Retirado de (Essa et al., 2014)

Tabela A4: *Classificação da invasão do CCEO e CCE cutâneo canino*
Adaptado de (Nagamine et al., 2017a)

Classificação do grau de malignidade do CCEO e CCE cutâneo canino				
	Pontuação			
Característica morfológica	**1**	**2**	**3**	**4**
Grau de queratinização	Queratinização elevada (>50% das células)	Queratinização moderada	Queratinização mínima (5-20% das células)	Sem queratinização (0-5% das células)
Padrão de invasão	Compressivo, Bordos infiltrados bem delineados	Infiltrativo, cordões, bandas e/ou feixes	Pequenos grupos ou cordões de células infiltradas	Dissociação celular marcada em pequenos grupos de células ou individuais
Resposta do organismo	Marcado	Moderado	Leve	Ausente
Pleomorfismo nuclear	Pouco pleomorfismo nuclear (>75% de células maduras)	Pleomorfismo moderado	Pleomorfismo abundante (25-50% das células maduras)	Pleomorfismo extremo (0-25% das células maduras)
Mitoses por campo	0-1	2-3	4-5	>5

Nota: Para cada característica morfológica é atribuída uma pontuação, sendo o total máximo de 20. O grau do tumor é baseado na soma das pontuações: Grau 1 (6-10); Grau 2 (11-15); Grau 3 (16-20)