

BEATRIZ DUARTE BILHASTRE

**CARCINOMA OCULAR DE CÉLULAS ESCAMOSAS EM
BOVINOS: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E RELATO DE
CASOS CLÍNICOS**

Orientador: Professora Doutora Michelle Karen Brasil Serafim

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2021

BEATRIZ DUARTE BILHASTRE

**CARCINOMA OCULAR DE CÉLULAS ESCAMOSAS EM
BOVINOS: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E RELATO DE
CASOS CLÍNICOS**

Dissertação defendida em provas públicas para obtenção do Grau de Mestre em Medicina Veterinária no curso de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, no dia 3 de Dezembro de 2021, com o Despacho de Nomeação de Júri Nº 335/2021, com a seguinte composição:

Presidente: Professora Doutora Margarida Alves

Arguente: Professora Doutora Mariana Batista

Orientador: Professora Doutora Michelle Serafim

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2021

À minha estrelinha, avó Odete.

Agradecimentos

A todos os docentes da FMV-ULHT por terem feito parte do meu percurso académico e pela valiosa transmissão de conhecimentos. Obrigada por demonstrarem que a combinação entre a exigência e o afeto é a chave para a excelência dos cuidados prestados.

À minha orientadora, Prof. Dra. Michelle Karen Brasil Serafim, por ter aceite orientar a minha dissertação de mestrado, pela dedicação e profissionalismo demonstrado. Sou grata pelo apoio, motivação e carinho constantes ao longo do meu percurso.

À Prof. Dra. Margarida Alves, por demonstrar constante disponibilidade em ajudar e por todos os sábios conselhos.

Ao meu orientador de estágio, Dr. Dário Guerreiro, por me ter aceite e pela constante partilha de conhecimentos. Obrigada pela sua amizade e boa-disposição. Estou eternamente grata por me ter proporcionado aquele que foi, sem dúvida, o melhor estágio que poderia ter tido!

Ao Dr. André Parada, pela sua amizade e sábios conselhos! Obrigada por todas as aventuras inesquecíveis e gargalhadas partilhadas!

À Filipa Matos e ao César. Tive sorte em encontrar pessoas tão queridas no meu caminho, as quais nunca irei esquecer. Sem vocês, o estágio não teria sido o mesmo!

À minha avó Odete, a estrelinha que me guiou durante este percurso e que me ilumina todos os dias. Obrigada por tudo o que me ensinaste e por todo o amor que me deste. Um dia quero ser como tu!

À minha Mãe... Por ser o meu porto de abrigo e a minha maior fonte de inspiração. Os meus agradecimentos nunca serão suficientes para a grandeza do apoio que sempre me dás. Esta conquista é tua também!

Ao meu Pai... Por todos os ensinamentos, conversas infinitas de conforto e amparo nos momentos difíceis. Por me ter ensinado que “o caminho se faz caminhando”. Por ser um exemplo de persistência e coragem.

Aos meus irmãos, Henrique e Gustavo, e ao meu avô Manelinho, por estarem sempre comigo e por aplaudirem as minhas conquistas como se fossem suas.

Ao tio Nelson e à tia Carla, por me terem feito sentir em casa durante o estágio, por terem sido o meu maior apoio! Obrigada pelos crepes e pelos ovos escalfados com ervilhas que me reconfortavam após um longo dia de trabalho. Estou-vos eternamente grata!

Às amigas para a vida: Ana Pereira, Carolina Salas e Rute Rosa. O meu profundo agradecimento vai para vocês, por terem sido o meu maior alicerce durante estes seis anos e por me terem reconfortado nas horas mais difíceis. Obrigada pelas gargalhadas, espírito de entreajuda e pela nossa amizade que é para sempre.

À Mariana Ameixa, o meu eterno agradecimento por toda a ajuda que me deste ao longo destes anos e acima de tudo, por não me teres deixado desistir. Nunca irei esquecer todo o teu apoio incansável.

À Carolina Dias, a minha companheira de ginásio, à mais paciente ouvinte. Obrigada pelas palavras reconfortantes.

À Ana Silva e ao Bernardo Carvalho, pelas palavras certas no momento certo. Por estarem sempre presentes.

À Gabriela, pela nossa bonita amizade e por ser uma inspiração para mim. Vieste para ficar, para sempre.

Por fim, mas não menos importante, segue-se uma lista infindável dos meus amiguinhos de quatro patas, a quem eu quero demonstrar o meu sincero agradecimento: Kika, Zacarias, Tonico, Feijão, Estrelinha, Cindy, Lucky, Lourinha, Amora e Cereja. Foi pelo grande amor que vos tenho que abracei este desafio. Obrigada por terem sido os meus fiéis companheiros nos dias infindáveis de estudo e pelas lambidelas de conforto. Por vocês, TUDO!

Resumo

O carcinoma de células escamosas (CCE) ou carcinoma espinocelular, é uma neoplasia primária maligna originário das células do tecido epitelial, os queratinócitos. Considerada a neoplasia ocular mais frequente em bovinos de leite, é causadora de elevados prejuízos económicos. Apresenta crescimento lento, localmente invasivo e ocasionalmente metastático. É uma doença cosmopolita e multifatorial, sendo as principais causas etiológicas a exposição prolongada à radiação ultravioleta (UV) e a ausência de pigmentação cutânea periocular e corneoscleral. Os sinais clínicos observados são a descarga ocular mucopurulenta, escoriação periocular, conjuntivite crónica e presença de lesões hemorrágicas e crostas nas pálpebras. Na prática clínica, é frequentemente diagnosticada através da inspeção visual, contudo, o exame histopatológico da lesão é essencial para a confirmação do diagnóstico. O tratamento depende da extensão tumoral e localização da lesão, sendo o tratamento cirúrgico o método de eleição. Tratando-se de uma neoplasia causada pelos efeitos nocivos da radiação UV, o fornecimento de áreas sombrias ao efetivo é imprescindível. O presente relatório teve como objetivo a apresentação e discussão de três casos clínicos de Carcinoma Ocular de Células Escamosas (COCE) acompanhados durante o estágio curricular na empresa Sá Guerreiro Vet. Lda., em clínica de espécies pecuárias.

Palavras-chave: Carcinoma de Células Escamosas; Carcinoma Epidermóide; Neoplasia Ocular; Radiação Ultravioleta.

Abstract

Squamous cell carcinoma (SCC) is a primary malignant neoplasm that originates in cells of the epithelial tissue, the keratinocytes. Considered the most frequent ocular neoplasm in dairy cattle, it causes high economic losses. It is slow growing, locally invasive and occasionally metastatic. It is a cosmopolitan and multifactorial disease, with the main etiological causes being prolonged exposure to ultraviolet (UV) radiation and the absence of periocular and corneoscleral skin pigmentation. The clinical signs observed are mucopurulent ocular discharge, periocular excoriation, chronic conjunctivitis and the presence of hemorrhagic lesions and crusts on the eyelids. In clinical practice is often diagnosed through visual inspection, however, the histopathological exam of the lesion is essential to confirm the diagnosis. Treatment depends on tumor extension and lesion location. Surgical treatment is the method of choice. Since the main cause is the harmful effect of UV radiation, the provision of shaded areas to the animals is essential. The objective of this work is to accomplish a presentation and discussion of three case-studies followed during the curricular internship.

Keywords: Squamous cell carcinoma; Epidermoid Carcinoma; Ocular Neoplasm; Ultraviolet Radiation.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ADS - Agrupamento de Defesa Sanitária

bFGF - Fator de crescimento de fibroblastos, do inglês, “Basic Fibroblast Growth Factor”

CCE - Carcinoma de Células Escamosas

COCE - Carcinoma Ocular de Células Escamosas

CRVA - Centro de Reprodução Veterinário do Atlântico

DAD - Deslocamento do Abomaso à Direita

DAE - Deslocamento do Abomaso à Esquerda

DGAV – Direção-Geral de Alimentação e Veterinária

DNA - Ácido desoxirribonucleico, do inglês, “Deoxyribonucleic acid”

FMV - Faculdade de Medicina Veterinária

G - Gauge

GnRH - Hormona Libertadora de Gonadotrofinas, do inglês, “Gonadotropin-Releasing Hormone”

HVA - Hospital Veterinário do Atlântico

IBR – Rinotraqueíte Infeciosa Bovina, do inglês, “Infectious Bovine Rhinotracheitis”

IDC - Intradermotuberculinização comparada

IM - Intramuscular

IV - Intravenoso

MV - Médico Veterinário

MMA – Síndrome Metrite, Matite, Agaláxia

OVH - Ovariohisterectomia

PDGF-C - Fator de crescimento derivado de plaquetas, do inglês, ‘‘Platelet-Derived Growth Factor-C’’

PNSA - Plano Nacional de Saúde Animal

PV – Papilomavírus

SIA – Sistema de Identificação Animal

SC - Subcutâneo

TID – Três vezes ao dia, da locução latina ‘‘ter in die’’

TPM - Teste Pré-Movimentação

UE - União Europeia

ULHT - Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

UV - Ultravioleta

UVB - Ultravioleta B

VEGF-C - Fator de crescimento vascular endotelial, do inglês, ‘‘Vascular Endothelial Growth Factor-C’’

ÍNDICE GERAL

PARTE I: RELATÓRIO DE ESTÁGIO E ATIVIDADES DESENVOLVIDAS	17
1. INTRODUÇÃO	17
1.1 ATIVIDADES DESENVOLVIDAS NO HOSPITAL VETERINÁRIO DO ATLÂNTICO (HVA).....	17
1.2 ATIVIDADES DESENVOLVIDAS NA CLÍNICA VETERINÁRIA VETBAÍA	19
1.3 ATIVIDADES DESENVOLVIDAS NA EMPRESA SÁ GUERREIRO VET., LDA.	19
1.3.1. PROFILAXIA MÉDICA	21
1.3.2 SANIDADE.....	21
1.3.3 TESTES PRÉ-MOVIMENTAÇÃO	22
1.3.4 REPRODUÇÃO ANIMAL	22
1.3.5 CLÍNICA MÉDICA DE AMBULATÓRIO	23
PARTE II: FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	26
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	26
2.1 INTRODUÇÃO	26
2.2 ANATOMIA DO OLHO	27
2.3 ETIOLOGIA	30
2.4 PATOGENIA.....	33
2.4.1 RADIAÇÃO ULTRA VIOLETA (UV).....	33
2.4.2 AGENTES VÍRICOS	34
2.4.3 FATORES ANGIOGÉNICOS	35

2.5 EPIDEMIOLOGIA	36
2.6 CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E PATOLÓGICA DA NEOPLASIA	37
2.7 DIAGNÓSTICO	40
3. TRATAMENTO	42
3.1 TRATAMENTO CIRÚRGICO	43
3.1.1 BLOQUEIOS ANESTÉSICOS	43
3.1.2 ENUCLEAÇÃO TRANSPALPEBRAL.....	46
3.1.3 EXENTERAÇÃO TRANSPALPEBRAL.....	48
3.1.4 EXCISÃO DA MEMBRANA NICTITANTE.....	48
3.1.5 BLEFAROPLASTIA	50
3.2 OUTRAS MODALIDADES TERAPÊUTICAS	51
3.2.1 CRIOCIRURGIA	51
3.2.2 HIPERtermia POR RADIOFREQUÊNCIA.....	53
3.2.3 AGENTES QUIMIOTERÁPICOS.....	54
3.2.4 RADIOTERAPIA	56
4. PROFILAXIA.....	57
5. PROGNÓSTICO	57
PARTE III: RELATO DE CASOS.....	59
3.1 CASO CLÍNICO 1.....	59
3.1.1 SINAIS CLÍNICOS	59

3.1.2 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS	60
3.1.3 EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO.....	60
3.1.4. TRATAMENTO	60
3.2 CASO CLÍNICO 2.....	61
3.2.1 SINAIS CLÍNICOS.....	62
3.2.2 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS	62
3.2.3 EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO.....	62
3.2.4 TRATAMENTO	62
3.3. CASO CLÍNICO 3.....	64
3.3.1 SINAIS CLÍNICOS.....	65
3.3.2 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS	65
3.3.3 EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO.....	65
3.3.4 TRATAMENTO	65
PARTE IV: DISCUSSÃO.....	66
PARTE V: CONCLUSÃO.....	70
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	71
APÊNDICES.....	I

ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1. Distribuição dos casos acompanhados por espécie.....	20
GRÁFICO 2. Distribuição dos casos acompanhados por área clínica.....	20
GRÁFICO 3. Distribuição dos casos acompanhados na clínica médica de ambulatório.....	24

ÍNDICE DE TABELAS

TABELA 1. Número de animais observados por espécie.....	20
TABELA 2. Número de animais distribuídos pelas diferentes áreas de intervenção.....	20
TABELA 3. Distribuição por espécie, das vacinas mais utilizadas, estirpes, vias de administração e doses.....	I
TABELA 4. Distribuição dos casos acompanhados em TPM.....	22
TABELA 5. Número de casos acompanhados no sistema digestivo.....	II
TABELA 6. Número de casos acompanhados em cirurgia.....	II

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. Anatomia do globo ocular. Fonte: König & Horst Erich, 2016	28
FIGURA 2. Anexos oculares. Fonte: Ferreira & Truppel, 2019	30
FIGURA 3. Esquema demonstrando como a ação do Papilomavírus pode promover Carcinoma de Células Escamosas na pele lesada pelo sol. Fonte: Adaptado de Munday & Kiupel, 2010	35
FIGURA 4. Desenvolvimento de Carcinoma de Células Escamosas na pele de um rato sem pêlo exposto à radiação UV. Fonte: McGavin & Zachary, 2013	39
FIGURA 5. Imagem histológica de carcinoma de células escamosas vulvar em bovino. Fonte: Saleme J. <i>et al.</i> , 2015	42
FIGURA 6. Locais de injeção para anestesia local antes da enucleação transpalpebral em vacas. Fonte: Slatter, 2010	44
FIGURA 7. Localização anatômica do nervo auriculopalpebral e demonstração prática da anestesia local do nervo auriculopalpebral. Fonte: Quevedo <i>et al.</i> , 2019	45
FIGURA 8. Diagrama esquemático que demonstra o local da incisão para remoção de tumor palpebral de grandes dimensões. Fonte: Jones, 2019	52
FIGURA 9. Esquematisação dos efeitos celulares induzidos por hipertermia. Fonte: Adaptado de Bettaieb <i>et al.</i> , 2013	54
FIGURA 10. Lesão exofítica sugestiva de Carcinoma Ocular de Células Escamosas em bovino de carne. Fonte: Autor	59
FIGURA 11. A- Aspeto do olho durante a cirurgia; B- Pós-cirurgia. Fonte: Autor	61
FIGURA 12. Lesão de Carcinoma Ocular de Células Escamosas com presença de lacrimejamento intenso. Fonte: Autor	62
FIGURA 13. Exérese de massa tumoral e Pós-cirurgia. Fonte: Autor	63
FIGURA 14. Complicação pós-cirúrgica, visualizando-se opacidade total da córnea. Fonte: Autor	64

Figura 15. Lesão compatível com Carcinoma Ocular de Células Escamosas, ocupando quase a totalidade do globo ocular. Fonte: Autor.....	65
FIGURA 16. Etapas sequenciadas do procedimento cirúrgico para exérese de tumor da terceira pálpebra. Fonte: Autor.....	66
FIGURA 17. Evolução clínica do olho depois da cirurgia. Fonte: Autor.....	66

PARTE I: RELATÓRIO DE ESTÁGIO E ATIVIDADES DESENVOLVIDAS

1. Introdução

O presente relatório visa a descrição das atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, da Faculdade de Medicina Veterinária (FMV) da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias (ULHT).

O estágio teve uma duração de seis meses e incidiu em duas áreas clínicas: Clínica de Animais de Companhia e Clínica de Espécies Pecuárias. A parte do estágio na área da Clínica de Animais de Companhia decorreu no Hospital Veterinário do Atlântico (HVA), em Mafra, de 1 de outubro de 2020 até 23 de outubro de 2020, e na Clínica Veterinária VetBaía, de 26 de outubro de 2020 a 28 de novembro do mesmo ano, em São Martinho do Porto. A parte do estágio na área da Clínica de Espécies Pecuárias foi realizada na Sá Guerreiro Vet., Lda., sedeadada no Seixal, no período compreendido entre 3 de fevereiro de 2021 e 3 de junho de 2021, sob orientação dos médicos veterinários Dr. Dário Guerreiro e Dr. André Parada.

A dissertação desenvolve-se em três partes: descrição das atividades desenvolvidas durante a realização dos três estágios, seguido de uma revisão de literatura relativamente ao tema “Carcinoma Ocular de Células Escamosas em Bovinos”. Finalmente, são relatados e discutidos três casos clínicos sobre o tema.

O facto de o Carcinoma Ocular de Células Escamosas constituir uma das patologias oculares com mais incidência na espécie bovina a causar diminuição do bem-estar animal e consequentemente elevados prejuízos económicos à exploração, intensificou o interesse em aprofundar este tema.

1.1 Atividades desenvolvidas no Hospital Veterinário do Atlântico (HVA)

O estágio curricular iniciou-se na área da Clínica de Animais de Companhia no Hospital Veterinário do Atlântico (HVA), em Mafra, a 1 de outubro de 2020 até 23 de outubro de 2020, em que era atribuído um horário entre cirurgia, internamento e consultas. O HVA possuía atendimento 24 horas por dia, tendo sido realizado turnos diurnos e noturnos.

No bloco cirúrgico, foram acompanhadas diversas cirurgias reprodutivas: ovariectomia (OVH) e orquiectomia, cirurgia reconstrutiva, ressecção de tumores, mastectomia e cirurgia ortopédica. Foram colocadas em prática as técnicas de assépsia cirúrgica, bem como desempenhado um papel ativo na indução e monitorização anestésica. Na maioria das cirurgias, foi exercido o papel de auxiliar cirúrgico, tendo sido melhorado o desempenho no manuseamento dos instrumentos cirúrgicos e na compreensão da técnica. Já na função de primeiro cirurgião, foi realizada uma orquiectomia num felídeo.

Relativamente ao internamento, foram realizadas diversas tarefas de rotina hospitalar, as quais incluíram: higiene das jaulas e animais, alimentação, passeio, realização de exames físicos, fluidoterapia e cálculo das respetivas taxas, administração de medicação oral, endovenosa, subcutânea e intramuscular, limpeza e desinfeção de feridas, bem como a realização de pensos. Após recolha de sangue com o paciente devidamente contido, processavam-se as amostras em laboratório, para hemograma e análise bioquímica. Além disso, foram realizados exames radiográficos e participação na contenção dos animais em exames ecográficos. Também existiu a possibilidade de assistir e participar em discussões de casos clínicos aquando das mudanças de turno.

Nas consultas de rotina, efetuaram-se as seguintes tarefas: receção dos pacientes e proprietários até ao consultório, recolha da anamnese, realização de exame físico, interpretação do boletim sanitário e preparação de vacinas. Posteriormente, discutia-se o caso clínico com o médico veterinário (MV) de serviço. Preencheram-se as fichas clínicas e realizaram-se altas médicas conjuntamente com o MV. Assistiu-se a consultas de várias especialidades, com relevo para: dermatologia, cardiologia, reprodução, medicina interna e comportamento animal. No decorrer das consultas, a função desempenhada baseava-se na contenção dos animais, na realização de exame físico, na execução de análises sanguíneas e radiografias, bem como a preparação e administração de medicamentos.

No Centro de Reprodução Veterinário do Atlântico (CRVA) assistiu-se a uma consulta de reprodução animal conduzida pelo Dr. Paulo Borges, que procedeu à colheita de sémen por estimulação manual, contagem do número total de espermatozóides, análise morfológica e avaliação da motilidade progressiva através de microscopia ótica, preparação do sémen e posterior congelamento em criotubos.

1.2 Atividades desenvolvidas na Clínica Veterinária VetBaía

Ainda na área da clínica de animais de companhia, o estágio teve início a 26 de outubro de 2020 e término a 28 de novembro do mesmo ano. Durante este período, foram acompanhadas maioritariamente consultas de rotina – vacinação, desparasitação e aplicação de microchip – nas quais foi desempenhado um papel ativo na preparação de medicação, na contenção dos animais e na realização de exame físico. Foi realizado o acompanhamento dos animais que necessitavam de exames complementares de diagnóstico em espaços externos à clínica, como a Clínica Veterinária São Francisco D’Assis, nas Caldas da Rainha, e Espaço EcoVet, em Lisboa. Adicionalmente, as amostras de sangue recolhidas eram enviadas para o laboratório VetinLab. A maioria das cirurgias assistidas foram OVHs e orquiectomias em cães e gatos. Em relação aos animais internados, a função desempenhada foi a vigilância e o passeio.

