

**UFRRJ**  
**INSTITUTO DE VETERINÁRIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

**TESE**

**ASPECTOS CLÍNICOS EPIDEMIOLÓGICOS DAS NEOPLASIAS DA  
CAVIDADE ORAL DE CANINOS E AVALIAÇÃO DE DIFERENTES  
PROTOCOLOS NO TRATAMENTO DO MELANOMA ORAL**

**MICHEL ALVES DA SILVA**

**2018**



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO**  
**INSTITUTO DE VETERINÁRIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

**ASPECTOS CLÍNICOS EPIDEMIOLÓGICOS DAS NEOPLASIAS DA  
CAVIDADE ORAL DE CANINOS E AVALIAÇÃO DE DIFERENTES  
PROTOCOLOS NO TRATAMENTO DO MELANOMA ORAL**

**MICHEL ALVES DA SILVA**

*Sob a orientação do Professor*

**Julio Israel Fernandes**

Tese submetida como requisito parcial  
para obtenção do grau de **Doutor em  
Medicina Veterinária**, no Programa de  
Pós-Graduação em Medicina  
Veterinária, Área de concentração  
Ciências Clínicas

Seropédica, RJ

Março de 2018

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Biblioteca Central / Seção de Processamento Técnico

Ficha catalográfica elaborada  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

S586a Silva, Michel Alves da, 1978-  
Aspectos clínicos epidemiológicos das neoplasias da  
cavidade oral de caninos e avaliação de diferentes  
protocolos no tratamento do melanoma oral / Michel  
Alves da Silva. - 2018.  
111 f.

Orientador: Julio Israel Fernandes.  
Tese(Doutorado). -- Universidade Federal Rural do Rio  
de Janeiro, Programa de pós graduação em medicina  
veterinária, 2018.

1. Melanoma oral em cães. 2. Terapia multimodal.  
3. Prognóstico. 4. Neoplasias da cavidade oral. 5.  
Epidemiologia. I. Fernandes, Julio Israel, 1979-,  
orient. II Universidade Federal Rural do Rio de  
Janeiro. Programa de pós graduação em medicina  
veterinária III. Título.

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO**  
**INSTITUTO DE VETERINÁRIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

**MICHEL ALVES DA SILVA**

Tese submetida como o requisito parcial para a obtenção do grau de **Doutor em Medicina Veterinária**, no Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, área de Concentração em Ciências Clínicas

TESE APROVADA EM 23/03/2018

---

Júlio Israel Fernandes. Dr. UFRRJ  
(Orientador)

---

Lilian Cristina de Souza Oliveira Batista Cirne. Dra. FAA

---

Ary Elias Aboud Dutra. Dr. UCB

---

Marta Fernanda Albuquerque da Silva. Dra. UFRRJ

---

Jonimar Pereira Paiva. Dr. UFRRJ

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente agradeço a minha esposa Raquel Moreira Pires dos Santos Melo, pelo apoio e compreensão ao longo de todos esses anos de convivência, sem você não existiria este doutorado, obrigado por fazer de mim um homem melhor a cada dia.

Ao meu filho Miguel, o motivo maior de tudo que faço na minha vida e para quem procuro ser um pai melhor a todo momento, este doutorado começou quando você nasceu e desde então caminhamos juntos, até agora. O curso me rendeu muito aprendizado e um diploma, você, meu filho, me traz alegrias todos os dias da minha vida.

Ao meu amigo e orientador Professor Julio Israel Fernandes, pela confiança depositada em mim, pela paciência quanto ao cumprimento dos prazos, pelas conversas sobre casos clínicos do presente trabalho, daqueles referentes à rotina do hospital veterinário bem como do programa de residência em Medicina Veterinária.

A todos os funcionários do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, obrigado pela gentileza e companheirismo ao longo dos anos. Desde 2001 como aluno até 2016 como servidor e aluno de doutorado, tenho para com todos um carinho que os considero da minha família.