1.3 Atividades desenvolvidas na empresa Sá Guerreiro Vet., Lda.

A última etapa do estágio foi realizada na empresa Sá Guerreiro Vet., Lda. sediada no Seixal, no período compreendido entre 3 de fevereiro de 2021 e 3 de junho de 2021, sob orientação dos médicos veterinários Dr. Dário Guerreiro e Dr. André Parada. A empresa presta serviços médico-veterinários maioritariamente na Península de Setúbal, Vale do Tejo, Alcácer do Sal, Canal Caveira e Odemira, possuindo um serviço de urgência 24 horas. Durante este período foi possível participar em 344 ocorrências.

No que concerne à distribuição dos casos por espécie, através do gráfico 1 verifica-se a prevalência da espécie bovina (83%), seguida da espécie caprina (11%) e ovina (5%). Os suínos, equinos, canídeos, felídeos e coelhos representam apenas 1% das espécies acompanhadas. No total, foram intervencionados 9584 animais.

No gráfico 2, verifica-se a distribuição dos casos clínicos acompanhados nas diferentes áreas.

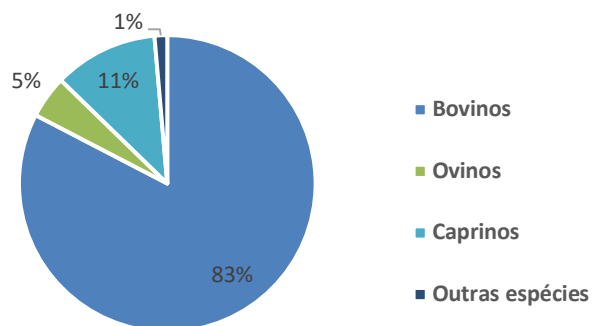


Gráfico 1: Distribuição dos casos acompanhados por espécie.

Tabela 1: Número de animais observados por espécie

Espécie Observadas	Nº de animais intervencionados
Bovinos	7758
Ovinos	436
Caprinos	1066
Outras espécies	130
Total	9584

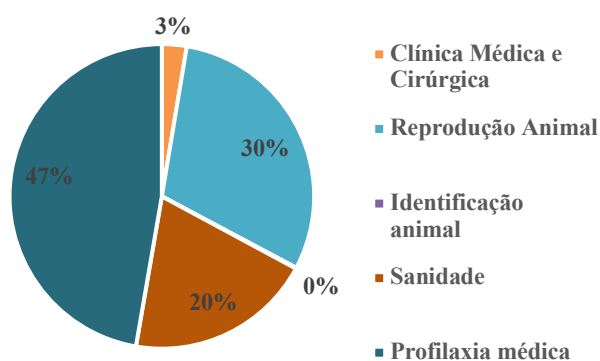


Gráfico 2: Distribuição dos casos acompanhados por área clínica

Tabela 2: Número de animais observados, por área de intervenção

Áreas de Intervenção	Nº de Animais Observados
Clínica Médica e Cirúrgica	218
Reprodução Animal	2499
Identificação animal	8
Sanidade	1647
Profilaxia médica	3920
Total	8292

1.3.1. Profilaxia médica

A área da profilaxia médica foi realizada com maior frequência, tendo sido intervencionado um elevado número de animais. No caso da espécie bovina, o controlo de doenças parasitárias foi realizado aquando do saneamento do efetivo.

Relativamente à desparasitação, utilizaram-se desparasitantes de administração tópica (*pour-on*) e injetável em animais adultos e vitelos após desmame para seguirem para engorda. Nos bovinos, os fármacos utilizados foram o Animec Super ® e o Topimec Plus ®, contendo Ivermectina e Clorsulon como substâncias ativas, protegendo contra os parasitas: *Fasciola hepatica* adulta, nemátodos gastrointestinais (ex: *Ostertagia ostertagi*, *Trichuris spp.*, entre outros), pulmonares (*Dictyocaulus viviparus*) e oculares (*Thelazia spp.*), ácaros da sarna (*Psoroptes bovis* e *Sarcoptes scabiei* var. *bovis*) e piolhos (*Linognathus vituli*, *Haematopinus eursterus*, *Solenopotes capillatus*). No caso dos ovinos, os utilizados foram o Topimec Plus ® e o Seponver Plus ® (suspensão oral), contendo Mebendazol e Closantel, e protegendo contra *Fasciola hepatica*, nemátodos gastrointestinais (*Haemonchus contortus*) e pulmonares (*Dictyocaulus filaria*), céstodos (*Moniezia expansa*) e alguns artrópodes (*Oestrus ovis*).

1.3.2 Sanidade

As ações de saneamento pretendem cumprir o Plano Nacional de Saúde Animal (PNSA), desenvolvido pela Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV), segundo determinação da União Europeia (UE). Cada produtor encontra-se inscrito num Agrupamento de Defesa Sanitária (ADS) da região, entidade responsável pelo cumprimento das normas do PNSA. Este inclui: o plano de erradicação da tuberculose, brucelose (incluindo os pequenos ruminantes) e leucose bovina. O Plano é cumprido sob a responsabilidade dos Médicos Veterinários Oficiais, no setor dos animais de produção.

Esta atividade foi realizada apenas na espécie bovina. Consistiu na recolha de uma amostra sanguínea a todos os animais com idade superior a dois anos, pela veia coccígea mediana para rastreio da brucelose. Posteriormente, a mesma é enviada para um laboratório credenciado para a realização do teste serológico *Rosa Bengala*.

No que diz respeito ao diagnóstico de leucose bovina, todos os animais com idade superior a 24 meses serão serologicamente controlados uma vez durante os primeiros cinco anos, após a região ter obtido o estatuto oficialmente indemne.

Através da prova oficial de intradermotuberculinização comparada (IDC) é possível o despiste de tuberculose bovina. A IDC consiste na inoculação intradérmica de 0,1 ml de tuberculina aviária e mamífera na tábua do pescoço, após a tricotomia da região a inocular. Cerca de 72 horas após a realização da prova e recorrendo a um cutímetro, é feita a interpretação das reações de tuberculina, a partir da observação clínica e comparação entre espessuras da prega de pele nos pontos de inoculação.

Durante esta atividade, é feita também a confirmação da identificação dos animais. No caso dos bovinos, são anotados os números de identificação de cada animal (Nº de SIA) e escritos nos dois brincos oficiais em cada pavilhão auricular.

1.3.3 Testes pré-movimentação

Os testes de pré-movimentação (TPM) são obrigatórios para despiste de brucelose e tuberculose. São efetuados a bovinos de ambos os sexos com idade superior a um ano, 30 dias antes da sua movimentação para outra exploração. Apenas após a obtenção de resultado negativo a estes testes e o averbamento do resultado no passaporte de cada animal, é autorizada a saída do animal da exploração. Durante o estágio, um total de 3108 animais foram submetidos a este teste.

1.3.4 Reprodução Animal

A principal ação realizada durante o estágio no que toca a reprodução animal foi o diagnóstico de gestação em bovinos de produção leiteira e de carne, através da palpação retal e uso da ultrassonografia transretal. Foram realizadas visitas mensais à exploração agropecuária Água do Sobreiro, em Odemira, o que permitiu praticar a técnica de palpação retal para diagnóstico de gestação a cerca de 300 vacas de leite.

Esta ação é fundamental para a otimização dos resultados produtivos da exploração, contribuindo para o aumento da fertilidade total, despiste de patologias reprodutivas, melhoramento do manejo reprodutivo e incremento do valor genético. No caso de vacas não gestantes, a indução do cio é conseguida pela administração do fármaco comercialmente denominado *Indupart*, tendo como substância ativa o D-Cloprostenol, um agente luteolítico e também análogo da prostaglandina F2-alfa. Posteriormente, estas vacas são cobertas pelo touro por cobrição natural.

A identificação de “vacas-problema” – por não ficarem gestantes nas duas últimas cobrições ou por apresentarem intervalos entre partos muito prolongados – é também uma prática comum, procedendo-se ao refugo das mesmas. Se durante a realização da ecografia transretal não se verificar anomalias no trato reprodutivo e a presença de um feto, as vacas são submetidas ao protocolo de sincronização anteriormente citado e é realizada a inseminação artificial no dia previsto de ovulação.

1.3.5 Clínica Médica de Ambulatório

Na clínica médica de ambulatório, a solicitação do médico veterinário era feita por chamada telefónica, e o mesmo deslocava-se à exploração. Após a recolha da anamnese, era realizado o exame físico ao animal e a escolha do tratamento mais adequado.

No gráfico 3, observa-se a distribuição dos casos por área clínica, sendo possível verificar que o sistema digestivo e a cirurgia foram as áreas com mais animais intervencionados, com 40% e 13% respetivamente.

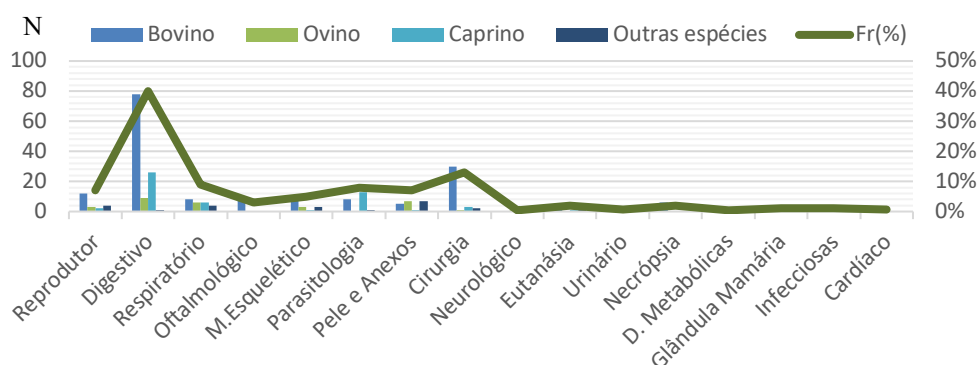


Gráfico 3: Casos acompanhados na clínica médica de ambulatório.

Relativamente ao sistema respiratório, a pneumonia correspondeu à patologia mais frequente em bovinos, afetando 24 animais.

Um total de 22 animais sofreram doenças parasitárias, principalmente os caprinos, sendo a fasciolose hepática a mais prevalente, seguida da sarna e infeção por *Rickettsia*.

Cerca de 20 animais foram afetados por patologias cutâneas: feridas (40%), dermatite atópica (20%), abscessos (20%), hematomas (5%), laceração vaginal (5%), panarício (5%) e laceração traumática do prepúcio (5%), com maior incidência nos ovinos.

No que toca a patologias reprodutivas, registaram-se patologias em 21 animais: retenção placentária (10%), metrite pós-parto (5%), parto distócico, prolapso vaginal (19%) e complexo Metrite, Mamite, Agaláxia (MMA) em suínos (5%). Verificou-se uma elevada frequência de partos distócicos (61%) em bovinos.

Relativamente ao sistema músculo-esquelético, a espécie bovina foi a mais observada e a claudicação foi o diagnóstico mais frequente (60%), seguido da hipocalcémia (33%) e laminite (7%), num total de 15 animais afetados.

Foram realizadas 6 necropsias, apenas na espécie bovina, sendo a leptospirose a principal causa etiológica (50%), mas também a presença de corpo estranho no trato digestivo, síndrome de má nutrição/caquexia e insuficiência cardíaca.

Em relação às patologias da glândula mamária, a mastite foi a única observada, tendo ocorrido apenas na espécie bovina.

A linfadenite caseosa, listeriose e clostridiose, foram as doenças infecciosas mais observadas, predominantemente na espécie ovina. A endocardite foi a única cardiopatia observada em bovinos.

No sistema oftalmológico, apenas os bovinos foram afetados, sendo o Carcinoma Ocular de Células Escamosas (COCE) e a Queratoconjuntivite Infeciosa Bovina (QIB), com maior número de casos. Adicionalmente, foram realizadas seis eutanásias, nomeadamente na espécie bovina.

No sistema urinário, as patologias mais frequentes foram a urolitíase e a infeção urinária. A cetose foi a única doença metabólica observada, acometendo um bovino adulto. A meningite neonatal correspondeu à única patologia neurológica verificada num ovino.

PARTE II: FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2. Revisão Bibliográfica

2.1 Introdução

O Carcinoma Ocular de Células Escamosas (COCE) é reconhecido na literatura desde a última parte do século XIX (Fornazari *et al.*, 2017).

Fernandes (2008), Schulz & Anderson (2010), Pearce & Moore (2014) relatam que o COCE constitui a neoplasia ocular mais frequente na espécie bovina, apresentando elevadas taxas de morbilidade e mortalidade. Além disso, estes autores revelam que é considerada a principal causa de enucleação nesta espécie. É reconhecido como uma neoplasia primária maligna com origem nos queratinócitos, sendo as principais estruturas afetadas: pálpebras, globo ocular, córnea e membrana nictitante (Ramos *et al.*, 2007; Tsujita & Plummer, 2010).

Tsujita & Plummer (2010) indicam uma distribuição geográfica mundial, mas com maior incidência nos países com maiores índices de radiação ultravioleta (UV). A ilha de São Miguel, nos Açores, constitui um caso particular de grande incidência em Portugal (Spadbrow & Hoffmann, 1980; Pinto *et al.*, 1996; Pinto *et al.*, 2001; Carvalho *et al.*, 2005).

Devido ao facto de apresentar uma incidência mais elevada em bovinos leiteiros (Ramos *et al.*, 2006), é causadora de elevados prejuízos económicos resultantes da diminuição dos índices produtivos e reprodutivos, refugo precoce e custos com o tratamento (Radostits *et al.*, 2002; Moore *et al.*, 2006; Ceylan *et al.*, 2012; Stedille *et al.*, 2016; Fubini & Ducharme, 2017).

De acordo com Schulz & Anderson (2010), as raças bovinas europeias, nomeadamente *Bos taurus* e seus cruzamentos, com ausência de pigmentação cutânea na face, são frequentemente afetadas pela patologia.

Os principais fatores desencadeantes reconhecidos pela literatura (Tsujita & Plummer, 2010; Lakshmi *et al.*, 2020) são: a exposição prolongada à radiação ultravioleta (UV) e a ausência de melanina no tecido palpebral, conjuntival e escleral. Para além de fatores externos, é de salientar a existência de autores que defendem uma predisposição genética para o desenvolvimento da patologia, sendo considerada uma característica de caráter recessivo

(Anderson & Chambers, 1957; Vogt & Anderson, 1964). Assim, as raças Hereford e Holstein-Frísia, de idade adulta, que apresentam despigmentação periocular e corneoscleral, são mais suscetíveis devido a fatores genéticos e condições ambientais (Carvalho *et al.*, 2012; Fornazari *et al.*, 2017).

No que concerne aos sinais clínicos, estes variam de acordo com a evolução da lesão. Numa fase inicial, verifica-se uma lesão inflamatória moderada que pode tornar-se ulcerativa à medida que o processo de cronicidade vai ocorrendo (Conceição *et al.*, 2010). Segundo estes autores, os sinais clínicos observados são: descarga ocular mucopurulenta, escoriação periocular, conjuntivite crónica, lesões hemorrágicas e crostas nas pálpebras. Macroscopicamente, a neoplasia apresenta as seguintes características: crescimento exofítico, aspecto granular, hiperémico, friável e ulcerativo, sendo necessária a confirmação diagnóstica por exame histopatológico da lesão (Radostits *et al.*, 2002; Lemos & Nakazato, 2007; Rizzo *et al.*, 2015; Salame *et al.*, 2015).

Relativamente ao tratamento, Thomas e Fox (2002) afirmam que estão disponíveis várias modalidades terapêuticas, entre as quais: exérese cirúrgica da lesão, criocirurgia, hipertermia, imunoterapia, quimioterapia e radioterapia, utilizados de forma isolada ou conjunta, estando a escolha dependente da extensão tumoral e sua localização, e também a função esperada do animal. O tratamento tem como principal objetivo a cura e o melhoramento do bem-estar do animal através do alívio da dor e desconforto, bem como a diminuição dos prejuízos causados (Ceylan *et al.*, 2012; Ribeiro *et al.*, 2014).

2.2 Anatomia do olho

O olho é um órgão sensorial localizado no interior da órbita, a qual é formada pelo osso frontal, lacrimal, zigomático, esfenóide, temporal, palatino e maxilar (Gloobe, 1989; Leite *et al.*, 2013). Os anexos oculares são: as pálpebras, a conjuntiva, o aparelho lacrimal e muscular, a periórbita e a fáscia bulbar (Gloobe, 1989; Oriá *et al.*, 2011). O olho é constituído por três túnicas dispostas concentricamente (Junqueira & Carneiro, 2004): camada externa (túnica fibrosa), camada média (túnica vascular) e camada interna (túnica nervosa). A principal função deste órgão é recolher e focar a luz sobre a retina fotossensível (Frandsen *et al.*, 2005; Maggs *et al.*, 2017; Forrester *et al.*, 2021).

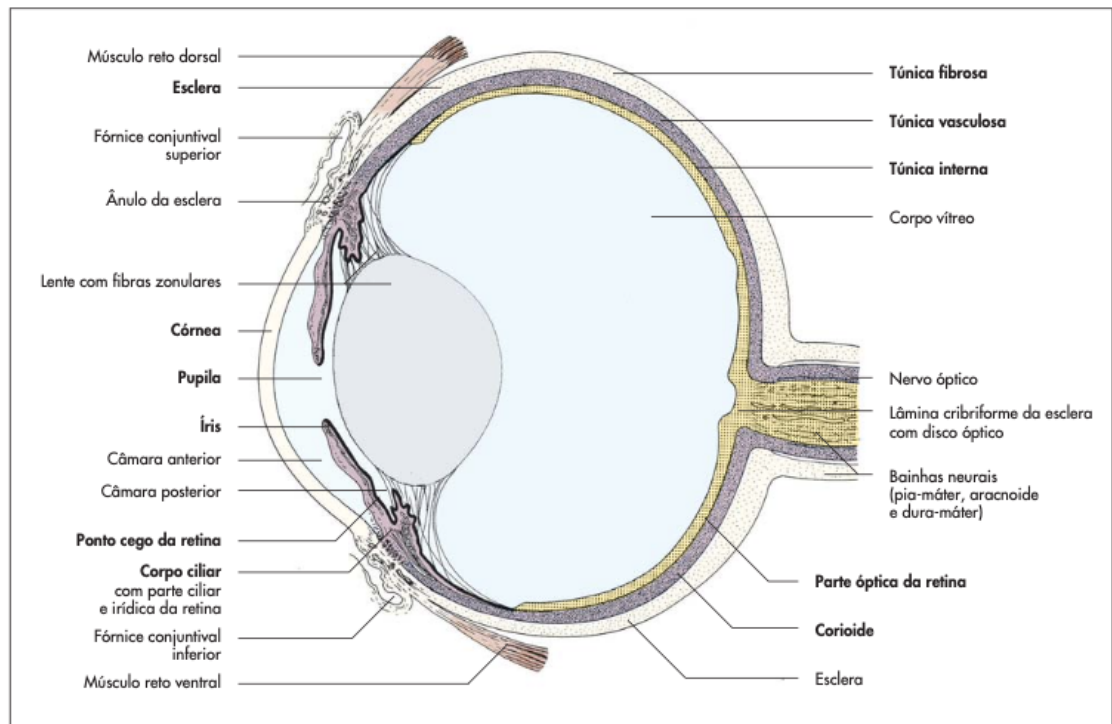


Figura 1: Anatomia do globo ocular. Fonte: König, Horst Erich (2016)

Especificamente, na espécie bovina, os olhos encontram-se numa posição lateral e destacam-se além da margem orbital. Graças aos movimentos do globo ocular, estes apresentam um campo visual de aproximadamente 360 graus (Getty, 1986; König & Liebich, 2011). A sua forma elíptica e a grande dimensão conferem a esta espécie uma proteção elevada contra os predadores (Gelatt *et al.*, 2003).

Como descrito na literatura (Gelatt *et al.*, 2003; Maggs *et al.*, 2017), a córnea constitui uma estrutura anatómica importante, uma vez que representa um dos locais mais afetados pelo COCE. Esta corresponde à túnica fibrosa e transparente mais anterior do globo ocular, sendo responsável pela refração e transmissão da luz, assim como o suporte do conteúdo intraocular (Brooks *et al.*, 2009; Bourges *et al.*, 2009; Perches *et al.*, 2012). A proteção desta estrutura, encontra-se assegurada pelas pálpebras e membrana nictitante (Gelatt *et al.*, 2003). Esta transparência e curvatura regular, são elementos cruciais para o foco da luz na retina, sendo uma estrutura avascular, com a nutrição assegurada pelos vasos do limbo, humor aquoso e lágrimas (Frandsen *et al.*, 2005; Junqueira & Carneiro, 2004). A transparência deve-se à existência de uma bomba contínua presente no endotélio corneano, a qual remove o fluido excedente, deixando-a desidratada. Caso este mecanismo falhe, ocorre edema corneal, adquirindo uma coloração cinza-azulada (Turner, 2010).

Gellat *et al.*, (2003), Junqueira & Carneiro (2004) e Samuelson, (2013) ditam que a estrutura acima mencionada, se encontra dividida histologicamente, em cinco camadas: epitélio anterior, membrana de Bowman, estroma, membrana de Descemet e endotélio. Estes autores afirmam ainda que o epitélio anterior é estratificado pavimentoso não queratinizado, constituído por cinco a seis camadas celulares, apresentando uma espessura de aproximadamente 25-40 μm nos carnívoros domésticos e duas a quatro vezes maior nos ungulados. Adicionalmente, a superfície corneal é dotada de uma elevada sensibilidade graças à presença de terminações nervosas no epitélio. Também a camada basal do epitélio apresenta uma elevada capacidade de regeneração, observando-se sucessivas mitoses.

A membrana de Bowman é homogénea e espessa, fazendo parte da sua constituição fibras de colagénio delgadas e cruzadas em todas as direções. Por apresentar elevada resistência, contribui para reforçar a estrutura da córnea (Junqueira & Carneiro, 2004). Representa uma barreira protetora contra traumas e invasões bacterianas, contudo, não apresenta capacidade de regeneração (Kierszenbaum & Tres, 2012). Assim quando é destruída, é apenas substituída por tecido cicatricial (Samuelson, 2013).

Em relação ao estroma, Hogan *et al.* (1971), Junqueira & Carneiro (2004), Diesem (2006), Maggs (2008), Murphy *et al.* (2012), Kierszenbaum & Tres (2012), Samuelson, (2013) e Gelatt *et al.* (2003) defendem que se trata de uma estrutura avascular, com cerca de 690 a 750 μm de espessura, correspondendo a cerca de 90% da estrutura corneal. Estes autores ditam ainda que, devido à disposição de múltiplas fibras de colagénio organizadas paralelamente e variando de direção entre camadas, fornece resistência à mesma, e que podem ser encontrados fibrócitos, os quais retornam a sua atividade como fibroblastos, aquando da ocorrência de uma lesão profunda na córnea, contribuindo para a formação de tecido cicatricial.

Slatte (2005), Maggs (2008), Cook *et al.* (2009) e Samuelson (2013) declaram que a membrana de Descemet é igualmente uma barreira protetora da córnea, uma vez que apresenta elasticidade, resistência ao rompimento e elevada capacidade de regeneração em situações de distensão ocular como consequência de glaucoma ou lesões penetrantes. Os mesmos autores alegam que a mesma se caracteriza por ser fina, homogénea, acelular e é composta por fibras de colagénio organizadas tridimensionalmente. Além disso, apresenta 5 a 10 μm de espessura, a qual aumenta com o avanço da idade.

O endotélio é responsável pela manutenção da transparência da córnea, evitando o edema corneal. Porém, a sua capacidade de regeneração vai diminuindo com a idade, verificando-se a perda de 50% da densidade celular em animais idosos. Por outro lado, a sua integridade poderá modificar-se devido a causas genéticas (distrofia endotelial), trauma (cirurgia) ou compressão (inflamação intraocular ou glaucoma) – v.g. (Maggs, 2008; Samuelson, 2013).

Gloobe (1989), Stades *et al.*, (1999), Cunha (2004), Laus (2009) e Fubini & Ducharme (2017) citam que a conjuntiva consiste na estrutura que reveste a região interna das pálpebras, terceira pálpebra e a parte anterior do bulbo. Caracteriza-se por ser uma mucosa fina, transparente, húmida e brilhante, encontrando-se anexa ao globo ocular. Estes autores ditam ainda que, esta é responsável pela dinâmica lacrimal, movimentos oculares, cicatrização da córnea, bem como, a promoção de uma barreira contra a entrada de micro-organismos e corpos estranhos. Esta estrutura reage a influências externas ou internas através da mudança de cor, e por isso, deve ser examinada meticulosamente.

Para além disso, as pálpebras correspondem a uma continuação da pele facial e possibilitam o encerramento do olho (Oriá *et al.*, 2011). A membrana nictitante, ou terceira pálpebra, é uma estrutura móvel que se encontra localizada entre a córnea e a pálpebra inferior. Também é sua função a proteção da córnea e das conjuntivas, recobrando as mesmas quando o bulbo sofre retração (Gellat, 2003; Maggs *et al.*, 2013). As pálpebras protegem a conjuntiva da radiação UV, o que consequentemente, reduz a incidência de COCE (Russel *et al.*, 1956). A ocorrência de neoplasias nesta estrutura anatómica é muito frequente em bovinos, sendo o mais comum o Carcinoma de Células Escamosas (CCE) (Fubini & Ducharme, 2017).

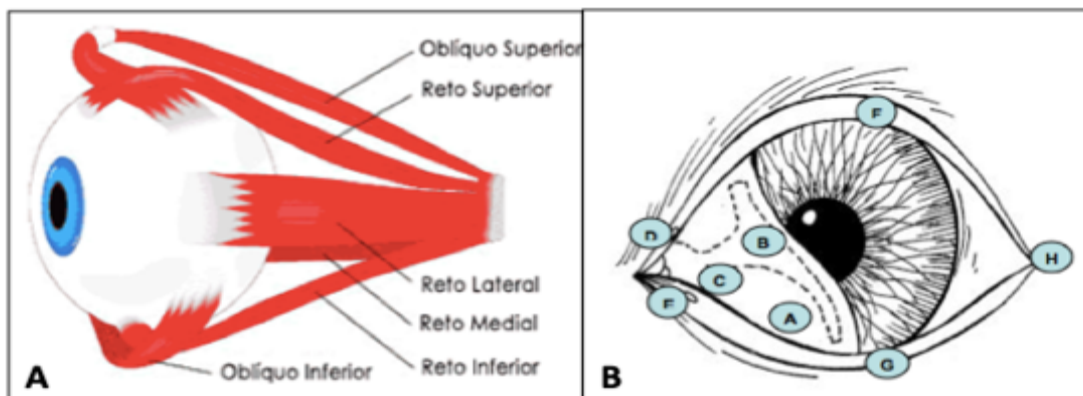


Figura 2: Anexos oculares. A – Músculos extraoculares: músculos oblíquos inferior e superior, músculos retos superior, inferior, lateral e medial. B – (A) membrana nictitante; (B) cartilagem em forma de T; (C) base da cartilagem, onde se localiza a terceira pálpebra; (D) ponto lacrimal dorsal; (E) ponto lacrimal ventral; (F) pálpebra superior; (G) pálpebra inferior; (H) canto lateral. Fonte: Ferreira & Truppel (2009).

2.3 Etiologia

A etiologia do COCE é ainda pouco conhecida, contudo, sabe-se, a partir de Tsujita & Plummer (2010) e Ceylan *et al.*, (2012) que os principais fatores desencadeantes são: nível nutricional, idade, vírus, exposição prolongada à radiação UV e a ausência de melanina no tecido palpebral, conjuntival e escleral, fator este que é determinado geneticamente.

A melanina diminui o risco de desenvolvimento da neoplasia, uma vez que o seu papel assenta na proteção dos tecidos. Assim, animais cuja pele apresente ausência de pigmentação e/ou áreas alopécicas mais suscetíveis ao aparecimento de COCE. De salientar que a presença de lesões cutâneas prévias corresponde igualmente a um fator de risco (Yeruham *et al.*, 1999; Ramos *et al.*, 2007; Carvalho *et al.*, 2012; Rosa *et al.*, 2012). Estes autores sugerem, como exemplo, as raças Hereford, Holstein-Frísia e Simental, pois possuem áreas cutâneas e mucocutâneas despigmentadas estando, portanto, mais suscetíveis.

Segundo Den Otter *et al.* (1995) e Tsujita & Plummer (2010), observa-se um pico de incidência em animais com sete e oito anos, altura em que se verificam alterações imunológicas e bioquímicas, contudo, a neoplasia pode manifestar-se em idades compreendidas entre os dois e os dez anos.

Na literatura, a predisposição sexual desta patologia, bem como o seu papel no desenvolvimento da mesma, ainda não se encontra esclarecida, porém Dugan *et al.* (1991) propuseram que fêmeas e machos inteiros são menos predispostos, devido ao aumento de androgénios e estrogénios circulantes. Por outro lado, Ramos *et al.* (2007) propuseram que as fêmeas são mais suscetíveis, especialmente se se tratar da raça Holstein Frísia, raça de aptidão leiteira mantida até ao fim da sua vida produtiva na manada, contrariamente aos machos que são comercializados ou abatidos com idade inferior (Carvalho *et al.*, 2012).

Apesar de serem necessários estudos complementares a esta teoria, pensa-se que exista uma correlação entre altos níveis nutricionais e a elevada incidência de COCE, refletindo-se num número mais elevado de áreas corporais afetadas pelo tumor e um desenvolvimento mais agressivo da patologia (Anderson, 1991).

Como descrito na literatura por Wilcock (1993), Radostits *et al.*, (2002), Gross *et al.*, (2005), Ramos *et al.*, (2007), Rass & Reichrath (2008), Carvalho *et al.*, (2012), Ceylan *et al.*,

(2012), Rosa *et al.*, (2012), Berwick *et al.*, (2014) e Rizzo *et al.*, (2015) é certo que a prevalência de COCE em bovinos está relacionado com a exposição à radiação UV, verificando-se um maior número de casos nas regiões de altitudes elevadas e com elevados níveis de radiação solar. Pinto *et al.*, (2001) sugere que os bovinos leiteiros, criados em sistema extensivo ou semi-intensivo estão expostos à radiação solar por longos períodos de tempo, como acontece na ilha de São Miguel, nos Açores, em que a ausência de estábulos na maioria das explorações pecuárias contribui para a elevada incidência de COCE nesta região.

Além disso, algumas plantas existentes na ilha de São Miguel, tais como a *Lantana camara* e *Senecio spp.* compostas por substâncias hepatotóxicas, bem como fungos presentes nas pastagens, como o *Pithomyces chartarum*, podem ser causadores de fotossensibilização e intensificar os efeitos das radiações UV na pele e mucosas desprovidas de melanina e expostas à luz solar (Smith & O'Hara, 1978; Oliveira, 1989; Plumlee, 1995; Pinto *et al.*, 2001).

Pennie W. & Campo M. (1992), Pinto *et al.*, (2001), Pagnini *et al.*, (2006) e Batista *et al.*, (2013) ditam que determinados agentes víricos, tais como o papilomavírus bovino (PV) ou o herpesvírus (HV) induzem lesões pré-neoplásicas e contribuem para o desenvolvimento neoplásico. Estes autores defendem que tal facto pode ser verificado na ilha de São Miguel, onde existe uma elevada incidência de casos como consequência da atuação desses vírus. Para além disso, referem que as carências ou desequilíbrios em oligoelementos (cobre, níquel, manganês, molibdénio, zinco, selénio e cobalto) são fatores constatáveis na ilha e que podem estar envolvidos na génese tumoral. Estas carências traduzem-se na ausência de metabolização dos radicais livres para formas menos tóxicas, bem como em implicações no correto funcionamento do sistema imunitário bovino.

Segundo Almeida *et al.* (2015), a existência de lesões oculares traumáticas também pode estar associadas ao COCE.

Para alguns autores, na região Sul do Brasil, a ingestão de *Pteridium aquilinum* (samambaia) está relacionado com o aparecimento de CCE no trato digestivo dos bovinos (Moreira Souto *et al.*, 2006; McGavin & Zachary, 2013; Santos & Alessi, 2016). Por outro lado, Faccin *et al.*, (2018), defendem que não há qualquer relação do papilomavírus bovino às lesões de CCE no trato digestivo.

2.4 Patogenia

Tsujita & Plummer (2010) citam que, atualmente, o mecanismo patológico desta neoplasia não está totalmente esclarecido. Não obstante, os mesmos autores defendem que o seu desenvolvimento está relacionado com fatores genéticos e ambientais.

2.4.1 Radiação UltraVioleta (UV)

A melanina é uma proteína constituinte da pele, cuja função é fornecer pigmentação à mesma, mas também protege o DNA das células epiteliais contra a ação dos raios solares. A radiação UV constitui um potencial agente cancerígeno, provocando lesão celular crónica (Radostits *et al.*, 2002; Ramos *et al.*, 2007; McGavin & Zachary, 2013; Rizzo *et al.*, 2015). Desta forma, estes autores defendem que os animais que apresentam a pele com ausência ou diminuição de pigmentação e, consequentemente, baixos níveis de melanina, estão mais predispostos ao desenvolvimento de CCE.

A radiação UVB, no intervalo entre 280-320 nm, causa danos no ácido desoxirribonucleico (DNA) e a formação de dímeros de pirimidina. A falha ou atraso na reparação do material genético pode causar mutações somáticas e o desenvolvimento de células cancerígenas (Tsujita & Plummer, 2010). Adicionalmente, ao atingir a pele causa imunossupressão, diminui o número de células de Langerhans, células dendríticas apresentadoras de antígenos da epiderme, tendo grandes implicações a nível do processo inflamatório local e do controlo do crescimento celular (Pérez & Lopez, 2013).

Os dois grupos de genes envolvidos na origem de neoplasias são os oncogenes, que codificam proteínas que promovem e auxiliam o crescimento celular, e os genes supressores tumorais, responsáveis pelo controlo da diferenciação e proliferação celular (Ciriello *et al.*, 2013; Klopfleish, 2016). Na literatura, Carvalho *et al.*, (2014) e Hauck & Oblack (2020) descobriram, através de imunohistoquímica, que a mutação no gene supressor tumoral p53 é a causa do desenvolvimento de tumores induzidos pela radiação solar, prejudicando a resposta do sistema imunitário a antígenos tumorais.

Carvalho *et al.*, (2014) e Mancebo *et al.*, (2014) indicam que o gene p53 tem como função o controlo do ciclo celular, reparação das cadeias de DNA, diferenciação celular,

plasticidade genómica e a apoptose. Assim, uma pequena alteração na sua função cria condições favoráveis para a formação de eventos pré-neoplásicos e neoplásicos. Os autores revelam ainda que, este produz um fator de transcrição envolvido no controlo de mecanismos de reprodução e morte celular, exercendo um papel fulcral na prevenção do crescimento descontrolado de células.

Em condições normais, quando fatores carcinogénicos como a radiação UV, danificam o DNA, a proteína p53 interage diretamente com este e induz a apoptose celular (Pérez & Lopez, 2013). Para além disso, segundo estes autores, esta proteína tem um papel na diferenciação dos queratinócitos, ou seja, se o DNA for danificado por stress oxidativo, a p53 é ativada por fosforilação e há um bloqueio no ciclo celular, impedindo a célula de entrar na fase de replicação do DNA e portanto, de entrar em mitose, seguindo-se duas possibilidades: morte celular e/ou reparação do material genético danificado, se o dano for grave ou ligeiro, respetivamente. Assim, células com mutação no gene p53 são incapazes de reparar o dano celular existente no DNA e multiplicam-se de forma anormal, podendo originar neoplasias, como é o caso do CCE (Kim *et al.*, 2014; Mancebo *et al.*, 2014).

Mancebo *et al.*, (2014) ditam que a hiperplasia epidérmica corresponde a outro processo adaptativo, reversível e transitório, o qual ocorre após a exposição aguda à radiação UV, isto é, após a agressão, verifica-se uma interrupção no crescimento celular, a fim de se verificar a reparação do DNA. Este processo cessa ao fim de 24 a 48 horas, retomando-se a atividade celular com aumento na taxa de crescimento. Haratake *et al.*, (1997) demonstraram que uma pele envelhecida tem uma capacidade diminuída de induzir este fenómeno, devido à diminuição da resposta inflamatória e função imunológica.

2.4.2 Agentes víricos

O papilomavírus (PV), vírus DNA de pequena dimensão, sem envelope, causa lesões proliferativas na epiderme e membranas mucosas, podendo ser um fator desencadeante para a neoplasia desenvolver um comportamento maligno (Pagnini *et al.*, 2006; Finlay *et al.*, 2012; Campos *et al.*, 2013; Munday *et al.*, 2014; Bocaneti *et al.*, 2015).

Nicholls & Stanley, (1999) e Tornesello *et al.*, (2014), defendem que a expressão do genoma viral é diretamente proporcional à diferenciação dos queratinócitos, e por isso, o vírus sofre replicação num tipo celular totalmente diferenciado. Estes autores sugerem que, em

primeiro lugar, o PV atinge a camada basal dos queratinócitos. De seguida, e devido ao facto de existirem descontinuidades no epitélio, o seu genoma multiplica-se nas camadas suprabasais.

A infecção das células epiteliais resulta numa marcada hiperplasia celular e aumento do índice mitótico, provocando degenerescência e hiperqueratinização celular (Macy & Reeds, 2010). Nesta linha, estando o CCE, na maioria das vezes, associado à exposição à radiação UV, é possível que o PV atue como seu cofator, bloqueando a apoptose de células cujo DNA foi lesado pela radiação UV (Wang *et al.*, 2014).

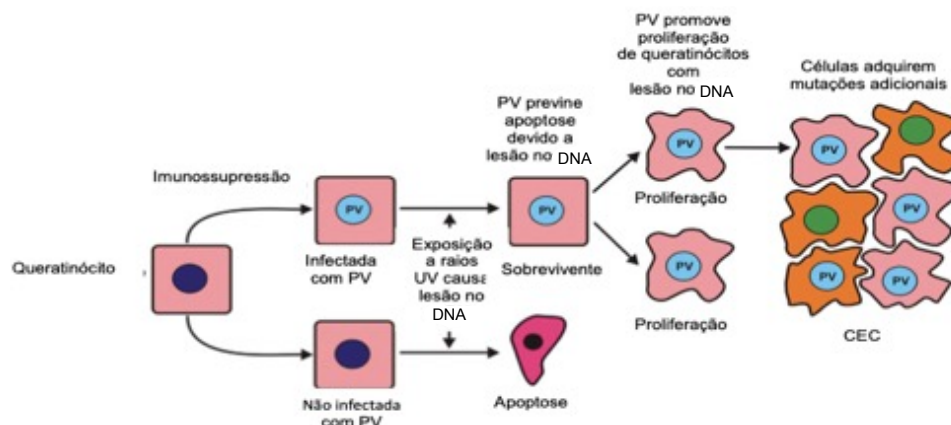


Figura 3: Esquema demonstrando como a ação do PV pode promover CCE na pele lesada pelo sol (Adaptado de Munday & Kiupel, 2010).

Relativamente ao herpesvírus, num estudo realizado por Anson *et al.*, (1982), estes autores não isolaram o agente em 31 amostras de COCE, defendendo que apenas após a exposição à radiação UV, esteróides ou alterações de pH é que se verifica o desenvolvimento de agentes infecciosos. No entanto, certos autores procederam à colheita de 32 amostras de COCE obtidas por biópsia na córnea e membrana nictitante, em estados precoces e avançados, e o vírus da Rinotraqueíte Infecciosa Bovina - Herpesvírus Bovino tipo 1 (BHV-1) foi isolado, fazendo parte do crescimento inicial do mesmo, ou participando na transformação das lesões pré-cancerígenas em carcinoma (Taylor & Hanks, 1969).

2.4.3 Fatores angiogénicos

Sözmen *et al.*, (2019), demonstraram que determinados fatores angiogénicos produzidos por fibroblastos, tais como o fator de crescimento de fibroblastos (bFGF), fator de

crescimento vascular endotelial (VEGF-C), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF-C) estão envolvidos no desenvolvimento patológico do COCE.

O PDGF é um importante fator de crescimento tumoral e angiogénese (Heldin & Westermark, 1999), recrutando fibroblastos e perócitos tumorais (Jain & Booth, 2003).

Por outro lado, o VEGF desempenha um papel fulcral na linfangiogénese e metastização linfática (Gombos *et al.*, 2005), contribuindo igualmente para a progressão do COCE (Maiolino *et al.*, 2000; Moussai *et al.*, 2011).

Também o fator bFGF contribui para a formação e progressão do COCE (Ninck *et al.*, 2003), aumento da sua malignidade (Morrison *et al.*, 1994), promovendo assim o crescimento tumoral e angiogénese (Anderberf *et al.*, 2009).

2.5 Epidemiologia

O COCE apresenta maior incidência na Europa, comparativamente ao continente Africano e Americano (Spadbrow & Hoffmann, 1980).

Nos Estados Unidos é o tumor maligno mais frequente, sendo responsável por perdas económicas significativas (Anderson & Badzioch, 1991). A sua prevalência varia de acordo com a distribuição geográfica, a qual, segundo estudos realizados por Anderson & Skinner (1961) é maior na região sudoeste, zonas de menor latitude e níveis de luz solar mais elevados.

Pinto *et al.* (2001) refere que, em Portugal, a ilha de São Miguel, nos Açores, apresenta, como se disse, a região com maior incidência de casos de COCE. Num estudo realizado pelos autores, verificou-se que num total de 284 amostras tumorais, as neoplasias oculares e da terceira pálpebra correspondem a 30,2% das neoplasias diagnosticadas, sendo esta última região anatómica a mais afetada.