Agradeço especialmente a Médica Veterinária Dra. Simone Carvalho dos Santos Cunha, da Clínica Oncopet Veterinária, por compartilhar parte dos dados que tornaram possível a realização deste trabalho.

Agradeço a Professora Ana Paula Madureira da Universidade Federal de São João del Rei pelo auxílio com as análises estatísticas. Obrigado pela disponibilidade e conversas sobre os resultados deste trabalho.

Agradeço ao CNPQ pelo auxílio financeiro na aquisição da capela de segurança utilizada para manipulação de quimioterápicos.

## RESUMO

SILVA, Michel Alves. **Aspectos Clínicos Epidemiológicos Das Neoplasias Da Cavidade Oral De Caninos E Avaliação De Diferentes Protocolos No Tratamento Do Melanoma Oral**. 2018. 111f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária, Ciências Clínicas). Instituto de Veterinária, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2018.

Os objetivos deste estudo foram apresentar os aspectos epidemiológicos clínicos de cães tratados com neoplasias na cavidade bucal no setor de oncologia do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro entre os anos de 2011 e 2017 por meio de um estudo retrospectivo de todos os prontuários e avaliação multicêntrica de diversos tratamentos em que foram submetidos 63 cães com diagnóstico de melanoma na cavidade bucal entre 2012 e 2016, analisando as informações obtidas por idade, raça, sexo, tamanho do tumor, estadiamento do tumor, evolução clínica, estabelecer um protocolo terapêutico mais apropriado para o tratamento dessa neoplasia. As neoplasias que afetam a cavidade bucal dos cães são bastante heterogêneas. Aqueles que apresentam características de malignidade apresentam prognóstico desfavorável para a biologia do tumor e a dificuldade de estabelecer margem cirúrgica de segurança sem perda de função e / ou resultado estético aceitável pelos proprietários dos animais. Dados epidemiológicos são importantes para estabelecer um perfil da população afetada e estabelecer uma estratégia de tratamento precoce para cães que se enquadram na faixa de risco, buscando a cura ou proporcionando qualidade de vida quando o prognóstico é reservado. O melanoma na cavidade bucal é uma neoplasia extremamente agressiva, objeto de estudos em vários países, e ainda não estabeleceu protocolo de tratamento. O cão serve como modelo animal espontâneo desse neoplasma em humanos. Os dados epidemiológicos extraídos dos arquivos mostraram que dos 2832 casos de neoplasias tratadas no setor oncológico em um período de 7 anos (2011 a 2017), as neoplasias da cavidade bucal acometeram 176 animais (6,21%). Cães sem raça definida foram os mais afetados, a mediana de idade foi de 10 anos, o principal local acometido foi a maxila e o melanoma foi a neoplasia mais prevalente. No estudo multicêntrico de cães submetidos a diferentes terapias no tratamento do melanoma da cavidade bucal, observamos que durante a evolução da doença, os animais que apresentaram remissão completa apresentaram aumento da sobrevida em relação às demais evoluções clínicas. Animais que tinham margem cirúrgica livre sobreviveram mais tempo que aqueles que não obtiveram a margem livre da neoplasia. O presente estudo demonstrou que, no tratamento utilizado para combater o melanoma na cavidade bucal em cães, a quimioterapia com carboplatina, ao fazer parte do protocolo, aumentou a sobrevida dos pacientes quando comparados àqueles que não utilizavam o quimioterápico.

**Palavras-chave:** Melanoma oral, Cães, Terapia multimodal

## ABSTRACT

SILVA, Michel Alves. **Epidemiological Clinical Aspects of Canine Oral Cavity Neoplasms and Evaluation of Different Protocols in the Treatment of Oral Melanoma.** 2018. 111p. Thesis (Doctorate degree in Veterinary Medicine, Clinical Science). Veterinary Institute, Federal Rural University of Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2018.