Na região de Porto Alegre, no Brasil, a frequência de neoplasias na espécie bovina é de 3,7%, sendo o CCE a segunda neoplasia mais frequente a afetar animais adultos e fêmeas nesta região (Reis *et al.*, 2017). No que concerne ao Nordeste Brasileiro, um estudo realizado por Carvalho *et al.*, (2014) revelou que 58% das neoplasias bovinas correspondiam a CCE na

pele, olhos, tecidos perioculares e vulva. De facto, e segundo os autores, durante todo o ano verifica-se elevada intensidade da radiação solar nesta região, e por isso, a incidência aumenta em bovinos criados em regime extensivo.

Em contrapartida, verifica-se uma incidência reduzida de casos de COCE no estado do Paraná, na região Sul do Brasil, uma vez que nesta região o índice UV é mais baixo. Fatores intrínsecos como a resistência ao desenvolvimento de doenças ou a baixa taxa de infeção com vírus oncogénicos também podem contribuir para a baixa incidência. Além disso, este estudo demonstrou que 40% dos animais afetados com COCE tinham três anos de idade, contrariando a teoria defendida por Cordy (1978), que aos oito anos de idade é mais provável o desenvolvimento desta patologia. Os autores demonstraram ainda que o local mais frequentemente afetado foi a terceira pálpebra (60%), seguido da junção córneo-conjuntival (20%), córnea (10%) e pálpebra (10%) (Fornazari *et al.*, 2017).

Relativamente às causas de reprovação em matadouros, Almeida *et al.*, (2015), concluíram que das lesões macroscópicas de carcaças reprovadas, 8,33% eram compatíveis com processos neoplásicos. De acordo com Tessele & Barros (2016), o tumor mais frequentemente encontrado foi o linfoma, seguido do carcinoma de células escamosas, com uma incidência de 15%.

2.6 Caracterização Clínica e Patológica da Neoplasia

Como descrito na literatura por Ramos *et al.*, (2007), a lesão inicial é caracterizada pela presença de placas conjuntivais devido à hiperplasia do epitélio ou hiperqueratose palpebral. Segundo estes autores, a regressão pode ocorrer, contudo, as placas são convertidas em papilomas e posteriormente transformadas em carcinomas não invasivos. Eventualmente, a maioria destes carcinomas tornam-se invasivos e todo o globo ocular pode estar afetado, podendo ocorrer invasão da órbita.

Carvalho *et al.*, (2012), indicam que, geralmente, o COCE exibe um aspeto proliferativo, granular, friável, hiperémico e, por vezes, ulcerativo. Contudo, a sua manifestação macroscópica pode variar entre erosiva ou produtiva (proliferativa), sendo a primeira apresentação a mais comum. Estes autores ditam que a neoplasia se caracteriza pela presença

de úlceras com crostas, as quais evoluem para lesões profundas. Por outro lado, os tumores de natureza produtiva apresentam aspeto papilar (formato de couve-flor) com superfície ulcerada e irregular. Para além disso, verifica-se um aumento de volume exofítico, são extensos e apresentam sangramento. De momento, estudos que comprovam a associação entre o tipo de manifestação macroscópica tumoral com o prognóstico são inexistentes (Saleme *et al.*, 2015).

McGavin & Zachary, (2013) e Saleme *et al.*, (2015) indicam que numa fase inicial, a neoplasia aparenta uma protuberância de pequena dimensão, sendo por isso impercetível pelo produtor, contudo, a mesma vai evoluindo de tamanho de forma lenta e progressiva. Os autores referem ainda que o desenvolvimento da massa tumoral ocorre na região corneoescleral ou periocular e é caracterizado pela elevada agressividade local.

Os sinais clínicos variam de acordo com a evolução da lesão. Assim, numa fase inicial verifica-se uma lesão inflamatória moderada que pode tornar-se ulcerativa à medida que o processo de cronicidade vai ocorrendo, podendo observar-se descarga ocular mucopurulenta, escoriação periocular, conjuntivite crónica, lesões hemorrágicas e crostas nas pálpebras. Consequentemente, os animais manifestam desconforto e inquietação, resultando na diminuição na produção de leite e/ou carne (Laus *et al.*, 2009; Fubini & Ducharme, 2017).

No que concerne à ocorrência de complicações, a infeção secundária e a ocorrência de miíases são as mais frequentes. Ainda, quando a região corneoescleral se encontra comprometida, pode desenvolver-se cegueira, sendo a enucleação do globo ocular a terapêutica mais indicada (Turner & McIlwraith, 1978; Lemos & Nakazato, 2007; Ramos *et al.*, 2007; McGavin & Zachary, 2013).

A metastização ocorre nos processos tumorais mais agressivos e que não são tratados precocemente, estando localizadas geralmente próximas do tumor primário. Na literatura, encontram-se descritos diversos locais de mestastização, entre os quais: linfonodos parotídeos, pulmões, nervos cranianos e encéfalo (Keller *et al.*, 2008; Rabelo *et al.*, 2015). Carvalho *et al.* (2014), sugerem o diafragma, coração, glândula salivar parótida e veia jugular, igualmente locais de metastização. Barros *et al.*, (2006) relataram invasão cerebral de um CCE ocular através de nervos cranianos, assim como, Cordy (1978), sugere a ocorrência de metástases via linfática para o fígado e rim.

Carvalho *et al.*, (2012), McGavin & Zachary (2013) e Saleme *et al.*, (2015) determinam que, seguidamente à lesão celular crónica, ocorrem lesões pré-cancerígenas, tais como: queratose actínica, acantose, hiperqueratose, papiloma escamoso e displasia, até evoluir para o carcinoma escamoso invasivo. Estes autores sugerem que o pleomorfismo nuclear, hipercromasia, perda de polaridade das células e invasão da lâmina própria são eventos que marcam a transição de um estado pré-cancerígeno para um estado cancerígeno. Devido ao facto de ser ativada uma resposta imunitária durante o desenvolvimento tumoral, as células neoplásicas estão circundadas por uma reação inflamatória linfoplasmocítica.

Relativamente ao desenvolvimento tumoral, McGavin & Zachary (2013) apontam que é idêntico em todas as espécies, compreendendo as seguintes etapas: hiperplasia epidérmica, carcinoma *in situ* e carcinoma invasivo. Os autores defendem que, precocemente, a lesão histológica observada corresponde à hiperplasia epidérmica, a qual vai evoluindo para um crescimento papilar exofítico benigno, altamente queratinizado, não envolvendo a derme (Figura 4B).

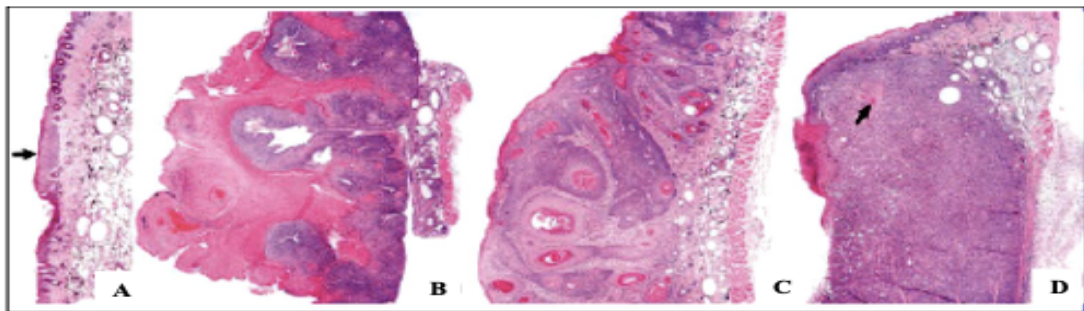


Figura 4: Etapas de desenvolvimento de carcinoma de células escamosas na pele de um rato sem pêlo exposto à radiação ultravioleta (UV). A – Hiperplasia epidermal; B – Lesão exofítica benigna; C – Carcinoma *in situ*; D – Carcinoma escamoso invasivo. Fonte: Adaptado de McGavin & Zachary, (2013).

Posteriormente, inicia-se a conversão em carcinoma de células escamosas, sendo notória a invasão da derme e a perda do padrão regular de diferenciação epitelial (Figura 4C). Na fase final de desenvolvimento, o CCE perde a maioria das características diferenciadas e estende-se profundamente na derme, concluindo-se que se trata de um tumor originário da epiderme devido à existência de “pérolas” de queratina (Figura 4D).

2.7 Diagnóstico

O COCE é uma neoplasia de fácil identificação clínica quando se associa o aspeto macroscópico aos fatores epidemiológicos. No entanto, a confirmação diagnóstica através de exame citológico ou histopatológico é fundamental, pois permite diferenciá-la de outras lesões como: granuloma, papiloma e tumor de células basais (Radostits *et al.*, 2002; Lemos & Nakazato, 2007; Rizzo *et al.*, 2015; Salame *et al.*, 2015).

Em ambos os exames complementares ditados anteriormente, o CCE é diagnosticado com base na observação de células escamosas na camada dérmica associada ou não a proliferação ou espessamento da epiderme, assim como a observação da formação de ilhas, cordas ou trabéculas de células neoplásicas (Carvalho *et al.*, 2005; Ramos *et al.*, 2007; Saleme *et al.*, 2015).

A utilização do exame citológico, todavia, apresenta limitações, nomeadamente a presença de um processo inflamatório intenso, hemácias e células degeneradas, que podem interferir no diagnóstico correto. Assim, o exame histopatológico é considerado o método de eleição para obter um diagnóstico definitivo, bem como permitir a classificação tumoral (Goldschmidt & Hendrick, 2002; Gross *et al.*, 2005).

Ao exame histológico, as células do CCE apresentam um amplo citoplasma eosinofílico, núcleos grandes e centrais, por vezes vesiculosos, com vários nucléolos conspícuos, dispostos em ilhas ou cordões que se estendem através da derme, demonstrando um grau variável de diferenciação neoplásica (Ramos *et al.*, 2007). A ocorrência de processos mitóticos é comum, contudo, nos carcinomas pouco diferenciados é menos frequente e atípico (Gross *et al.*, 2005). Adicionalmente, a hiperplasia da epiderme, hiperqueratose, acantose, paraqueratose e/ou ortoqueratose, displasia de queratinócitos, infiltrado neutrófilo na parte superficial do tumor e infiltrado linfoplasmocitário nas partes mais profundas do tumor constituem características histológicas desta neoplasia (Goldschmidt & Hendrick, 2002).

No que diz respeito ao grau de diferenciação celular, o CCE pode ser classificado microscopicamente em: bem diferenciado, moderadamente diferenciado, pouco diferenciado e indiferenciado, evidenciando imagens histológicas distintas (Gross *et al.*, 2005).

Segundo Ramos *et al.*, (2007), Carvalho *et al.*, (2005), Goldschmidt & Hendrick (2002) e Gross *et al.*, (2005) a primeira classificação corresponde a CCE compostos por células escamosas dispostas em ilhas tumorais de grandes dimensões, o seu centro é queratinizado e verifica-se a formação de “pérolas lamelares de queratina”, formando-se por vezes queratinização celular individual, desmossomas de fácil identificação e a ocorrência de um infiltrado inflamatório na periferia é comum. Estes autores referem ainda que, no tocante aos “moderadamente diferenciados”, estes apresentam ilhas de tamanho médio, grau moderado de diferenciação, aumento do número de células pouco diferenciadas, várias células com queratinização individual e menor formação de “pérolas de queratina” comparativamente ao anterior. Quanto aos “pobrementemente diferenciados”, a queratinização de células individuais é ocasional, não se verifica a formação de “pérolas de queratina” e as células apresentam anaplasia, encontrando-se dispostas em cordões infiltrativos. Apresentam algumas pequenas ilhas tumorais e há predominância de células pouco diferenciadas. Nos “indiferenciados” dificilmente se encontra alguma característica microscópica sugestiva de CCE, e por isso, podem ser confundidos com outros processos neoplásicos.

Goldschmidt & Hendrick (2002) e Gross *et al.*, 2005 defendem que os tumores “bem diferenciados” e “moderadamente diferenciados” são facilmente diagnosticados, pois apresentam características histológicas evidentes, ao contrário dos pouco diferenciados, os quais apresentam elevado pleomorfismo celular. Para estes autores, é fundamental a diferenciação com outros carcinomas anaplásicos, tais como o carcinoma sebáceo e o carcinoma da glândula perineal, sendo um fator distintivo a contiguidade multifocal com a epiderme displásica, mas também, o facto de o carcinoma sebáceo apresentar vacúolos intracitoplasmáticos e os lípidos poderem ser evidenciados através de colorações com Sudan IV. Aliás, o exame imuno-histoquímico é fundamental para a obtenção de um diagnóstico diferencial, uma vez que apresentam marcação positiva para citoqueratina CK5/6.

De acordo com Yeruham *et al.*, (1999), alterações cutâneas tais como a acantose, hiperqueratose, displasia, papilomas e cornificações cutâneas têm sido consideradas como estadios iniciais no desenvolvimento do CCE em bovinos. Berwick *et al.*, (2014) defendem que tais alterações patológicas são semelhantes à queratose actínica, também denominada de dermatose solar crónica, a qual é considerada um estadio pré-maligno em humanos e, segundo Gross *et al.*, (2005) também em cães e gatos.

Frequentemente, após o diagnóstico de CCE, os proprietários do animal optam pela eutanásia, uma vez que o valor zootécnico do animal, bem como o custo do equipamento para a realização da crioterapia a campo constituem fatores limitantes para o tratamento desta neoplasia em bovinos (Meyers & Read, 1990; Omara-Opyene, 1985).

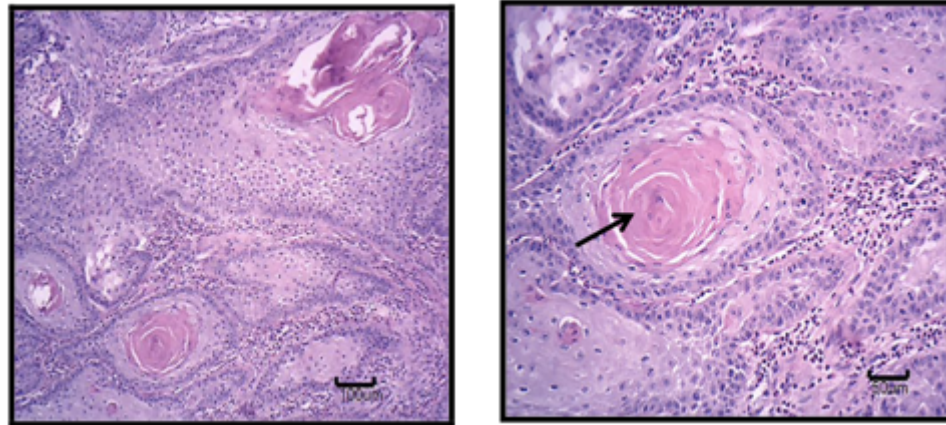


Figura 5: Imagem histológica de carcinoma de células escamosas vulvar em bovino. A - Células epiteliais neoplásicas dispostas em ninhos de variados tamanhos com formação ocasional de queratinização central (“pérolas de queratina”). H&E, barra-100µm. B- Evidenciação da queratinização central (“pérula de queratina”) -seta. H&E, barra- 50µm. (Fonte: Saleme, J. *et al.*, 2015).

3. Tratamento

Na literatura, encontram-se descritas por Ceylan *et al.*, (2012), Taylor & Haldorson, (2013) e Scherrer *et al.*, (2014), várias modalidades conservativas e cirúrgicas para o tratamento do COCE, tais como: exérese cirúrgica da lesão, criocirurgia, hipertermia, imunoterapia, quimioterapia e radioterapia. Estes autores defendem ainda que estas podem ser utilizadas de forma isolada ou conjunta e têm como finalidade a cura e o melhoramento do bem-estar do animal através do alívio da dor e desconforto. Outros objetivos terapêuticos incluem: a atenuação das perdas económicas resultantes da diminuição na produção de leite e carne, assim como a diminuição da rejeição de carcaças com aspeto repugnante em matadouro (Jones, 2019).

A escolha da modalidade aplicada está dependente de fatores como a extensão tumoral, localização, apresentação clínica, estado geral do paciente, colaboração do proprietário e a disponibilidade de fármacos e equipamentos (Thomas & Fox, 2002).

3.1 Tratamento cirúrgico

A cirurgia é o método mais frequentemente utilizado no tratamento de COCE em bovinos, apresentando uma taxa de sucesso de 90% em procedimentos cirúrgicos palpebrais (Tsujita & Plummer, 2010).

Na literatura, encontra-se descrito por Jones (2019), que os procedimentos cirúrgicos mais frequentemente utilizados no tratamento do COCE incluem: a enucleação e exenteração transpalpebral, excisão da membrana nictitante e blefaroplastia (H-Plastia).

É importante frisar que, a resolução cirúrgica apenas é viável nos casos em que a neoplasia apresente pequenas dimensões e a sua localização permita a remoção de uma porção de tecido saudável, com o propósito de obter uma margem de segurança, a fim de evitar a ocorrência de recidiva. Na casualidade de tal não se verificar, ou exista aderência da neoplasia à córnea, é recomendado a enucleação do globo ocular (Fubini & Ducharme, 2017; Turner & McIlwraith, 1978).

No que se refere às vantagens do tratamento cirúrgico, destacam-se: a economicidade, rapidez na resolução clínica e baixo risco de ocorrência de complicação pós-cirúrgica (Ceylan *et al.*, 2012).

3.1.1 Bloqueios anestésicos

Fubini & Ducharme, (2017) referem que os ruminantes, contrariamente aos equinos, são dotados de um músculo orbicular pouco potente e, desse modo, as suas pálpebras são facilmente abertas. Contudo, a anestesia é considerada o método mais seguro para realizar este procedimento, sendo essencial em cirurgias da membrana nictitante, conjuntiva ou córnea. Os mesmos ditam ainda que, devido ao facto da maioria das cirurgias ser realizada com o animal em estação, é crucial a correta contenção física do bovino, a qual é conseguida através da imobilização lateral da cabeça.

Designa-se anestesia local ou infiltrativa a administração de um injetável diretamente na área cirúrgica, o qual irá provocar dessensibilização do local da incisão, assim como o bloqueio dos principais nervos de uma determinada região anatómica. Para esse fim, recorre-se

a anestésicos como o cloridrato de lidocaína e bupivacaína a 2%, bem como o cloridrato de mepivacaína. Este último caracteriza-se pelo efeito inicial mais rápido, duração prolongada e menor reação tecidual (Simon, 1990; Massone, 2003).

Fubini & Ducharme (2017) recomendam, na eventualidade de um procedimento exigir maior manipulação do globo ocular ou conjuntiva, a administração de 0,5% de um anestésico tópico por pulverização, a proparacaína, a cada 15 a 30 segundos durante três a cinco minutos com a intenção de aumentar a profundidade anestésica. Os mesmos autores alertam para o facto de resultar um leve ardor ocular e hiperemia da conjuntiva, uma vez que estas substâncias são tóxicas para o epitélio da córnea, resultando num espessamento epitelial difuso e leve da mesma. Por essa razão, previamente à administração dos fármacos, é recomendada a realização do exame oftalmológico e do teste de fluoresceína para deteção de úlceras.

Na literatura, encontram-se descritos por Valverde & Doherty (2008) vários bloqueios anestésicos para a realização de uma cirurgia oftalmológica em bovinos, destacando-se: o bloqueio de quatro pontos, indicado para a ressecção da membrana nictitante, queratectomia e exenteração do globo ocular. Recorrendo a uma agulha de 18G ou 20G, o anestésico local é administrado em cada ponto, tal como demonstrado na Figura 6.

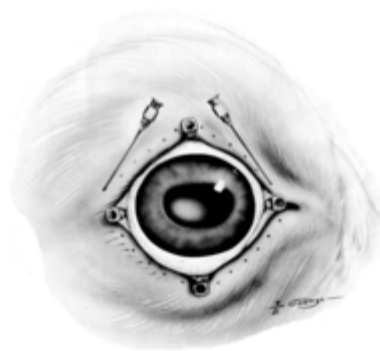


Figura 6: Locais de injeção para anestesia local antes da enucleação transpalpebral em vacas. Fonte: (Slatter, 2005).

Outra opção anestésica corresponde ao bloqueio do nervo auriculopalpebral ou bloqueio nervoso de Peterson (Figura 7), recomendado para queratectomia superficial e ressecção da membrana nictitante (Valverde & Doherty, 2008). Segundo Óscar (2006), em procedimentos como a enucleação do globo ocular e exérese de tumores esclerocorneanos e de terceira pálpebra, também está indicado.



Figura 7: Localização anatômica do nervo auriculopalpebral e demonstração prática da anestesia local do nervo auriculopalpebral. Fonte: Quevedo *et al.*, (2019); Autor.

Durante o procedimento, o animal deve encontrar-se em estação, com a cabeça estendida lateralmente, de modo que os ossos frontal e nasal fiquem paralelos ao solo (Willian, 2003). Em primeiro lugar, a superfície ocular é submetida a uma anestesia tópica utilizando lidocaína ou bupivacaína a 2% e 0,5%, respetivamente, e a pálpebra inferior é sustentada através de pressão digital, de modo a proteger o globo à medida que a agulha for avançando. Para além disso, considera-se a utilização de lidocaína diluída numa solução fisiológica a 0,25%, 0,5% ou a 1% com o objetivo de causar menor irritação e não provocar edemas no campo cirúrgico, podendo em alguns casos ser suplementada com epinefrina para prolongar o seu efeito. A dose máxima de anestésico aplicada no nervo aurículo-palpebral é 7 mg/kg de peso vivo (Óscar, 2006).

Relativamente à descrição do procedimento: inicia-se com a inserção de uma agulha de 18G no ângulo formado entre os processos frontal e temporal do osso zigomático, delimitado pelo arco zigomático ventralmente, o processo supraorbital rostralmente e o processo coronóide da mandíbula caudalmente, até atingir a fossa pterigopalatina, local onde se encontra o feixe vasculonervoso, contendo o nervo auriculopalpebral (Fubini & Ducharme, 2017).

Seguidamente, a mesma deve ser levemente retirada e redirecionada cerca de 25° em direção ventral e aprofundada por alguns milímetros, até alcançar o forâmen orbital redondo e ótico, onde o anestésico é depositado. Caso se verifique um leve nistagmo seguido de imobilização e desumidificação ocular e consequente opacidade da córnea, o bloqueio foi executado com sucesso. Se porventura se pretender a extirpação da terceira pálpebra, a infiltração local deve ser complementada com cinco ml de lidocaína a 2% no ângulo interno do globo ocular (Óscar, 2006).

Valverde & Doherty, (2008) ditam que, no que toca ao bloqueio retrobulbar, este está indicado para a exenteração do globo ocular, procedendo-se da seguinte forma: uma agulha de 18G é inserida ventralmente no bordo orbital dorsal e posteriormente direcionada até à parte caudal do olho, aplicando cinco a dez ml de lidocaína a 2%. Os autores afirmam que, de seguida, a agulha é inserida na sua totalidade até atingir o espaço retrobulbar. Contrariamente ao bloqueio nervoso de Peterson, este é um método de fácil execução e também mais seguro para o cirurgião.

Assim, tanto o bloqueio nervoso de Peterson como o bloqueio retrobulbar são métodos possíveis para a anestesia e analgesia completa do olho e órbita, sendo que este último demonstrou maior distribuição em torno dos nervos e músculos alvo (Pearce *et al.*, 2003). As estruturas anatómicas submetidas ao bloqueio anestésico incluem o olho, a órbita, músculos orbitais, à exceção das pálpebras. Para além disso, os nervos: motor ocular, troclear, abducente e os três ramos do nervo trigémio, oftálmico, maxilar e mandibular, os quais emergem no forame orbital redondo, constituem os nervos bloqueados (Willian, 2003).

Caso a intenção seja a anestesia da pálpebra superior, o nervo frontal é infiltrado com o anestésico local. Por outro lado, caso se pretenda a anestesia da pálpebra inferior, o anestésico será depositado no ramo zigomático do nervo maxilar (König & Horst Erich, 2016).

3.1.2 Enucleação Transpalpebral

Schulz & Anderson (2010) ditam que a técnica de enucleação transpalpebral é frequentemente utilizada no tratamento do COCE, devido ao facto de apresentar inúmeras vantagens, tais como: economicidade, fácil execução e rara ocorrência de complicações. Segundo estes autores, a técnica consiste na remoção do globo ocular e o desbridamento das estruturas perioculares (bulbo, conjuntiva palpebral, membrana nictitante e glândula lacrimal), o que é considerado de extrema importância para a remoção das células neoplásicas. Estes autores afirmam ainda que, em relação à amplitude do desbridamento, este deverá ser diretamente proporcional ao grau de invasão do tumor, isto é, quanto maior o grau de invasão maior será a amplitude de desbridamento.

A enucleação é um procedimento cirúrgico indicado na presença de inflamação extensa, denominada panoflalmite, trauma nos anexos oculares, órbita ou globo (ex: rutura de córnea), tumores oculares extensos, defeitos congénitos ou glaucoma. Os dois tipos de

enucleação usados são: a técnica de ablação subconjuntival ou transpalpebral, sendo esta última a mais recomendada em grandes animais (Fubini & Ducharme, 2017).

Hewes *et al.*, (2006), Ali *et al.*, (2015), Maninchedda *et al.*, (2015), Fubini & Ducharme (2017), explicam que, em primeiro lugar, é realizada a preparação cirúrgica, bem como a lavagem completa do ducto nasolacrimal. E continuam, referindo que o procedimento cirúrgico pode ser realizado sob anestesia geral ou analgesia regional do nervo oftálmico e pálpebra inferior. Segundo estes autores, o passo seguinte é a realização de uma incisão circunferencial a 1,5 cm da margem palpebral através da pele e do músculo palpebral; posteriormente, os tecidos retrobulbares e os músculos extraoculares são dissecados e seccionados o mais próximo possível do globo. Estes autores previnem que, no caso de panoftalmite ou celulite orbital severa, estes devem ser excisionados tão amplamente quanto possível. Por fim, concluem, o músculo retrator do globo ocular, vasos oftálmicos e o nervo ótico são pinçados com a ajuda de uma pinça de compressão curva e seccionados entre a pinça e o globo. Então, o globo ocular é retirado da órbita e a glândula lacrimal é removida.

Kersjes & Nemeth (1985) salientam que, no decorrer do procedimento, a hemóstase deve ser assegurada, porém, a ligadura do nervo ótico e do cone muscular pode provocar trauma tecidular, aumentar a estimulação vagal e atuar como corpo estranho, induzindo a resposta inflamatória. Dessa forma, os autores ressaltam que deve optar-se pelo recurso a ligaduras de vasos ou tamponamento da órbita com o auxílio de gazes esterilizadas. Por último, sublinham a necessidade da realização de uma sutura com fio absorvível (2.0) para encerrar o tecido subcutâneo e uma sutura não absorvível para o encerramento da pele com pontos interrompidos, deixando uma pequena abertura medial para facilitar a drenagem da gaze, caso se verifique infecção pré-existente, podendo esta ser retirada dois a três dias depois. No que concerne ao pós-operatório, é colocada uma bandagem de pressão para estancar a hemorragia, durante 24 horas, assim como, a instauração de antibioterapia durante cinco a sete dias.

A técnica cirúrgica mencionada apresenta inúmeras vantagens, entre as quais, a baixa probabilidade de recidiva, caso seja convenientemente efetuada, assim como o alívio da dor crónica, manutenção da vida produtiva, e consequentemente, a minimização do prejuízo financeiro (Ceylan *et al.*, 2012; Schulz & Anderson, 2010).

Omara-Opyene *et al.*, (1985), defendem que a combinação deste procedimento com a criocirurgia constitui o tratamento mais indicado para o COCE.

3.1.3 Exenteração Transpalpebral

Segundo Fubini & Ducharme (2017) e Chigerwe *et al.*, (2017), a exenteração transpalpebral consiste na remoção do globo ocular, assim como a maior parte do conteúdo ocular, sendo considerado o procedimento de eleição em casos de neoplasias extensas. Estes autores referem que se trata de um procedimento cirúrgico simples, causando alívio de dor causada por patologias oculares, bem como, prevenindo a osteomielite orbital ou a progressão para neoplasia.

Após a realização do Bloqueio nervoso de Peterson, Jones (2019) cita que, primeiramente, com o auxílio de duas pinças Backhaus, as pálpebras do globo ocular afetado são encerradas. Em seguida, com o uso do bisturi, são realizadas duas incisões em “V” no canto lateral e medial do olho, as quais servem de guia. Uma incisão é feita a dois centímetros da borda palpebral até se unir com as incisões realizadas anteriormente. Segundo este autor, os passos seguintes são: o desbridamento da pele e a incisão dos ligamentos medial e lateral, a fim de ser possível o acesso à parte orbital caudal. Por fim, o feixe vascular e o nervo ótico são excisados com a tesoura, a fim de extrair o globo ocular. A hemóstase é assegurada pela utilização de compressas e uma sutura descontínua em “X” é realizada para o encerramento das pálpebras. No que concerne ao pós-operatório, recomenda-se a colocação de dreno durante 48 a 72 horas (Schulz, 2008), a administração de anti-inflamatórios durante três a cinco dias, antibioterapia com beta-lactâmicos ou cefalosporinas e o controlo de insetos. No que diz respeito à sutura, a mesma deve ser removida 14 dias após a cirurgia (Jones, 2019).

3.1.4 Excisão da membrana nictitante

De acordo com Stainki (2008), a membrana nictitante contribui para a produção e distribuição do fluido lacrimal, e por essa razão, a preservação da sua integridade é fundamental. Assim, uma neoplasia localizada neste anexo ocular provoca inflamação, consequentemente, a mesma adquire uma coloração avermelhada e o animal exhibe sinais clínicos como a epífora e conjuntivite.

Fubini & Ducharme (2017) ditam que, na espécie bovina, é bastante frequente o desenvolvimento do COCE neste anexo ocular. Os mesmos autores referem que é possível a

excisão da totalidade da neoplasia através da remoção completa da membrana nictitante, caso a neoplasia apresente uma dimensão inferior 2,5 cm de diâmetro e envolva apenas a margem livre da mesma.

Jones (2019) dita que as neoplasias que se desenvolvem na membrana nictitante são caracterizadas pela elevada agressividade e invasão local. As lesões iniciais podem passar despercebidas, e por este motivo, a detecção e resolução precoce é fundamental. O autor afirma ainda que, as lesões iniciam-se no centro da margem da membrana nictitante e progridem dorsal, ventral e medialmente, o que facilita a sua remoção.

Fubini & Ducharme (2017) referem que, no que concerne ao procedimento cirúrgico, este pode ser realizado com o animal em estação ou em decúbito lateral sob anestesia local. Em primeiro lugar, é realizada toda a preparação cirúrgica, a qual engloba a pré-medicação do animal com a administração de antibióticos tópicos na córnea durante 24 horas. Os autores prosseguem, citando os passos seguintes: sedação do animal, infiltração de um analgésico local na base da terceira pálpebra, anestesia local através do bloqueio nervoso de Peterson ou o bloqueio dos quatro pontos (Jones, 2019) e a lavagem do saco conjuntival com uma solução salina estéril. Posteriormente, a membrana nictitante é pinçada e evertida, sendo assim possível a confirmação da extensão da neoplasia. Simultaneamente, o cirurgião deve averiguar a existência de tecido normal dorsal e ventral para a remoção completa do tumor.

Relativamente à técnica cirúrgica, Jones (2019) e Quevedo *et al.*, (2019) estabelecem que, cinco a dez minutos após a administração do anestésico local, a neoplasia é isolada com o auxílio de duas pinças “Kelly”, as quais devem ser manuseadas pelo ajudante do cirurgião, de forma a evitar a ocorrência de traumas na córnea. Por fim, com o auxílio de um bisturi, a excisão da massa é realizada através do bordo delimitado pelas pinças “Kelly”, procedendo-se à sua remoção após dois a três minutos.

Fubini & Ducharme (2017) defendem que, tanto o globo ocular como as pálpebras não devem ser manipuladas após o procedimento ser concluído, com exceção para a remoção das pinças. Raramente ocorrem complicações, contudo, pode verificar-se a excisão incompleta, hemorragia excessiva ou prolapso da gordura orbital. Estes autores referem ainda que, caso não haja margens livres suficientes para a colocação de uma pinça para além do tumor, o procedimento deve ser abortado e a remoção com anestesia geral deve ser considerada. A

hemorragia pode ser controlada por pressão direta manual com uma compressa embebida numa solução de adrenalina ou através de uma banda deixada no local durante 24 horas.

A aplicação de compressas frias durante 24 horas, aplicação de uma pomada oftálmica no saco conjuntival durante vários dias, assim como o uso de antibioterapia tópica três vezes por dia (TID) constituem o maneio pós-operatório. Para além disso, o olho deve ser diariamente examinado quanto à ocorrência de lacrimejamento, turvação, vermelhidão ou dor, assim como o estado da sutura (Kersjes & Nemeth, 1985; Fubini & Ducharme, 2017). Por outro lado, Jones (2019) defende que a base dos cuidados pós-operatórios deve compreender a administração de anti-inflamatórios e o controlo de insetos. Para além disso, o autor defende que, nos casos em que não se verifique infeção, o uso de antibioterapia sistémica é contraindicado.

Fubini & Ducharme, (2017) ditam que a complicação mais preocupante é o prolapso da gordura orbital, uma vez que tende a piorar à medida que o paciente acorda e retrai o globo ocular, podendo ser necessária a anestesia para resolver prolapsos graves. Deste modo, as pinças devem ser substituídas e a conjuntiva deve ser suturada com fio de sutura absorvível 5.0. Para além disso, a gordura em proliferação não deve ser removida, uma vez que poderá resultar em enoftalmia crónica. Estes autores referem ainda que, os bovinos, ao contrário dos cães e gatos, dependem pouco das secreções glandulares da membrana nictitante, e por isso, o desenvolvimento de queratoconjuntivite seca após o procedimento é raro.

3.1.5 Blefaroplastia

Segundo Jones (2019), a H-Plastia é o método preferencial para a remoção de COCEs que afetam a porção central da margem palpebral inferior, uma vez que permite, em simultâneo, a remoção da neoplasia e a criação de uma nova margem palpebral, contribuindo para um resultado mais estético e funcional.

Quevedo *et al.*, (2019) e Jones (2019) estabelecem que, após a preparação assética e a administração da anestesia local, através do bloqueio nervoso de Peterson ou o bloqueio de quatro pontos, são realizadas incisões iniciais verticais, mediais e laterais à neoplasia, até atingir o tecido subcutâneo. De seguida, as incisões verticais são conectadas ventralmente por uma incisão horizontal (Figura 2A). Deste modo, cria-se um retalho na porção ventral, o qual é

segurado e elevado com o auxílio de uma pinça, permitindo a dissecação do tecido subcutâneo. O mesmo é removido ao nível da conjuntiva (margem palpebral), resultando um quadrado vazio na pálpebra inferior. Posteriormente, são realizadas duas incisões ventrais e verticais, ligeiramente maiores em comprimento em relação às anteriormente efetuadas, atuando como extensões das incisões iniciais. Deste modo, são criados dois triângulos equiláteros nos cantos ventrais (Figura 2B), os quais devem ser dissecados e removidos criando uma aba inferior. Esta deve ser avançada dorsalmente até criar nova margem palpebral sem tensão. Assim, cada pedaço criado deve ser suturado através de uma sutura interrompida de pontos simples, exceto ao longo da margem palpebral, preferindo-se uma sutura simples contínua. No que concerne aos cuidados pós-operatórios, salienta-se: a administração de anti-inflamatórios durante três a cinco dias, assim como antibioterapia sistêmica com beta-lactâmico ou cefalosporina.

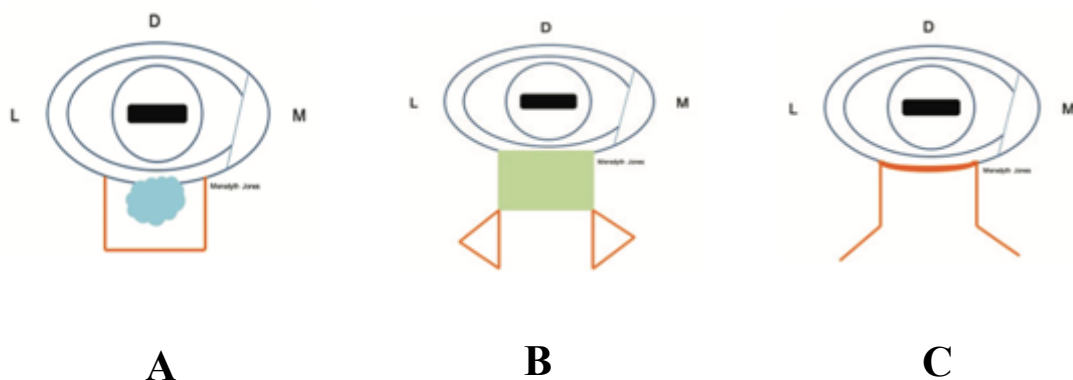


Figura 8: Incisões realizadas na técnica de blefaroplastia; (A) Incisões iniciais; (B) Pele que continha a massa foi retirada (retângulo) para permitir o avanço do retalho inferior; (C) Posicionamento final do retalho para criar uma nova margem palpebral. Fonte: Jones (2019).

3.2 Outras modalidades terapêuticas

3.2.1 Criocirurgia

A criocirurgia baseia-se no congelamento da lesão utilizando nitrogénio líquido a -196°C , o qual ocorre durante um ciclo duplo de congelação-descongelação (Kainer *et al.*, 1980).

Segundo Pasquali (2015), quando se considera a criocirurgia a técnica aplicada no tratamento de neoplasias, é essencial ter em conta determinados fatores, tais como: a natureza do tumor, tamanho e formato.

Fubini & Ducharme (2017) referem que, em primeiro lugar, o animal é submetido a contenção e sedação, sendo o local da cirurgia dessensibilizado após a administração de um anestésico local. Seguidamente, a área a ser submetida a congelação é identificada, as áreas adjacentes são protegidas com vaselina e o globo ocular é cuidadosamente coberto com um escudo. De modo a maximizar os resultados, dois ciclos de congelamento rápido-descongelamento lento são efetuados com o auxílio de uma sonda, copo ou spray, devendo a periferia da lesão atingir os -40°C . Após atingido o equilíbrio térmico, o tempo efetivo de criodestruição é de cerca de 10 a 20 minutos. Após o procedimento, visualiza-se descamação de tecido dentro de sete a 14 dias e o pêlo irá crescer com uma coloração branca.

No que concerne aos cuidados pós-operatórios, é fundamental a monitorização do olho durante duas a três semanas, garantindo assim que o tecido descamado não causa irritação na córnea. Para além disso, está aconselhada a administração de antibioterapia tópica durante sete a 14 dias (Fubini & Ducharme, 2017).

Segundo Crier *et al.*, (1980), o uso desta modalidade terapêutica está recomendado em estadios iniciais de COCE, na medida em que causa regressão tumoral em massas neoplásicas palpebrais de tamanho pequeno a moderado.

Caso se trate de uma neoplasia com um diâmetro até 50 mm e apresente lesões suspeitas de pré-malignidade, tais como, ulceração, queratose focal nas pálpebras ou placas epidérmicas não específicas, o animal deve ser submetido a este tratamento. Por outro lado, em caso de neoplasias que apresentem um diâmetro superior a 50 mm, margens indefinidas ou exista evidência de metastização, a terapêutica está desaconselhada (Fraunfelder *et al.*, 1977; Crier *et al.*, 1980).

De acordo com Fraunfelder *et al.*, (1977), os fatores determinantes para o sucesso do tratamento são a temperatura e a profundidade do congelamento. No caso de uma neoplasia córneo-escleral, esta é congelada até ao aparecimento de uma ‘bola de gelo’ situada 2-3 mm além da margem do tumor.

Embora a prática desta modalidade seja pouco frequente em ruminantes, o seu sucesso tem vindo a ser demonstrado em estudos realizados, como é exemplo, um bovino da raça Nelore, cujo tratamento foi aplicado como coadjuvante a exérese cirúrgica, verificando-se

resultados satisfatórios, bem como a ausência de recidivas e preservação do globo ocular (Buriti, 2019).

3.2.2 Hipertermia por radiofrequência

Kainer *et al.*, (1980) refere que, esta modalidade terapêutica baseia-se no aquecimento por radiofrequência do tecido superficial e profundo da neoplasia, a uma temperatura mínima de 40-45°C, durante um período de tempo estabelecido.

A utilização combinada da radiação e hipertermia no tratamento de neoplasias baseia-se, principalmente, no aumento da oxigenação do tumor, isto é, em condições de hipóxia, as células são três vezes mais radioresistentes, e por esse motivo, é necessário um aumento da oxigenação tumoral conseguido pela hipertermia, através da alteração do fluxo sanguíneo e aumento da permeabilidade dos vasos, o que aumenta diretamente a concentração de oxigênio no tecido (Gonzalez Gonzalez *et al.*, 1986; Van Der Zee, 2002; Zagar *et al.*, 2010). Assim, estes autores defendem um efeito cooperativo entre a radiação e a hipertermia na inibição do crescimento celular e destruição das células neoplásicas em temperaturas elevadas.

Hildebrandt *et al.*, (2002) e Van Der Zee (2002) ditam que o efeito citotóxico do calor é fortemente dependente da temperatura e do tempo de exposição, isto é, quanto maior a temperatura e mais longa a duração da exposição, mais forte é o efeito letal e menor a termotolerância, induzindo condições de apoptose, ou até mesmo alterar o sistema de reparação e/ou mutação.