The objectives of this study were to present the clinical epidemiological aspects of dogs treated with neoplasias in the oral cavity in the oncology sector of the Veterinary Hospital of the Federal Rural University of Rio de Janeiro between the years of 2011 and 2017 by means of a retrospective study of all medical records and a multicenter evaluation of several treatments in which 63 dogs diagnosed with melanoma in the oral cavity between 2012 and 2016 were submitted, analyzing the information obtained as age, race, sex, tumor size, tumor staging, clinical evolution, to establish a therapeutic protocol that is more appropriate for the treatment of this neoplasia. The neoplasias that affect the oral cavity of the dogs are quite heterogeneous. Those that have characteristics of malignancy have the unfavorable prognosis for tumor biology and the difficulty of establishing surgical margin of safety without loss of function and / or cosmetic result acceptable to the owners of the animals. Epidemiological data are important to establish a profile of the affected population and establish an early treatment strategy for dogs that fall within the risk range, seeking cure or providing quality of life when the prognosis is reserved. Melanoma in the oral cavity is an extremely aggressive neoplasm, object of studies in several countries, and has not yet established treatment protocol. The dog serves as the spontaneous animal model of this neoplasm in humans. The epidemiological data extracted from the archives showed that of the 2832 cases of neoplasms treated in the oncology sector in a period of 7 years (2011 to 2017), neoplasias of the oral cavity affected 176 animals (6.21%). Dogs with no defined breed were the most affected, mean age was 10 years, the main site affected was the maxilla and melanoma was the most prevalent neoplasia. In the multicentric study of dogs submitted to different therapies in the treatment of melanoma of the oral cavity, we observed that during the evolution of the disease, the animals that presented complete remission had an increase in survival compared to the other clinical evolutions. Animals that had a free surgical margin survived longer than those who did not obtain the free margin of the neoplasia. The present study demonstrated that in the treatment used to combat melanoma in the oral cavity in dogs, chemotherapy with carboplatin when being part of the protocol, increased the survival of the patients when compared with those who did not use the chemotherapeutic.

**Key words:** Oral melanoma, dogs, multimodal therapy

## LISTA DE TABELAS

	Pág.
<b>Tabela 1.</b> Frequências relativa e absoluta das raças dos cães com melanoma na cavidade oral.....	37
<b>Tabela 2.</b> Valores de mediana dos dias de sobrevivência para as diferentes raças.....	37
<b>Tabela 3.</b> Valores de mediana dos dias de sobrevida em machos e fêmeas.....	38
<b>Tabela 4.</b> Valores de mediana da sobrevida para os grupos correspondentes a idade.....	39
<b>Tabela 5.</b> Número de animais portadores de melanoma oral canino estadiados e distribuídos por grupo experimental.....	41
<b>Tabela 6.</b> Resultado do número de animais portadores de melanoma oral divididos nos diferentes grupos experimentais.....	42
<b>Tabela 7.</b> Número de animais do grupo experimental cirurgia divididos por estadiamento com seus respectivos dias de sobrevida.....	44
<b>Tabela 8.</b> Número de animais do grupo experimental cirurgia com quimioterapia divididos por estadiamento com seus respectivos dias de sobrevida.....	44
<b>Tabela 9.</b> Número de animais do grupo experimental Eletroquimioterapia divididos por estadiamento com seus respectivos dias de sobrevida.....	45
<b>Tabela 10.</b> Número de animais do grupo experimental cirurgia, quimioterapia e radioterapia divididos por estadiamento com seus respectivos dias de sobrevida.....	45
<b>Tabela 11.</b> Número de animais do grupo experimental radioterapia associada à quimioterapia divididos por estadiamento com seus respectivos dias de sobrevida.....	46
<b>Tabela 12.</b> Valores de mediana da sobrevida para os diferentes TNM.....	47
<b>Tabela 13.</b> Valores de mediana da sobrevida para melanomas melanóticos e amelanóticos.....	48
<b>Tabela 14.</b> Valores de mediana da sobrevida quanto à localização do melanoma na cavidade oral.....	50
<b>Tabela 15.</b> Valores de mediana da sobrevida para os diferentes tratamentos.....	52
<b>Tabela 16.</b> Valores de mediana da sobrevida para animais submetidos ou não à quimioterapia.....	55
<b>Tabela 17.</b> Valores de mediana da sobrevida para animais submetidos ou não à Radioterapia.....	56
<b>Tabela 18.</b> Valores de mediana da sobrevida para animais submetidos a diferentes protocolos radioterápicos.....	57
<b>Tabela 19.</b> Valores de mediana da sobrevida para animais submetidos à cirurgia ou não.....	59