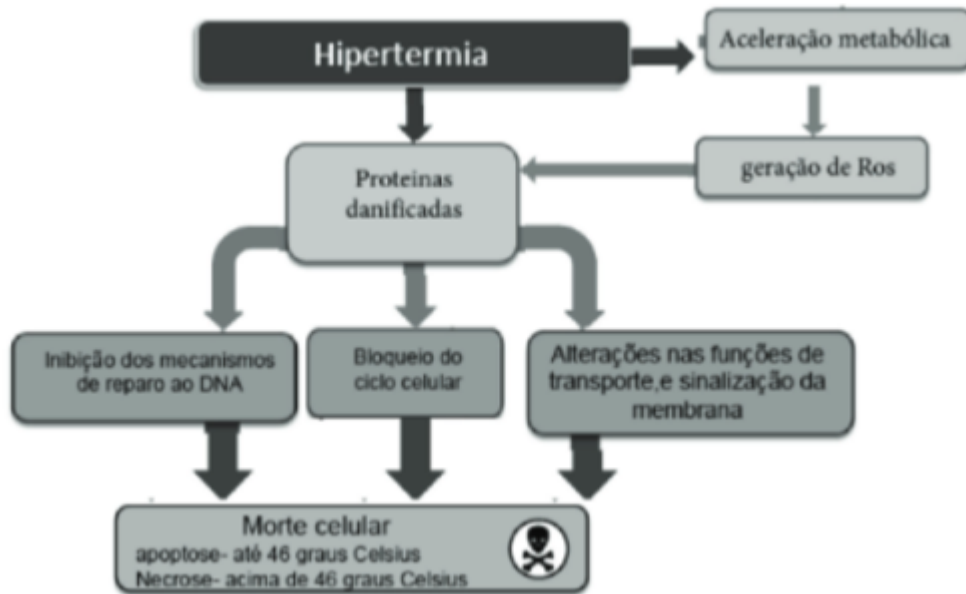


Figura 9: Esquematização dos efeitos celulares induzidos por hipertermia. Fonte: Adaptado de Bettaieb *et al.*, 2013).

O facto desta técnica não produzir resultados satisfatórios em tumores com diâmetro superior a 50 mm, constitui uma limitação. Para além disso, em situações em que a pálpebra se encontra profundamente afetada ou se verifica penetração conjuntival, a mesma não deve ser aplicada (Crier *et al.*, 1980).

A utilização da hipertermia por radiofrequência tem demonstrado resultados satisfatórios em bovinos, porém, é fundamental a combinação com outras opções terapêuticas (Fubini & Ducharme, 2017).

3.2.3 Agentes quimioterápicos

Foi instituída quimioterapia com Imiquimod a 5% a um felídeo com queratose actínica nasal. Esta corresponde a uma lesão pré-cancerígena do CCE, demonstrando resultados satisfatórios e evolução para a cura, sendo considerado um fármaco eficaz para a remissão de lesões cutâneas específicas (Buriti, 2019).

Para além deste fármaco, também a cisplatina demonstrou eficácia no tratamento quimioterápico intratumoral de um CCE num ovino da raça Santa Inês, com apenas quatro

aplicações, com intervalo de duas semanas, ao desenvolver uma resposta imune sistêmica induzida contra o tumor (Goldberg *et al.*, 2002; Anjos *et al.*, 2015).

Num estudo realizado com 144 animais com CCE, a taxa de cura utilizando este fármaco foi de 88%. Para além disso, a cisplatina apresenta maior eficácia relativamente à bleomicina, apresentando uma taxa de eficácia de 93% e 78%, respetivamente. No que se refere a tumores cutâneos e oculares na espécie equina, este agente quimioterápico está igualmente aconselhado (Theon *et al.*, 1993; Theon *et al.*, 1997; Theon *et al.*, 1999; Theon *et al.*, 2007).

Igualmente nos humanos, este fármaco anticancerígeno é eficaz no tratamento de tumores sólidos em humanos, porém, dada a sua elevada toxicidade, a utilização sistêmica é limitada. Devido ao facto CCE ser localmente invasivo, raramente metastizando por via sistêmica, é preferível a administração intratumoral da cisplatina. Deste modo, a concentração do fármaco é maximizada e os efeitos nefastos nos tecidos adjacentes, minimizados (Goldberg *et al.*, 2002).

Os efeitos deste fármaco são dependentes de dose e tempo, e a sua citotoxicidade é independente da taxa de crescimento do tumor. Assim, caso a utilização seja para uso tópico ou intratumoral, pode ser utilizada em meio aquoso, oleoso ou através de microesferas (Deurloo *et al.*, 1991; Hewes *et al.*, 2006).

É recomendável a utilização de quimioterapia com outras modalidades terapêuticas, uma vez que a sua aplicação isolada não apresenta resultados satisfatórios no tratamento do CCE. Para além disso, e com o objetivo de evitar a recidiva do tumor, a utilização de quimioterápicos pode ser utilizada antes ou após a cirurgia (Iwabe *et al.*, 2009).

Frequentemente, é dada preferência à quimioterapia intratumoral com cisplatina quando o objetivo é preservar as estruturas anatómicas do animal. Isto é, um animal reprodutor de alto valor zootécnico, em que a cirurgia de amputação iria comprometer o seu desempenho, principalmente se resultar em claudicações ou perda de condição corporal. Deste modo, a existência de lesão única, inexistência de metástases à avaliação radiográfica, ausência de sinais clínicos compatíveis com o acometimento de outros sistemas, bem como a neoplasia ser bem diferenciada microscopicamente, são fatores determinantes na escolha deste método (Scott, 1995).

Hoffman *et al.*, (1981), demonstraram que a imunoterapia, quando associada a outras modalidades terapêuticas, é eficaz no tratamento de lesões pré-cancerígenas ou COCE diferenciado de pequenas dimensões em bovinos da raça Hereford. Para o comprovar, os autores elaboraram um preparado contendo tecido neoplásico (COCE), papilomas cutâneos bovinos, pele fetal e córnea/conjuntiva normais e fenol-salino. De seguida, este foi submetido a um processo de liofilização durante 48 horas, obtendo-se um pó liofilizado contendo antigénios que irão provocar uma resposta imunitária por parte do hospedeiro. Com a administração de 200 mg de pó liofilizado, a resposta foi favorável, contudo, a regressão completa verificou-se aquando da utilização de 400 mg (Hoffman *et al.*, 1981).

3.2.4 Radioterapia

A radioterapia baseia-se na emissão de radiações ionizantes com o objetivo de combater as células malignas, impedindo-as de se multiplicarem por mitose e/ou determinando a apoptose celular, utilizando-se para o efeito implantes radioativos, como o Césio 137, Cobalto 60, Ouro ou Iridio 198 (Brasil, 2008).

Atualmente, a radioterapia divide-se em teleterapia e braquiterapia. Assim, a primeira consiste numa terapia a curta distância, em que a fonte emissora da radiação se encontra a cerca de 1 metro de distância do paciente, e são utilizados feixes de Raios X, radiação gama, eletrões de alta energia e neutrões, revelando-se uma boa alternativa terapêutica para o CCE em felinos. Por outro lado, na braquiterapia, as fontes de radiação são colocadas no interior de reservatórios metálicos e aplicadas a poucos centímetros dos tumores (Cunha *et al.*, 2004).

No que concerne à radiação utilizada, a radiação ionizante, nomeadamente a beta, tem demonstrado sucesso no tratamento de neoplasias de pequenas dimensões. Por outro lado, esta modalidade terapêutica é desaconselhada em neoplasias de maior dimensão, uma vez que a capacidade máxima de penetração da radiação é 0,5 a 1 cm (Kampen Van *et al.*, 1973).

A utilização de sementes de rádio implantadas (braquiterapia), constituiu um método alternativo igualmente eficaz, contudo, as leis da radiação limitam a sua aplicação prática (Fubini & Ducharme, 2017).

O facto de o CCE ser considerado um tumor radiosensível, permite que lesões muito pequenas, com uma profundidade inferior a 2 mm sejam tratadas com 7500 a 10000 radiações beta com um aplicador estrôncio. Desta forma, melhores resultados são conseguidos quando os tumores apresentam um diâmetro inferior a 25 mm. Contrariamente, em lesões de maior dimensão, as partículas beta não penetram profundamente e a sonda de estrôncio é ineficaz (Klein *et al.*, 1982; Fubini & Ducharme, 2017).

O elevado custo económico e a exigência de um técnico qualificado para a realização desta modalidade, constituem as principais limitações para a utilização desta técnica em ruminantes (Cunha *et al.*, 2004).

4. Profilaxia

O fornecimento de zonas sombrias, e consequentemente, a diminuição da exposição dos animais à radiação solar, são fatores que contribuem para uma redução da incidência de COCE. Para além disso, a observação constante e detalhada da manada favorece a deteção precoce de lesões em fase inicial, facto que contribui para um tratamento mais rápido e eficaz (Saleme *et al.*, 2015).

A seleção de animais com a região periocular pigmentada ou o cruzamento de animais já existentes no rebanho com raças pigmentadas, constitui igualmente uma preventiva ao desenvolvimento desta patologia (Costa *et al.*, 2019).

Sabe-se que a ocorrência de traumas oculares em associação com a exposição solar favorece o aparecimento do COCE, sendo por isso fundamental a realização de um correto manejo dos bovinos leiteiros (Almeida *et al.*, 2015).

5. Prognóstico

O prognóstico da neoplasia varia de bom a desfavorável, estando dependente do grau de acometimento e agressividade da neoplasia, bem como da ocorrência ou não de metastização (Ceylan *et al.*, 2012).

Os animais que apresentem lesões pequenas têm prognóstico favorável, contudo, neoplasias extensas, infiltrativas e pouco diferenciadas não apresentam boa resposta ao tratamento, geralmente recidivam e são associadas à formação de metástases, mesmo sendo bem diferenciados (Omara-Opyene *et al.*, 1985; Yeruham *et al.*, 1999; Goldshmidt & Hendrick, 2002).

PARTE III: RELATO DE CASOS

A seguir, são apresentados três casos clínicos sobre o Carcinoma Ocular de Células Escamosas (COCE), acompanhados durante o estágio. Os animais são provenientes de diferentes explorações, sendo dois casos relativos a bovinos de leite e um relativo a um bovino de carne. Em todos os casos, obteve-se o diagnóstico por inspeção visual do globo ocular associado aos fatores de risco.

3.1 Caso clínico 1

No dia 12 de fevereiro de 2021, foi atendido um bovino fêmea com 5 anos de idade, com aproximadamente 800 kg, raça Limousine, criado em regime extensivo, na Herdade Malhada de Meias, perto de Alcochete.

Na anamnese, a principal queixa reportada pelo proprietário foi um aumento de volume no olho esquerdo que cobria toda a extensão do globo ocular, progredindo diariamente, bem como a presença de uma massa de grandes dimensões que se projetava para fora da órbita.

Ao exame clínico de estado geral, o animal apresentava boa condição corporal e ausência de pigmentação na região ocular e periocular, não sendo detetadas alterações nos parâmetros fisiológicos. No exame oftalmológico, observou-se um nódulo exofítico, de aspeto irregular, rugoso, de coloração branco-avermelhada e de consistência firme na terceira pálpebra.

3.1.1 Sinais clínicos

- ⇒ Epífora
- ⇒ Blefarite
- ⇒ Blefaroespasmo
- ⇒ Fotofobia
- ⇒ Presença de massa exofítica, de aspeto verrucoso, irregular vermelho-esbranquiçado.



Figura 10: Lesão exofítica sugestiva de COCE em bovino de carne. Fonte: Autor.

3.1.2 Diagnósticos diferenciais

- ⇒ Papilomatose
- ⇒ Carcinoma de células basais
- ⇒ Adenoma sebáceo
- ⇒ Queratose actínica
- ⇒ Queratoacantoma
- ⇒ Calázio

3.1.3 Exames complementares de diagnóstico

O diagnóstico deste caso baseou-se apenas na inspeção visual do globo ocular. Com base no aspeto macroscópico do tumor, da sua localização e da exposição contínua do bovino aos raios solares, o diagnóstico de COCE foi levantado.

3.1.4. Tratamento

A modalidade terapêutica utilizada neste caso clínico foi a excisão cirúrgica da neoplasia. A cirurgia foi realizada imediatamente após a avaliação clínica, pois a massa não se encontrava infiltrada nas demais estruturas oculares.

A sedação do animal foi realizada utilizando Xilazina (Rompun 20 mg/ml) na dose total de 2 mL. Com o animal em estação, procedeu-se à sua contenção através da utilização de cordas, ficando o animal com a cara estendida lateralmente. Após a desinfecção do local com iodopovidona (Betadine), foi realizada a anestesia local do nervo auriculopalpebral com Lidocaína (LidoBel 20 mg/ml), utilizando-se cerca de 5 ml de anestésico.

A cirurgia iniciou-se com a delimitação do nódulo tumoral, sendo realizado o pinçamento da área delimitada. Antes da incisão, foi feita compressão com pinças hemostáticas durante alguns minutos. Posteriormente, uma incisão inicial com auxílio de uma tesoura cirúrgica foi realizada, seguindo-se da exérese total com o uso de uma lâmina de bisturi. Após a remoção das pinças, verificou-se sangramento, o qual foi controlado com a aplicação de

compressas no local. Neste caso, não se verificou sinais de complicações pós-cirúrgicas nem de ocorrência de recidiva.



Figura 11: A – Aspeto do olho durante a cirurgia; B – Pós-cirurgia. Fonte: Autor.

3.2 Caso clínico 2

No dia 18 de Maio de 2021, os médicos veterinários deslocaram-se à exploração leiteira Diamantino Jesus Lagoa, em Palmela, onde foi atendido um bovino fêmea de aptidão leiteira com 10 anos de idade, da raça Holstein-Frisia, de 580 kg, criado em regime semi-intensivo, com pigmentação negra peri-ocular, apresentando lacrimejamento intenso e congestão ocular, principalmente no olho direito. O proprietário detetou a presença dos sinais clínicos há cerca de uma semana.

Os parâmetros vitais encontravam-se dentro da normalidade, e aquando da realização do exame oftalmológico, constatou-se que a lesão observada era compatível com Carcinoma Ocular de Células Escamosas.

3.2.1 Sinais Clínicos

- ⇒ Epífora;
- ⇒ Blefarite;
- ⇒ Blefaroespasmo;
- ⇒ Fotofobia;
- ⇒ Descarga ocular mucopurulenta;
- ⇒ Conjuntivite crónica;
- ⇒ Escoriação peri-ocular.



Figura 12: Lesão de COCE com presença de lacrimejamento intenso.
Fonte: Autor.

3.2.2 Diagnósticos diferenciais

- ⇒ Papilomatose
- ⇒ Carcinoma de células basais
- ⇒ Adenoma sebáceo
- ⇒ Queratose actínica
- ⇒ Queratoacantoma
- ⇒ Calázio

3.2.3 Exames complementares de diagnóstico

O diagnóstico deste caso baseou-se na inspeção visual do globo ocular, sinais clínicos apresentados e avaliação dos fatores predisponentes.

3.2.4 Tratamento

O tratamento aplicado neste caso foi a excisão cirúrgica da massa tumoral, realizada imediatamente após o diagnóstico.

O animal foi contido com o auxílio de um arganel e cabresto, ficando a cabeça estendida lateralmente. A sedação foi realizada com Xilazina (Rompun 20 mg/ml) na dose total de 2 ml, seguida da anestesia local do nervo aurículo-palpebral com Lidocaína (LidoBel 20 mg/ml), utilizando-se cerca de 5 ml de anestésico. No dia da cirurgia foi ainda administrada uma injeção de Penicilina IM (20 ml) e Gentamicina (Gentayet 40 mg/ml) IM (30 ml).

A área cirúrgica foi lavada com água e sabão e posteriormente desinfetada com Betadine (iodopovidona). A cirurgia iniciou-se com a delimitação do nódulo tumoral, sendo realizado o pinçamento da área delimitada. Realizou-se o desbridamento dos tecidos, sempre com o dedo indicador do cirurgião entre o globo ocular e a tesoura, antes da incisão foi feita compressão com pinças hemostáticas durante alguns minutos. Posteriormente, uma incisão inicial com auxílio de uma tesoura cirúrgica foi realizada, seguindo-se da exérese total com o uso de uma lâmina de bisturi. Após a remoção das pinças, verificou-se sangramento, o qual foi controlado com a aplicação de compressas cirúrgicas.

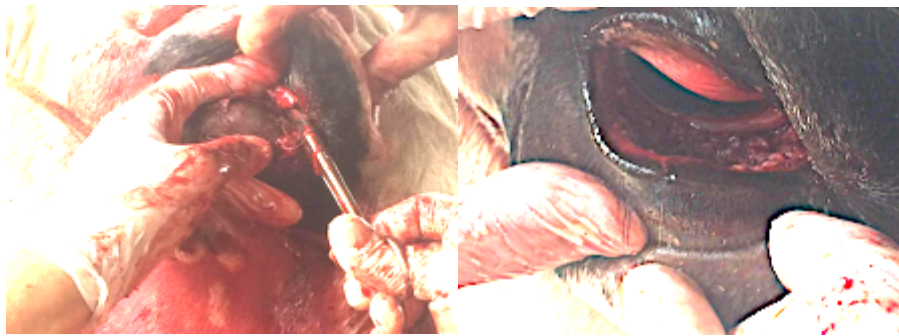


Figura 13: Exérese da massa tumoral e Pós-Cirurgia. Fonte: Autor.

Foi instituída terapia pós-operatória com antibiótico, Engemicina IM (60 ml). O acompanhamento pós-operatório do paciente foi realizado em duas visitas à exploração, dois e quatro dias após o procedimento cirúrgico. No dia seguinte à cirurgia verificou-se a ocorrência de uma complicação, queratite por contacto, com a principal queixa de total opacidade da córnea (Figura 13). Foi necessário a realização de uma injeção sub-conjuntival em dias alternados. Foi realizada a lavagem ocular com soro fisiológico e a injeção sub-conjuntival de um antibiótico e um córtico, Oxitetraciclina (5 ml) e Cortexonavet (2ml), respetivamente.

Dois dias depois, apresentava menos sensibilidade ocular. Voltou a repetir-se a administração de Oxitetraciclina, desta vez de aplicação tópica, e Cortexonavet subconjuntival.



Figura 14: Complicação pós-cirúrgica visualizando-se opacidade total da córnea. Fonte: Autor.

3.3. Caso clínico 3

Em Maio de 2021, foi atendido um bovino fêmea de aptidão leiteira em regime semi-intensivo, com 10 anos de idade, da raça Holstein-Frísia, com aproximadamente 500 kg, com pigmentação negra peri-ocular.

Segundo o produtor, o animal apresentava lesão tumoral na região ocular há cerca de um mês, aumentando significativamente de tamanho ao longo do tempo. O proprietário relatou também inquietação, incómodo e diminuição no desempenho produtivo.

Ao exame físico, o animal estava ativo, condição corporal 3/5, lesão na terceira pálpebra do olho direito, de aspeto tumoral, lobulada, granular, hiperémica, ulcerativa, friável e com pontos de sangramento, medindo aproximadamente três cm, ocupando quase a totalidade do globo ocular, acompanhada de lacrimejamento intenso e corrimento ocular purulento. À palpação da lesão, o animal demonstrou sensibilidade e verificou-se que a mesma se encontrava restrita à terceira pálpebra. Os restantes parâmetros vitais encontravam-se dentro da normalidade.

Com base no exame físico e dados epidemiológicos, a lesão foi sugestiva de carcinoma de células escamosas ocular, sendo recomendada como resolução clínica, a exérese cirúrgica da lesão.

3.3.1 Sinais Clínicos

- ⇒ Epífora
- ⇒ Blefarite
- ⇒ Opacidade da córnea
- ⇒ Fotofobia
- ⇒ Presença de massa de crescimento exofítico no olho direito



Figura 15: Lesão compatível com COCE, ocupando quase a totalidade do globo ocular.
Fonte: Autor.

3.3.2 Diagnósticos Diferenciais

- ⇒ Papilomatose
- ⇒ Carcinoma de células basais
- ⇒ Adenoma sebáceo
- ⇒ Queratose actínica
- ⇒ Queratoacantoma
- ⇒ Calázio

3.3.3 Exames complementares de diagnóstico

O diagnóstico deste caso baseou-se na inspeção visual do globo ocular, sinais clínicos apresentados e avaliação dos fatores predisponentes.

3.3.4 Tratamento

A excisão cirúrgica foi o método eleito para a resolução deste caso. Em primeiro lugar, realizou-se a contenção física do animal, com auxílio de cordas. De seguida, procedeu-se à anestesia do ramo palpebral do nervo auriculopalpebral com Anestésin R, uma solução injetável de cloridrato de lidocaína a 2%, utilizando-se cerca de 5 ml do anestésico local. Para além disso, o globo ocular foi submetido a uma anestesia tópica com Xylocaína gel 2% correspondente a

cloridrato de lidocaína. Inicialmente, colocou-se a pinça hemostática sob a massa a excisionar e procedeu-se ao corte da mesma. De seguida, a pinça hemostática foi colocada na 3ª pálpebra, procedendo-se à exteriorização e pinçagem da segunda porção e posterior corte. Por fim, pinçou-se a e procedeu-se ao corte da 3ª massa. Colocação de adrenalina tópica com seringa de 2 ml e aplicação de compressa.