<b>Tabela 20.</b> Valores de mediana da sobrevida para animais que obtiveram ou não margem cirúrgica.....	<b>60</b>
<b>Tabela 21.</b> Valores de mediana da sobrevida de acordo com a resposta ao tratamento.....	<b>61</b>

## LISTA DE FIGURAS

	Pág.
<b>Figura 1.</b> Número de animais atendidos entre os anos de 2011 e 2017 no Serviço de Oncologia de Animais de Companhia do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro portadores de neoplasias orais, mostrando ainda a frequência relativa dessas neoplasias.....	32
<b>Figura 2.</b> Número de animais diagnosticados com melanoma oral atendidos entre os anos de 2011 e 2017 no Serviço de Oncologia de Animais de Companhia do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, mostrando ainda a frequência relativa dessa neoplasia.....	33
<b>Figura 3.</b> Frequência relativa das raças de cães atendidos entre os anos de 2011 e 2017 no Serviço de Oncologia de Animais de Companhia do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro portadores de neoplasias orais.....	34
<b>Figura 4.</b> Frequência relativa de animais atendidos entre os anos de 2011 e 2017 no Serviço de Oncologia de Animais de Companhia do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro portadores de neoplasias orais divididos por sexo.....	35
<b>Figura 5.</b> Frequência relativa da diferentes localizações das neoplasias orais nos animais atendidos entre os anos de 2011 e 2017 no Serviço de Oncologia de Animais de Companhia do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.....	35
<b>Figura 6.</b> Frequência relativa com relação ao gênero dos animais atendidos entre os anos de 2011 e 2017 no Serviço de Oncologia de Animais de Companhia do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro portadores de melanoma oral.....	36
<b>Figura 7.</b> Frequências relativas dos animais atendidos no serviço de oncologia do hospital veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro quanto à localização do melanoma na cavidade oral.....	36
<b>Figura 8.</b> Resultados do teste não-paramétrico de Dunn avaliando o tempo de sobrevida para as diferentes raças.....	38
<b>Figura 9.</b> Resultados do teste não-paramétrico de Mann Whitney avaliando o tempo de sobrevida com relação ao sexo.....	39
<b>Figura 10.</b> Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier ilustrando a probabilidade de sobrevida de animais portadores de melanoma oral canino, de acordo com a faixa etária.....	40

<b>Figura 11.</b> Resultados do teste não-paramétrico do tempo de sobrevida para diferentes grupos de idades.....	<b>40</b>
<b>Figura 12.</b> Curva de Kaplan Meier ilustrando a probabilidade de sobrevida de animais portadores de melanoma oral canino, de acordo com o estágio em que o animal foi diagnosticado.....	<b>41</b>
<b>Figura 13.</b> Distribuição dos animais com melanoma oral por tipo de tratamento realizado e a resposta em dias de sobrevida.....	<b>43</b>
<b>Figura 14.</b> Teste de comparação múltipla de Dunn da taxa de sobrevivência para os diferentes estadiamentos.....	<b>48</b>
<b>Figura 15.</b> Resultados do teste não-paramétrico de Mann Withney do tempo de sobrevida para melanomas melanóticos e amelanóticos .....	<b>49</b>
<b>Figura 16.</b> Curva de Kaplan Meier ilustrando a probabilidade de sobrevida de animais portadores de melanoma oral canino, de acordo com a localização da neoplasia na cavidade oral.....	<b>50</b>
<b>Figura 17.</b> Teste de comparação múltipla de Dunn quanto à localização do melanoma na cavidade oral e sua correlação com a sobrevida .....	<b>51</b>
<b>Figura 18.</b> Teste de comparação múltipla de Dunn quanto ao tamanho do melanoma na cavidade oral .....	<b>52</b>
<b>Figura 19.</b> Curva de Kaplan Meier ilustrando a probabilidade de sobrevida de animais portadores de melanoma oral canino, de acordo com o tratamento realizado.....	<b>53</b>
<b>Figura 20.</b> Teste de comparação múltipla de Dunn para os diferentes tratamentos.....	<b>54</b>
<b>Figura 21.</b> Resultados do teste não-paramétrico de Mann-Withney do tempo de sobrevida dos animais submetidos ou não à quimioterapia .....	<b>56</b>
<b>Figura 22.</b> Resultados do teste não-paramétrico de Mann-Whitney do tempo de sobrevida dos animais submetidos ou não à radioterapia.....	<b>57</b>
<b>Figura 23.</b> Resultados do teste não-paramétrico do tempo de sobrevida submetidos a diferentes protocolos radioterápicos.....	<b>58</b>
<b>Figura 24.</b> Resultados do teste não-paramétrico de Mann Withney do tempo de sobrevida submetidos ou não à cirurgia.....	<b>59</b>
<b>Figura 25.</b> Resultados do teste não-paramétrico do tempo de sobrevida dos animais submetidos à cirurgia com margem ou sem margem de segurança.....	<b>60</b>
<b>Figura 26.</b> Teste não paramétrico de comparação múltipla de Dunn para os diferentes tipos de evolução da doença.....	<b>62</b>

## LISTA DE QUADROS

	Pág.
<b>Quadro 1.</b> Neoplasias benignas, malignas e lesões não neoplásicas da cavidade oral	02
<b>Quadro 2.</b> Principais neoplasias da cavidade oral e localizações anatômicas mais frequentes de acometimento.....	03
<b>Quadro 3.</b> Neoplasias da cavidade oral de origem odontogênica.....	04
<b>Quadro 4.</b> Estadiamento de tumores de cavidade oral em animais domésticos adaptado de Owen (1980).....	12
<b>Quadro 5.</b> Grupos experimentais para o tratamento do melanoma oral canino aos quais os animais foram submetidos.....	29

## SUMÁRIO

	<b>Pág.</b>
<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>01</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>02</b>
<b>2.1 Neoplasias da Cavidade Oral</b>	<b>02</b>
<b>2.2 Principais Neoplasias Orais Odontogênicas</b>	<b>05</b>
<b>2.2.1 Ameloblastoma</b>	<b>05</b>
<b>2.2.2 Fibroma odontogênico periférico</b>	<b>06</b>
<b>2.3 Principais Neoplasias Orais Não Odontogênicas</b>	<b>07</b>
<b>2.3.1 Carcinoma Espinocelular</b>	<b>07</b>
<b>2.3.2 Fibrossarcoma</b>	<b>08</b>
<b>2.3.3 Mastocitoma</b>	<b>09</b>
<b>2.3.4 Plasmocitoma</b>	<b>09</b>
<b>2.4 Melanoma na Cavidade Oral</b>	<b>10</b>
<b>2.4.1 Origem</b>	<b>10</b>
<b>2.4.2 Epidemiologia</b>	<b>10</b>
<b>2.4.3 Sinais clínicos</b>	<b>11</b>
<b>2.4.4 Diagnóstico</b>	<b>11</b>
<b>2.4.5 Estadiamento</b>	<b>11</b>
<b>2.4.6 Diagnósticos diferenciais</b>	<b>12</b>
<b>2.4.7 Cirurgia</b>	<b>13</b>
<b>2.4.8 Quimioterapia</b>	<b>21</b>
<b>2.4.9 Eletroquimioterapia</b>	<b>23</b>
<b>2.4.10 Radioterapia</b>	<b>24</b>
<b>2.4.11 Prognóstico</b>	<b>26</b>
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>28</b>
<b>3.1 Estudo Epidemiológico dos Animais com Neoplasias na Cavidade Oral da UFRRJ</b>	<b>28</b>
<b>3.2 Estudo Multicêntrico dos Animais com Melanoma na Cavidade Oral Submetidos à Diferentes Tratamentos</b>	<b>28</b>