Após a cirurgia, foi administrado antibiótico subconjuntival (Pendistrep 20 ml).

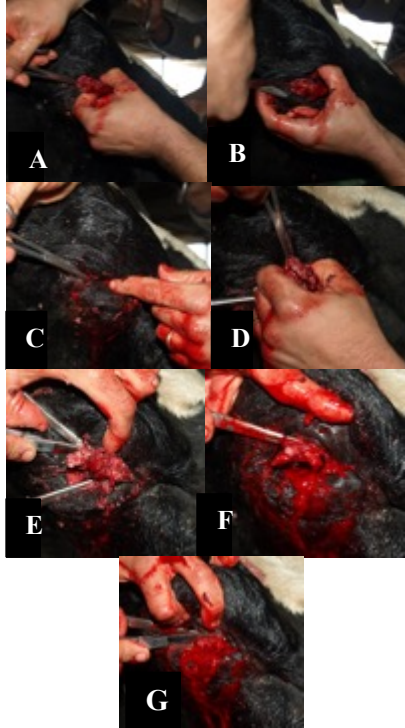


Figura 16: Etapas sequenciadas do procedimento cirúrgico para exérese de tumor de terceira pálpebra. (A) - Colocação da pinça hemostática sob a massa a excisionar; (B) - Corte da massa com a tesoura Metzembaum; (C) - Colocação da pinça hemostática na 3ª pálpebra; (D) - Exteriorização e pinçagem da 2ª porção da massa; (E) - Corte da 2ª porção da massa; (F) - Pinçagem da 3ª massa; (G) - Corte da 3ª massa. Fonte: Autor.



Figura 17: A - Pós-cirurgia; B - 4 dias pós-cirurgia; C - 6 dias pós-cirurgia; D - 10 dias pós-cirurgia. Fonte: Autor.

PARTE IV: DISCUSSÃO

Todos os casos relatados anteriormente, correspondem a bovinos mantidos num regime de exploração extensiva ou semi-intensiva. Em ambos os sistemas de criação, verifica-se a escassez de áreas sombrias e, conseqüentemente, os animais estão expostos às radiações ultravioletas durante longos períodos de tempo, favorecendo o aparecimento do COCE (Carvalho *et al.*, 2012; Santos & Alessi, 2016).

Somente animais do sexo feminino foram afetados, o que corrobora com Ramos *et al.*, (2007), defendendo que as fêmeas são mais suscetíveis ao desenvolvimento da patologia.

De notar que, a maioria dos casos observados correspondem a bovinos leiteiros da raça Holstein-Frísia. Este facto vai de encontro ao descrito na literatura, a qual dita que esta neoplasia apresenta maior incidência em raças europeias *Bos taurus*, como a Hereford, Simmental e Holstein-Frísia. Estas raças caracterizam-se pela elevada longevidade produtiva e maior permanência na manada, razão pela qual a incidência aumenta (Ramos *et al.*, 2007).

A adequação dos valores nutricionais aos elevados padrões de produtividade destes animais, contribui igualmente para a elevada incidência da neoplasia (Anderson, 1991).

Em todos os casos, a lesão foi identificada através de inspeção visual do globo ocular, não sendo complementado com a realização do exame histopatológico, o qual é considerado fundamental para a confirmação do diagnóstico. Relativamente ao caso clínico 3, a realização do teste de fluoresceína teria permitido a deteção de úlceras prévias antes da administração do anestésico tópico, tal como recomendado por Fubini & Ducharme (2017).

No procedimento cirúrgico de todos os casos, optou-se pela tranquilização do paciente, contenção com cordas e uso de anestesia apenas local. Segundo Buriti (2019), este constitui o melhor método para uma rápida recuperação anestésica e prevenção de lesões por compressão nos principais nervos motores, como o nervo radial e isquiático, evitando que o animal ficasse durante muito tempo em decúbito lateral. Tal facto vai de encontro à técnica anestésica do nervo auriculopalpebral defendida por Willian, (2003), defendendo que o animal se deve encontrar em estação e com a cabeça estendida lateralmente. Keller *et al.*, (2008), também são defensores desta opção, dizendo que um plano profundo de anestesia em bovinos pode provocar complicações como a ocorrência de miopatias, hipoventilação e hipotensão. Por outro lado, o

bloqueio anestésico realizado nos casos clínicos não vai de encontro ao descrito na literatura por Hildebrand *et al.*, (1989), como sendo a melhor opção. Estes autores referem que o bloqueio nervoso de Peterson promove a ocorrência de complicações como a hemorragia orbitária, penetração do globo ocular, lesão do nervo ótico e morte aguda após a injeção das meninges do nervo ótico, ou até mesmo a injeção acidental dos cornetos etmoidais durante a realização deste bloqueio, preferindo assim o bloqueio nervoso retrobulbar (Raffe *et al.*, 1986; Pearce *et al.*, 2003).

A modalidade terapêutica utilizada foi consistente com o descrito na literatura por Fubini & Ducharme, (2017), considerando que o tratamento cirúrgico é o método mais frequentemente utilizado em COCE. Esta técnica representa um baixo custo à exploração e a resolução clínica é rápida, fatores que a tornam eletiva, comparativamente às restantes modalidades terapêuticas. Para além disso, a técnica demonstrou sucesso na maioria dos casos, sem ocorrência de metastização ou recidiva.

De forma a garantir o sucesso do procedimento cirúrgico, assim como a prevenção de complicações pós-cirúrgicas, urge a aplicação de técnicas de assepsia, antes, durante e após a cirurgia. Todavia, como assinalado no Caso 3, isso não aconteceu, uma vez que o cirurgião não utilizou luvas.

De forma a garantir o sucesso do procedimento cirúrgico, bem como a prevenção de complicações no pós-operatório, urge a necessidade de uma preparação assética antes do procedimento. Para além disso, a utilização de uma técnica cirúrgica que inclua o manuseio adequado dos tecidos e o uso de luvas por parte do cirurgião é fundamental. Este último ponto não se verificou nos casos clínicos supracitados, facto que poderá ter contribuído para a ocorrência de infeção secundária no segundo caso clínico. Contudo, todos os animais apresentavam neoplasias bastante extensas e infiltrativas, sendo necessário o desbridamento agressivo das estruturas periorbitais (Welker, 1995).

Por fim, a observação mais atenta dos animais teria favorecido a deteção das lesões neoplásicas numa fase mais inicial, descartando também a elevada probabilidade de ocorrência de traumas oculares em animais de produção. A idade dos animais afetados oscila entre os cinco e os 10 anos, o que se enquadra no descrito pela literatura. Relativamente ao primeiro caso, o bovino apresentava ausência de pigmentação na região peri-ocular, enquadrando-se nos fatores predisponentes descritos na literatura.

A apresentação macroscópica do tumor, ao contrário dos sinais clínicos observados e a região anatómica afetada, não se enquadra no descrito pela bibliografia, uma vez que, a maioria apresenta manifestação proliferativa, ou seja, verifica-se um aumento de volume exofítico.

PARTE V: CONCLUSÃO

O Carcinoma Ocular de Células Escamosas (COCE) é a neoplasia ocular mais comum em bovinos leiteiros. O sistema de criação destes animais predispõe a exposição contínua aos raios solares, causando elevados prejuízos económicos. Por apresentar etiologia multifatorial, urge alertar os produtores para esta patologia e sinais clínicos, salientando o impacto negativo da mesma nos índices produtivos.

A existência de áreas sombrias disponíveis para o efetivo, assim como a seleção dos animais com pigmentação cutânea periocular e corneoscleral constituem medidas preventivas. Para além disso, a sensibilização dos produtores para um melhoramento no manejo é fundamental, o qual é conseguido através da prevenção de traumas oculares e da observação constante e atenciosa dos animais, permitindo a deteção precoce das lesões em estadio inicial.

Encontra-se descrito na literatura, conforme explicado acima, que o exame histopatológico da lesão é essencial para a confirmação do diagnóstico. Apesar de fundamental, este exame raramente é utilizado na prática clínica de animais de produção, uma vez que acarreta custos acrescidos à exploração. Assim, a maioria dos casos é diagnosticado através da inspeção visual do globo ocular.

A exérese cirúrgica é considerada a modalidade terapêutica de eleição, dada a sua praticidade, economicidade e rápida resolução clínica. De salientar que a eficácia do tratamento está dependente de vários fatores, entre os quais se destacam: a classificação histológica, a extensão da neoplasia, o prognóstico, bem como o valor zootécnico do animal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ali, M., Sadan, M., & Ibrahim, A. (2015). Ocular field surgery in ruminants. *International Journal of Veterinary Medicine: Research & Reports*, pp. 1-8.
2. Almeida, T., Silva S., Gomes D., Lima U., & Torres, M. (2015). Carcinoma epidermóide ocular em bovino com região periocular pigmentada - Relato de caso. *Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal*, 9 (2), pp. 266-272.
3. Anderberg, C., Li H., Fredriksson, L., Andrae, J., & Betsholtz, C. (2009). Paracrine signaling by platelet-derived growth factor-CC promotes tumor growth by recruitment of cancer-associated fibroblasts. *Cancer Research*, 69, pp. 369-378.
4. Anderson, D., Badzioch, M. (1991) Association between solar radiation and ocular squamous cell carcinoma in cattle. *American Journal of Veterinary Research*, v.52, pp.784-788.
5. Anderson, D., & Chambers, D. (1957). Genetic aspects of cancer eye in cattle. *Miscellaneous Publications of the Oklahoma Agricultural Experimental Station*, MP48, pp. 28-33.
6. Anderson, D.E. and Skinner, P.E. (1961) Studies on bovine ocular squamous cell carcinoma ("cancer eye"). 11. Effects of sunlight. *J. Anim. Sci.*, 20(1): pp. 474-477.
7. Anjos, C., Saut, J., Delfiol, D., Szabó, M., & Nogueira, G. (2015). Uso de cisplatina intralesional para o tratamento de carcinoma de células escamosas em ovino da raça Santa Inês – Relato de Caso. *Acta Veterinaria Brasília*, v.9, n.4, pp. 391-396.
8. Anson, M., Benfield, D., & Mcadaragh, J. (1982). Bovine herpesvirus-5 (DN599) antigens in cells derived from bovine ocular squamous cell carcinoma. *Can. J. Comp. Med.*, 46(3) pp. 334-337.
9. Barros, R., Rech, R., Viott A., & Barros C. (2006). Carcinoma de células escamosas no olho de bovino com invasão cerebral através dos nervos cranianos. *Ciência Rural* 36(5) pp. 1651-1654.
10. Batista, M., Silva, M., Pontes, N., Reis, M., Corteggio, A., Castro, R., Borzachiello, G., Balbino, V., & Freitas, A. (2013) Molecular epidemiology of bovine papillomatosis and the identification of a putative new virus type in Brazilian cattle. *Vet. J.*, 197(2) pp. 368-373.

11. Berwick, M., Pesta, K., Thomas, N. (2014). Solar ultraviolet exposure an mortality from skin tumors. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, v.810, pp.342-358. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-0437-2_19
12. Bettaieb, A., Wrzal, P., Averill-Bates, D., (2013) Hyperthermia: Cancer Treatment and Beyond. *Cancer Treatment - Conventional and Innovative Approaches*, p. 28.
13. Bocaneti, F., Altamura, G., Corteggio, A., Velescu, E., & Borzachiello, G. (2015) Expression of bcl-2 and p53 in bovine cutaneous fibropapillomas. *Infect. Agent. Cancer*, 10(1) p. 2.
14. Bourges, J. L., Hubschman, J. P., Burt, B., Culjat, M., & Schwartz, S. D. (2009). Robotic microsurgery: corneal transplantation. *British journal of ophthalmology*, 93(12), 1672-1675.
15. Buriti, I. (2019). *Carcinoma ocular de células escamosas em bovino* (Bachelor's thesis, Brasil).
16. Campos, S., Melo, T., Assaf, S., Araldi, R., Mazzuchelli-de-Souza, J., Sircili, M., Carvalho, R., Roperto, F., Beçak, W., & Stocco, R. (2013) Chromosome aberrations in cells infected with *Bovine papillomavirus*: Comparing cutaneous papilloma, esophagus papilloma, and urinary bladder lesion cells. *ISRN Oncol.*: 910849.
17. Carvalho, T. & Vala, H. (2005) Immunohistochemical Studies of Epithelial Cell Proliferation and p53 Mutation in Bovine Ocular Squamous Cell Carcinoma. *Vet. Pathol.*, 42, pp. 66–73.
18. Carvalho, F., Dantas, A., Riet-Correa, F., Miranda, E., Simões, S., & Azevedo, S., (2012). Fatores de risco associados à ocorrência de carcinoma de células escamosas em ruminantes e equinos no semiárido da Paraíba. *Pesq. Vet. Bras.* 32(9) pp. 881-886.
19. Carvalho, F., Dantas, A., Riet-Correa, F., Andrade, R., Nóbrega, P., Miranda, E., Simões, S., & Azevedo, S. (2014). Estudo retrospectivo das neoplasias em ruminantes e equídeos no semiárido do Nordeste Brasileiro. *Pesq. Vet. Bras.* 34(3) pp. 211-216.
20. Ceylan, C., Ozyildiz, Z., Yilmaz, R., & Biricik, H. (2012). Clinical and Histopathological Evaluation of Bovine Ocular and Periocular Neoplasms in 15 Cases in Sanliurfa Region, *Journal of the Faculty of Veterinary Medicine*, Kafkas University, v. 18, n. 3, pp. 469-474.
21. Chigerwe, M., Angelos, J. A., Gamsjäger, L., & Heller, M. (2017). Transpalpebral exenteration in cattle: a retrospective study of 115 cases. *Veterinary ophthalmology*, 20(5), pp. 435-440.

22. Ciriello, G., Miller, M. L., Aksoy, B. A., Senbabaoglu, Y., Schultz, N., & Sander, C. (2013). Emerging landscape of oncogenic signatures across human cancers. *Nature genetics*, 45(10), pp. 1127-1133.
23. Conceição, L., Ribeiro A., Piso, D., Laus, J. (2010) Considerations about ocular neoplasia of dogs and cats. **Ciência Rural**, v.40, n.10, pp. 2235-2242.
24. Cook, C.S., Peiffer Jr, R.L. & Landis, M.L. (2009). Clinical basic science. In R.L. Peiffer Jr & S.M. Petersen-Jones, *Small animal ophthalmology: a problem-oriented approach*. (4th ed.). (pp. 5, 8-9).
25. Cordy, D., (1978). Tumours of the nervous system and eye. In *Tumours in Domestic Animals* (ed. by J.E. Moulton), 2nd edn, pp. 443–53.
26. Costa, R., Schild, C., Caffarena, D., Giannitti, F., Banchemo, G., DelPino, L., & Riet-Correa, F. (2019). High frequency of cutaneous squamous cell carcinoma in Friesian Milchschaaf sheep in Uruguay, *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 39, n. 4, pp. 251-254.
27. Crier, R., Brewer, W., Paul, S., Theilen, G. (1980). Treatment of bovine and equine ocular squamous cell carcinoma by radiofrequency hyperthermia. *J Am Vet Med Assoc*;177: pp. 55-61.
28. Cunha O. (2004) *Manual de Oftalmologia Veterinária*. 2 ed. Palotina: Universidade Federal do Paraná, p.81.
29. Deurloo, M., Kop, W., Van Tellingen, O. & Bartelink, H. (1991) Intratumoural administration of cisplatin in slow-release devices: II Pharmacokinetics and intratumoural distribution. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, pp. 347-353.
30. Diesem, C. (2006). Órgãos dos sentidos do carnívoro e tegumento comum: órgão da visão. In R. Getty, Sisson/Grossman *Anatomia dos animais domésticos – Volume 2*. (5a edição). (pp. 1641-1642). Editora Guanabara Koogan S.A.
31. Dugan S., Curtis R., Roberts S., et al. (1991) Epidemiological study of ocular/adnexal squamous cell carcinoma in horses. *J Am Vet Med Assoc*;198:pp. 251–6.
32. Faccin, T., Cargnelutti, J., Rodrigues, F., Menezes, F., Piazer, J., Melo, S., Lautert, B., & Flores, E. (2018). Bovine upper alimentary squamous cell carcinoma associated with bracken fern poisoning: Clinical-pathological aspects and etiopathogenesis of 100 cases. *Plos One*, v. 13, n. 9.
33. Fernandes G. (2008). Neoplasias em ruminantes e equinos. *Doenças de ruminantes e equídeos*. 3ed. pp. 650-656.

34. Ferreira, F., & Truppel, J. (2009) *Oftalmologia Veterinária*. Universidade Federal do Paraná. p. 127.
35. Finlay, M., Yuan, Z., Morgan, I., Campo, M., & Nasir, L. (2012). Equine sarcoids: Bovine papillomavirus Type 1 transformed fibroblasts are sensitive to cisplatin and UVB induced apoptosis and show aberrant expression. *Vet. Res.*, 4(43), p. 81.
36. Frandson, R. Wilke W., Fails A. (2005) *Anatomia e Fisiologia dos Animais de Fazenda*. 6. ed. p. 454.
37. Fraunfelder, T., Harold, E., & Thomas, R. (1977). Cryosurgery for Ocular and Periocular Lesions. *The Journal of Dermatologic Surgery and Oncology* 3(4), pp. 422–27.
38. Fornazari, G., Kravetz, J., Kiupel, M., Sledge, D., Filho, I., Montiani-Ferreira, F. (2017) Ocular squamous cell carcinoma in holstein cows from the south of Brazil. *Vet. World*; 10 pp. 1413-1420.
39. Forrester, J., Dick, A., McMenamin, P., & Lee, W. (2021). *The eye*. Elsevier.
40. Fubini, S., & Ducharme, N. (2017). *Farm Animal Surgery*. Elsevier.
41. Gellat, N. (2003) *Manual de Oftalmologia Veterinária*. p. 594
42. Getty, R., Sisson, Guanabara K., & Grossman (1986) *Anatomia dos animais domésticos* (5a Ed., Vol.1).
43. Gloobe, H. (1989). *Anatomía aplicada del bovino*. Instituto Interamericano de Cooperación para la Agricultura, pp. 191-199.
44. Goldberg, E., Hadba, A., Almond, B., & Marotta, J. (2002). Intratumoral cancer chemotherapy and immunotherapy: opportunities for nonsystemic preoperative drug delivery. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 54(2), pp. 159-180.
45. Goldschmidt, M., & Hendrick, M., (2002). Tumors of the skin and soft tissues. *Tumors in domestic animals*. 4. ed. p.45-118.
46. Gombos, Z., Xu, X., Chu, C., Zhang, P., Acs, G. (2005). Peri-tumoral lymphatic vessel density and vascular endothelial growth factor C expression in early-stage squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Clinical Cancer Research*, 11, pp. 8364-8371.
47. Gonzalez Gonzalez, et al. (1986) Combined treatment with radiation and hyperthermia in metastatic malignant melanoma. *Radiother Oncol*, v. 6, pp. 105–113.
48. Gross, T., Ilhrke, P., Walder, E., & Affolter, V., McKeever, P., & Harvey, R. (2005). *Skin diseases of the dog and cat* (2. Ed), Blackwell Publishing, pp. 562-597.

49. Haratake, A., Uchida, Y., Mimura, K., Elias, P., Holleran, W. (1997) Intrinsically aged epidermis displays diminished UVB-induced alterations in barrier function associated with decreased proliferation. *J Invest Dermatol*; pp. 108-323.
50. Hauck, M., Oblak, M., Vail, D., Thamm, D., Liptak, J. (2020). Tumors of the Skin and Subcutaneous Tissues. *Small Animal Clinical Oncology*. 6^a Edição. Elsevier, pp. 352–366.
51. Hewes, C., Sullins, K. (2006). Use of cisplatin-containing biodegradable beads for treatment of cutaneous neoplasia in equidae: 59 cases (2000-2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 229(10): pp. 1617-1622.
52. Hildebrand, S., Holland, M., Copland, V., Daunt, D., Brock, N., (1989). Clinical use of the neuro-muscular blocking agents atracurium and pancuronium for equine anesthesia. *Journal of American Veterinary Medical Association*; 195 pp. 212-219.
53. Hildebrandt et al., (2002) The cellular and molecular basis of hyperthermia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*.
54. Hoffmann, D., Jennings, P., & Spradbrow, P. (1981). Immunotherapy of bovine ocular squamous cell carcinomas with phenol-saline extracts of allogeneic carcinomas. *Australian Veterinary Journal*, 57(4) pp. 159–162.
55. Hogan, M. J. (1971). Histology of the human eye. *An atlas and textbook*.
56. Iwabe, S., Ramírez-López, L., & Juárez-Sánchez, M. (2009). The use of piroxicam as an adjunctive treatment for squamous cell carcinoma in the third eyelid of a horse. *Veterinaria México*, 40(4), 389-395.
57. Jain, R., & Booth, M. (2003). What brings pericytes to tumor vessels. *Journal of Clinical Investigation*, 112, pp. 1134-1136.
58. Jones, M., (2019). Surgical eye procedures. *American Association of Bovine Practitioners Proceedings of the Annual Conference*, pp. 264-267.
59. Kainer, R., Stringer, J., Lueker, D., (1980). Hyperthermia for treatment of ocular squamous cell tumors in cattle. *J Am Vet Med Assoc*:176 pp. 356-360.
60. Kampen van, K., Crisp, W., Martin, J., & Ellsworth, H., (1973). The immunologic therapy of squamous cell carcinoma. *American Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 116, pp. 569–574.
61. Keller, D., Rönna, M., Gusmão, M., Torres, M., (2008). Casuística de carcinoma epidermoide cutâneo em bovinos do Campus Palotina da UFPR. *Ac Sci Vet*; 36 pp. 155-159.