<b>3.2.1 Seleção dos animais / critérios de inclusão</b>	<b>28</b>
<b>3.2.2 Delineamento experimental</b>	<b>28</b>
<b>3.2.3 Acompanhamento dos animais</b>	<b>30</b>
<b>3.2.4 Parâmetros avaliados</b>	<b>30</b>
<b>3.2.5 Análise de dados</b>	<b>30</b>
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>32</b>
<b>5 CONCLUSÕES</b>	<b>63</b>
<b>6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>64</b>
<b>7 APÊNDICES</b>	<b>90</b>

# 1 INTRODUÇÃO

O número de cães acometidos com câncer tem aumentado consideravelmente nos últimos anos. O melhor desenvolvimento dos cuidados médico veterinários contribuíram para a diminuição da mortalidade em decorrência de fatores nutricionais e infecciosos. Com o aumento da expectativa de vida, a presença de doenças associadas ao envelhecimento do organismo, como as neoplasias, tende a se tornar mais comum. A identificação precoce das neoplasias pelos proprietários e encaminhamento para o diagnóstico adequado, contribui para um tratamento mais eficiente, aumento a perspectiva de cura e/ou aumento da sobrevida com qualidade de vida.

Os estudos epidemiológicos geram informações que servem de base para a prevenção e tratamento adequado de diversas doenças, estabelecendo prioridades e protocolos adequados. A alta morbidade e mortalidade do câncer de boca nos cães confere grande importância e se configura como relevante, não só para o monitoramento, mas também para permitir a caracterização de populações de risco e otimizar parâmetros que visem a prevenção, proteção e assistência ao paciente, melhorando a expectativa e a qualidade de vida. Como animal de companhia, os cães estão entre as espécies mais propícias a fornecer informações referentes a fatores de risco ambientais servindo de sentinela ao homem e demais animais. Relatos epidemiológicos das neoplasias na cavidade oral de cães são escassos, no Brasil as informações são muito restritivas, necessitando de mais estudos para traçar um quadro mais abrangente.

Dentre os mais diversos tipos de câncer da cavidade oral, o melanoma é a principal neoplasia desta região e o cão serve de modelo biológico natural para o homem com relação ao melanoma oral. O prognóstico do melanoma que acomete a cavidade oral é sombrio, e apesar dos avanços do diagnóstico e da terapêutica, muitas informações que serviriam como ferramentas auxiliares não são tão precisas e necessitam de melhores investigações. A literatura nacional carece de trabalhos abordando o melanoma em cavidade oral com esta característica de coleta de informações múltiplas e a associação das mesmas com fins de prognóstico auxiliando o médico veterinário na tomada de decisões.

O tratamento recomendado é a excisão cirúrgica ampla com margem de segurança adequada, mas a consequência da cirurgia radical muitas vezes é a ocorrência de defeitos funcionais e estéticos que pode levar o proprietário a optar pela eutanásia, já que a remissão total desta neoplasia é improvável. Outros tratamentos podem ser utilizados de forma isolada, mas apresentam melhores resultados no uso associado com a remoção cirúrgica, dentre eles podemos citar a crioterapia, radioterapia, quimioterapia, eletroquimioterapia e a imunoterapia. A terapia multimodal é discutida como a que poderia ser mais eficaz para o controle do melanoma oral, a idéia estabelecida é de a união de efeitos sinérgicos levaro ao aumento da eficácia e diminuição dos efeitos colaterais, sendo a associação de terapias locais e sistêmicas com a maior possibilidade de alcançar os melhores prognósticos. Na medicina humana a terapia multimodal é considerada o estado da arte no tratamento do câncer.