62. Kersjes, A., & Nemeth, I. (1985). *Atlas of Large Animal Surgery*.
63. Kierszenbaum, A. & Tres, L. (2012). Sensory organs: vision and hearing. In A. Kierszenbaum & L. Tres, *Histology and cell biology: an introduction to pathology*. (3rd ed.). (pp. 261- 263). Elsevier Saunders.
64. Kim, I., & He, Y. (2014). Ultraviolet radiation-induced non-melanoma skin cancer: Regulation of DNA damage repair and inflammation. *Genes & diseases*, 1(2), pp. 188-198.
65. Klein, W., Ruitenberg, E., Steerenberg, P., Jong, W., (1982). Immunotherapy by intrale-sional injection of BCG walls or live BCG in bovine ocular squamous cell carcinoma: A preliminary report. *J Nat Cancer Inst* 3982:69 pp. 1101-3095.
66. Klopfleisch, R. (2016). *Veterinary Oncology* (pp. 1-37). Springer International Publishing Switzerland.
67. König, H., & Liebich, H. (2011). *Anatomia dos Animais Domésticos*, Texto e Atlas Colorido (4a Ed.,) Artmed, pp. 591-611.
68. Lakshmi, M., Veena, P., Kumar, R., & RaniPrameela, D. (2020). Clinical, pathological and immunohistochemical studies on bovine eye cancer. *The Pharma Innovation Journal*, 9, pp. 353-355.
69. Laus, J. (2009) *Oftalmologia clínica e cirúrgica em cães e gatos*; p. 248.
70. Leite, A., Oliveira, D., Baraldi-Artoni, S. (2013). Morfologia do sistema ocular dos animais domésticos. *Ars Vet.*:29(1) pp. 42-51.
71. Lemos, R., & Nakazato, L., Riet-Correa. (2007) Carcinoma de Base de Chifre. *Doenças de Ruminantes e Equinos*, v.1., 3 ed.
72. Macy, D., & Reeds, K. (2010). Veterinary cancer etiology. *Cancer management in small animal practice*, pp.20-24.
73. Maggs, D., Miller, P., & Ofri, R. (2017). *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophtalmology E-Book*. Elsevier Health Sciences.
74. Maiolino, P., De Vico, G., Restucci, B. (2000). Expression of vascular endothelial growth factor in basal cell tumors and in squamous cell carcinomas of canine skin. *Journal of Comparative Pathology*, 123, pp. 141-145.
75. Mancebo, S., & Wang, S., (2014). Skin cancer: role of ultraviolet radiation in carcinogenesis. *Reviews on environmental health*, 29(3), pp. 265-273.

76. Maninchedda, U., Nottrott, K., & Gangl, M. (2015). Enucleation in equids with and without the use of an orbital suture meshwork implant: a retrospective study of 37 cases. *Veterinary Record*, 177(14), 367-367.
77. Massone, F. (2003) *Anestesiologia Veterinária - Farmacologia e Técnicas*, 4ed. p.26.
78. McGavin, M., & Zachary, J., (2013). *Bases da Patologia em Veterinária*. Elsevier.
79. Meyers, S., & Read, W. (1990). Squamous cell carcinoma of the vulva in a cow. *Journal of American Veterinary Medical Association*, v. 196, pp.1644-1646.
80. Moore, C. (2006) Doenças do olho. *Medicina Interna de Grandes Animais*. 3 ed. Barueri, Cap.37, pp. 1149-1199.
81. Moreira Souto, M. et al. (2006) Neoplasias do trato alimentar superior de bovinos associadas ao consumo espontâneo de samambaia (pteridium aquilinum). *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 26, n.2, pp. 112-122.
82. Morrison, R., Yamaguchi, F., Bruner, J., Tang, M., McKeehan, W. (1994). Fibroblast growth factor receptor gene expression and immunoreactivity are elevated in human glioblastoma multiforme. *Cancer Research*, 54, pp. 2794-2799.
83. Moussai, D., Mitsui, H., Pettersen, J., Pierson, K., Shah, K. (2011). The human cutaneous squamous cell carcinoma microenvironment is characterized by increased lymphatic density and enhanced expression of macrophage-derived VEGF-C. *Journal of Investigative Dermatology*, 131, pp. 229-236.
84. Munday, J. (2014). Bovine and human *Papillomaviruses*: A comparative review. *Vet. Pathol.*, 51(6) pp. 1063-1075.
85. Munday, J., & Kiupel, M. (2010). Papillomavirus-associated cutaneous neoplasia in mammals. *Veterinary Pathology*, 47(2), pp. 254-264.
86. Nicholls, P., & Stanley, M., (1999). Canine papillomavirus-a century review. *J. Comp. Path.*, 120, pp. 219-233.
87. Ninck, S., Reisser, C., Dyckhoff, G., Helmke, B., Bauer, H. (2003). Expression profiles of angiogenic growth factors in squamous cell carcinomas of the head and neck. *International Journal of Cancer*, 106, pp. 34-44.
88. Oliveira, J. (1989). A Pastagem Permanente de S. Miguel – Açores: Estudo Fitosociológico, Fitoecológico e primeira abordagem do ponto de vista agronómico. Tese de Doutoramento. Universidade dos Açores, p. 378.
89. Omara-Opyene, A., Varma, S., Sayer, P. (1985). Cryosurgery of bovine squamous cell carcinoma of the vulva. *Veterinary Records*, v. 117, pp. 518- 520.

90. Oriá, A., Pinheiro, A., Almeida, D., Furtado, M. (2011). Microbiota normal bacteriana da conjuntiva ocular – Revisão de literatura. *Med Vet.*5(3) pp. 16-21.
91. Oscar, J., & Oscar, R. (2006). *Manual de Anestesia e Cirurgia de Bovinos*: 1ed. Tecmedd pp. 3-5.
92. Otter W. D. et al. (1995). Ocular squamous cell carcinoma in Simmental cattle in Zimbabwe. *American Journal of Veterinary Research*, v.56, p. 1440-1444.
93. Pagnini, U., Martino, L., Monatgnaro, S., Diodato, A., Longo, M., Pacelli, F., Pisanelli, G., & Iovane, G. (2006). Bovine herpesvirus Type 1 (BHV-1) up-regulates telomerase activity. *Vet. Microbiol.*, 113(3-4) pp. 231-236.
94. Pasquali, P., & Gutiérrez, M. (2015). Cryosurgery for Vascular Lesions. In *Cryosurgery* (pp. 143-156).
95. Pearce, J., & Moore, C. (2014). Food animal ophthalmology. *Essentials of Veterinary Ophthalmology*. 3rd ed, pp. 449-484.
96. Pearce, S., Kerr, C., Boure, L., (2003). Comparison of the retrobulbar and Peterson nerve block techniques via magnetic resonance imaging in bovine cadavers. *J Am Vet Med Assoc* 223 pp. 852-855.
97. Pennie W.& Campo M. (1992). Synergism between bovine papillomavirus type 4 and the flavonoid quercetin in the cell transformation *in vitro*. *Viol.* 190. pp. 861-865.
98. Perches, C., Brandão, C., Ranzani, J., Rocha, Noeme., Sereno, M., Fonzar, J. (2012). Matriz metaloproteinases na reparação corneal. Revisão de Literatura. *Veterinária e Zootecnia*. P. 480.
99. Pérez, P., & López, L. (2013). Artículo de revisión Fisiopatología del carcinoma epidermoide. *Dermatol Rev Mex.* 57, pp. 118–127.
100. Pinto, C., & Medeiros, F. (1996) Cattle neoplasias in S. Miguel– Açores. A retrospective study and actual situation. *Vet. Tec.* 6, pp. 30–37.
101. Pinto, C., & Medeiros, F. (2001) Cattle neoplasias in S. Miguel– Açores. Anatomohistopathological study. *Vet. Téc.* 11, pp. 44–48.
102. Plumlee, K. (1995). Photosensitization in Ruminants. *Veterinary Medicine*, 90 pp. 605-812.
103. Quevedo, D., Oliva, C., Tupaz, D., & Ruíz, A. (2019). Surgical treatment in the development stages of bovine ocular squamous cell carcinoma in the high tropic of Nariño department.

104. Rabelo, R. *et al.* (2015) Metástase múltipla de carcinoma de células escamosas ocular em bovino: dois casos. *Revista Brasileira de Ciência Veterinária*, v. 22, pp. 3-4.
105. Radostits, O. (2002). *Clínica Veterinária - Um tratado de doenças de bovinos, ovinos, suínos, caprinos e equinos*. 9. ed. p. 1737.
106. Raffae, M., Crimi, A., Ruff, J., (1986). Retrobulbar block in combination with general anesthesia for equine ophthalmic surgery. *Veterinary Surgery*, 15 pp. 139-141.
107. Ramos, A., Norte, D., Elias, F., Fernandes, C., (2007). Carcinoma de células escamosas em bovinos, ovinos e equinos: estudo de 50 casos no sul do Rio Grande do Sul. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, v. 44, pp. 5-13.
108. Ramos, A., Souza, A., Norte, D., Ferreira, J., & Fernandes C. (2006). Tumores em animais de produção: aspectos comparativos. *Ciência Rural* 38, pp. 148-154. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-84782008000100024>.
109. Reis, M., Slavier, M., Lorenzetti, M., Cruz, R., Guimarães, L., Pavarini, S., Driemeier, D., & Sonne, L., (2017). Neoplasmas bovinos diagnosticados no Setor de Patologia Veterinária da UFRGS, Porto Alegre (2005-2014). *Pesq. Vet. Bras.* 37(2): pp. 105-109, DOI: 10.1590/S0100-736X2017000200002
110. Ribeiro, M. (2014). Prevalência de carcinoma escamoso periocular em bovinos na região norte de Mato Grosso, VIII Encontro Nacional de Diagnóstico Veterinário – EndiVet. Disponível em: <https://www2.ufrb.edu.br/apa/component/phocadownload/category/9-neoplasias?download=143:7036>.
111. Rizzo, H. (2015). Tratamento clínico-cirúrgico de carcinoma de células escamosas vulvar em bovinos do Estado de Sergipe, *Scientia Plena*, v. 11, n. 4.
112. Rosa, F. (2012). Aspectos epidemiológicos, clinicopatológicos e imuno-histoquímicos de carcinomas de células escamosas vulvares em 33 vacas. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 32, n. 11, pp. 1127-1132.
113. Russel, W., Wynne, E., Loquvam, G. (1956). Studies on Bovine Ocular Squamous Carcinoma (“Cancer Eye”). I. Pathological Anatomy and Historical Review.
114. Saleme, J. (2015). Carcinoma de células escamosas vulvar em bovino: relato de caso. *Colloquium Agrariae*, v. 11, n.2, pp.54-59.
115. Samuelson, D.A. (2013). Ophthalmic anatomy. In K.N. Gelatt, B.C. Gilger & T.J. Kern, *Veterinary ophthalmology*. (5th ed.). (pp.39-40, 46-76). Oxford: Wiley-Blackwell.
116. Santos, R. & Alessi, A. (2016) Patologia Veterinária.

117. Scherrer, N., Lassaline-Utter, M., & McKenna, B.(2014). Characterization and outcome following excision of masses in the nictitating membranes of horses: 50 cases (1998–2012). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 245(7), pp. 812-815.
118. Schulz, K., & Anderson, D. (2010). Bovine enucleation: A retrospective study of 53 cases. *Can. Vet. J.*, 51(6) pp. 611-614.
119. Schulz, K. (2008). Field surgery of the eye and para-orbital tissues. *Vet Clin Food Animal*; 24 pp. 527-534.
120. Scott, P. (1995). Amputation of the ovine digit. In Practice, 17(2): pp. 80-82.
121. Simon, T. & Wayne, C. (1990). Técnica Cirúrgica em Animais de Grande Porte: 1oed. p. 9.
122. Slatter, D. (2005). Fundamento de Oftalmologia Veterinária. 3. Ed. P.686.
123. Smith, B., & O'Hara, P. (1978). Bovine Photosensitization in New Zealand. *N.Z. VET. J* 26 pp. 2-5.
124. Sözmen, M., Devrim, A., Sudağidan, M., Kabak, Y., Beytut, E., & Özba, B. (2019). Significance of angiogenic growth factors in bovine ocular squamous cell carcinoma. *Journal of comparative pathology*, 170, pp. 60-69.
125. Spadbrow, P. & Hoffmann, D. (1980) Bovine ocular squamous cell carcinoma. *Vet. Bull.*, 50: pp. 449-459.
126. Stainki, D. (2008). *Principios de Cirurgia Veterinária*.
127. Stades FC, Boevé MH, Neumann W, Wyman M. (1999) *Fundamentos de oftalmologia veterinária*. 1999. p.204.
128. Stedille, F. (2016). Casuística de Neoplasias Diagnosticadas em Bovinos do Oeste de Santa Catarina: Um Estudo Retrospectivo. Boletim de diagnóstico do laboratório de patologia veterinária: Instituto Federal Catarinense, 1o ed., pp. 71-81.
129. Taylor, S., Haldorson, G. (2013). A review of equine mucocutaneous squamous cell carcinoma. *Equine Vet. Educ*;25(7) pp. 374-378.
130. Taylor, R., & Hanks, M. (1969). Viral isolations from bovine eye tumours. *American Journal of Veterinary Research*, 30, pp. 1885–1886.
131. Teixeira, M. & Santos C. (2001). Anestesia Local e Regional em Bovinos; Suplemento Técnico Revista CFMV /DF pp. 28-35.
132. Tessele, B., & Barros, C. (2016). Tumores em bovinos encontrados em abatedouros frigoríficos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 36, pp.145-160.

133. Theon, A., Pascoe, J., Carlson, G., & Krag, D., (1993). Intratumoral chemotherapy with cisplatin in oily emulsion in horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 202(2) pp. 261-267.
134. Theon, A., Pascoe, J., Madigan, J., Carlson, G., & Metzger, L. (1997). Comparison of intratumoral administration of cisplatin versus bleomycin for treatment of periocular squamous cell carcinomas in horses. *American Journal of Veterinary Research*, 58(4) pp. 431-436.
135. Theon, A., Pascoe, J., Galuppo, L., Fisher, P., Griffey, S., & Madigan, J., (1999). Comparison of perioperative versus postoperative intratumoral administration of cisplatin for treatment of cutaneous sarcoids and squamous cell carcinomas in horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 215(11) pp. 1655-1660.
136. Theon, A., Wilson, W., Magdesian, K., Pusterla, N., Snyder, J., & Galuppo, L. (2007). Long-term outcome associated with intratumoral chemotherapy with cisplatin for cutaneous tumors in equidae: 573 cases (1995–2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 230(10) pp. 1506- 1513.
137. Thomas, R., & Fox, L. (2002). Tumors of the skin and subcutis. *Cancer in dogs and cats*. 2a ed. Jackson: TetonNewMedia, pp.469-488.
138. Tornesello, M., Perri, F., Buonaguro, L., Ionna, F., Buonaguro, F., & Caponigro, F. (2014). HPV-related oropharyngeal cancers: from pathogenesis to new therapeutic approaches. *Cancer letters*, 351(2), pp. 198-205.
139. Tsujita H., & Plummer C. (2010). Bovine ocular squamous cell carcinoma. *Vet. Clin. Food Animal.*; 26 pp. 511-529.
140. Turner, S. (2010) Oftalmologia em pequenos animais: Elsevier, p. 370.
141. Turner, A. & Mcilwraith, C. (1978) **Técnicas cirúrgicas em animais de grande porte**. Livraria Roca Ltda. v.1, p.305.
142. Valverde, A., Doherty, T. (2008). Anesthesia and analgesia in ruminants. *Anesthesia and analgesia in laboratory animals*. 2 nd ed. Elsevier; pp. 385-411.
143. Van Der Zee (2002). Heating the patient: A promising approach. *Annals of Oncology*.
144. Vogt, D., & Anderson, D. (1964). Studies on bovine ocular squamous cell carcinoma ('cancer eye'). Heritability of susceptibility. *Journal of Heredity*, 55, pp. 133–135.
145. Wang, J., Aldabagh, B., Yu, J., & Arron, S. (2014). Role of human papillomavirus in cutaneous squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70(4), pp. 621-629.

146. Wilcock, B.P. and Njaa, B. (2016) Special senses. In: Grant, M.M., Jubb, K.V.F., Kennedy, P.C., Palmer, N.'S., editors. *Pathology of Domestic Animals*. 6th ed. Elsevier, Saint Louis. p407-508.
147. William, W., & John., A. (2003). *Manual de Anestesia Veterinária*: 3oed. Roca. p.70.
148. Welker, B., (1995). Ocular Surgery. *Vet Clin North Am Food An Pract*; 11, pp. 149-157.
149. Yeruham, S., Perl, S., Orgad, U., Yakobson, B. (1999). Tumors of the vulva and vagina in cattle: A 10 - year survey. *Veterinary Journal*, v.158, pp.237-239
<http://dx.doi.org/10.1053/tvjl.1999.0390>.
150. Zagar T., *et al.* (2010) Hyperthermia combined with radiation therapy for superficial breast cancer and chest wall recurrence: a review of the randomised data. *International journal of hyperthermia:the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology*, North American Hyperthermia Group, v. 26, pp. 612–617.

APÊNDICES

Tabela 1: Distribuição, por espécie, das vacinas mais utilizadas, estirpes, via de administração e doses.

Bovinos	Ovinos	Caprinos	Coelhos
Rispoval 4 ® BVD (Vírus da diarreia bovina); IBR (vírus da rinotraqueíte infecciosa bovina); BRSV (vírus respiratório sincicial bovino) e PI3 (vírus da parainfluenza) (IM)	Bravoxin 10 ® (<i>C. perfringes</i> tipo A, B, C e D, <i>C. chauvoei</i> , <i>C. novyi</i> , <i>C. septicum</i> , <i>C. tetani</i> , <i>C. sordellii</i> e <i>C. haemolyticum</i>). (SC; 1 ml)	Agalactivax ® (<i>Mycoplasma agalactiae</i>) (SC; 2 ml)	Cunipravax RHD ® (Vírus da Doença Vírica Hemorrágica do coelho (RHDV) (SC; 0,5 ml)
Covexin 10 ® <i>C. perfringes</i> tipo A, B, C e D, <i>C. chauvoei</i> , <i>C. novyi</i> , <i>C. septicum</i> , <i>C. tetani</i> , <i>C. sordellii</i> e <i>C. haemolyticum</i> (SC; 2 ml)		Bravoxin 10 ® (SC; 1 ml)	Nobivac Myxo ® (Vírus vivo da mixomatose) (SC; 0,2 ml)
Nasym® BRSV (Pulverização nasal ou IM; 1 ml em cada narina)			

Fonte: Autor.

Tabela 5. Sistema digestivo

Diagnóstico/Sintoma	Bovino	Ovino	Caprino	Outras espécies	Fi	Fr (100%)
Caquexia	32	0	10	1	43	38%
Diarreia neonatal	3	1	0	0	4	3%
Diarreia	36	5	12	0	53	46%
Enterite	1	0	1	0	2	2%
Enterite hemorrágica	1	0	0	0	1	1%
Hérnia Umbilical	1	0	0	0	1	1%
Hipomotilidade ruminal	1	0	0	0	1	1%
Peritonite	2	0	0	0	2	2%
Timpanismo gasoso	1	1	2	0	4	3%
Timpanismo espumoso	0	2	1	0	3	3%
Total	78	9	26	1	114	100%

Legenda: Fi - Frequência absoluta; Fr - Frequência relativa. **Fonte:** Autora.

Tabela 6. Cirurgia

Cirurgia	Bovino	Ovino	Caprino	Outras espécies	Fi	Fr (%)
Cesariana	5	1	0	0	6	16%
DAE	21	0	0	0	21	58%
DAD	1	0	0	0	1	3%
Descorna	1	0	0	0	1	3%
Orquiectomia	0	0	3	2	5	14%
Torsão do abomaso	1	0	0	0	1	3%
Vaginoplastia	1	0	0	0	1	3%
Total	30	1	3	2	36	100%

Legenda: Fi - Frequência absoluta; Fr - Frequência relativa; DAE – Deslocamento do abomaso à esquerda; DAD – Deslocamento do Abomaso à Direita. **Fonte:** Autora.