O objetivo do trabalho foi realizar um estudo retrospectivo sobre a ocorrência das neoplasias em cavidade oral atendidas pelo Setor de Oncologia do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ) e através de um estudo multicêntrico comparar diferentes modalidades terapêuticas no tratamento do melanoma oral canino

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Neoplasias da Cavidade Oral

A cavidade oral é um local comum para uma grande variedade de proliferações benignas e malignas. É a quarta localização mais comum para o surgimento de neoformações correspondendo a 6% de todos os tumores no cão (LIPTAK et al., 2007).

Os tumores orais contam com uma enorme variedade de tipos histológicos (WHITE, 1985; LIPTAK et al., 2007;). Atualmente, é consensual a sua classificação em três categorias, de acordo com o seu comportamento biológico (Quadro 1), com o tipo de tecido embrionário que lhes dá origem, e com o fato de terem ou não origem em estruturas odontogênicas (WHITE, 1985; BELLOWS, 2004).

**Quadro 1. Neoplasias benignas, malignas e lesões não neoplásicas da cavidade oral**

<b>Tumores benignos e lesões não neoplásicas</b>		
Adenoma	Histiocitoma	Melanocitoma
Condroma	Linfangioma	Mioblastoma
Fibroma	Lipoma	Papiloma
Hemangioma	Osteoma	Hiperplasia de gengiva
<b>Tumores malignos</b>		
Adenocarcinoma	Hemangiossarcoma	Osteossarcoma
Angiofibrossarcoma	Leiomiossarcoma	Plasmocitoma
Carcinomas	Linfoma	Rabdomiossarcoma
Condrossarcoma	Mastocitoma	Sarcoma epitelióide
Fibrossarcoma	Melanoma	Schwannoma
Hemangiopericitoma	Neurofibrossarcoma	Tumor venéreo transmissível

Adaptado de Requincha (2010)

Os tumores benignos, em geral, têm crescimento lento e compressivo, possuem cápsula, e não promovem disseminação sistêmica (ou seja, não metastizam), em algumas situações apresentam-se pediculados e, potencialmente, são mais fáceis de remover (KW, 1976). Os tumores malignos são mais agressivos, dado que têm crescimento rápido, invadem os tecidos circundantes, podem apresentar-se ulcerados, hemorrágicos, infectados ou necróticos, têm consistência variável conforme os tecidos que o constituem podendo ir de friáveis a duros e quando invasivos desenvolvem linfadenopatia periférica (CATCHPOLE et al., 2003; GRIMES et al., 2017) e desenvolvem metástases (WHITE, 1985; THOLEN et al., 1989), podem invadir os seios nasais, o osso da maxila e da mandíbula, as cartilagens nasais e os tecidos moles da face (THEILEN et al., 1987; AMBRUST et al., 2012; SOBCZYŃSKA-RAK, POLKOWSKA & SILMANOWICZ, 2014).

Os locais mais frequentemente afetados por tumores da cavidade oral são: gengiva, língua, mucosa labial, mucosa oral, amígdalas, alvéolos dentários, palato mole e palato duro (Quadro 2) (WHITE, 1985; CAMARGO, CONCEIÇÃO, COSTA, 2008; GOMES et al., 2009; MENDONÇA, 2015).

**Quadro 2. Principais neoplasias da cavidade oral e localizações anatômicas mais frequentes de acometimento**

<b>Gengiva e arcada dentária</b>	Benignos	Ameloblastoma Carcinoma de células basais Epulídes Odontoma Melanocitoma Papiloma
	Malignos	Carcinoma espinocelular Fibrosarcoma Linfoma epiteliotrópico Melanoma Plasmocitoma Sarcomas
<b>Mandíbula e maxila</b>	Benigno	Osteoma
	Malignos	Fibrossarcoma Osteossarcoma
<b>Língua</b>	Malignos	Carcinoma espinocelular Linfoma Melanoma Rabdomiossarcoma
<b>Amígdalas</b>	Malignos	Carcinoma espinocelular Linfoma Melanoma
<b>Glândulas salivares</b>	Benigno	Adenomas
	Maligno	Carcinomas
<b>Vestíbulo oral e lábios</b>	Malignos	Carcinoma epidermóide Linfoma epiteliotrópico Mastocitoma Melanoma Plasmocitoma

Adaptado de Requincha (2010)

A via de disseminação das células neoplásicas pode ser linfática ou hematogéna, sendo os linfonodos e os pulmões os órgãos mais atingidos (MARRETTA, 2001; CATCHPOLE et al., 2003; GRIMES et al., 2017). A drenagem da cavidade oral faz-se através dos linfonodos submandibulares e a drenagem da cabeça através dos retrofaríngeos (MORRIS et al., 2002; GÜLBAHAR et al., 2016).

As neoplasias orais devem ser diferenciadas por possuírem ou não origem das estruturas dentíneas, sendo classificadas de duas formas. Os tumores não-odontogênicos surgem das estruturas da cavidade oral, exceto dos tecidos dentários, sendo, na sua maioria, malignos ( BELLOWS, 2004; GOMES et al., 2009). Os tumores odontogênicos são aqueles que têm origem em estruturas dentárias (Quadro 3) (REQUINCHA, 2010). O primeiro autor a descrever estes tumores pelo nome de odontoma foi Pierre-Paul Broca, em 1866 (GORLIN et al., 1960). Tradicionalmente, eram classificados quanto à presença ou ausência do fenômeno de indução, que é a interação entre os tecidos epiteliais e os tecidos mesenquimatosos durante a odontogênese (LIPTAK et al., 2007).

**Quadro 3 – Neoplasias da cavidade oral de origem odontogênica**

<b>Tumores benignos</b>	<b>Epitelial</b>	<b>Indutivos</b>	Fibroma ameloblástico
			Fibro-odontoma ameloblástico
			Odontoma
	<b>Não indutivos</b>		Ameloblastoma
			Tumor odontogênico produtor de amilóide
			Epúlide acantomatosa
	<b>Mesodérmico</b>		Epúlide fibromatosa e ossificante
			Cementoma
			Fibroma cementificado
<b>Cistos odontogênicos</b>		Cistos dentígeros	
		Cistos radiculares	
<b>Lesões similares a neoplasias</b>		Epúlide de células gigantes	
<b>Tumores malignos</b>	<b>Carcinomas odontogênicos</b>		Carcinoma primário intraósseo
	<b>Sarcomas odontogênicos</b>		Fibrodentinosarcoma ameloblástico
	<b>Carcinossarcomas odontogênicos</b>		

Adaptado de Requincha (2010)

A etiologia destes tumores, exceto a papilomatose viral, continua uma incógnita, ainda que seja conhecida a contribuição de alguns fatores predisponentes para o seu aparecimento (WHITE, 1985; CAMARGO, CONCEIÇÃO & COSTA, 2008).

Como fatores intrínsecos ao hospedeiro, temos a constituição genética do indivíduo (NAKAICHI et al., 2007; STELL et al., 2009), a idade, a raça, o sexo e alguns problemas concorrentes, tais como: déficit vitamínicos, anemia, distúrbios endócrinos e lesões pré-neoplásicas (THEILEN et al., 1987). No melanoma, devem ser tidas em conta, determinadas características morfológicas, como a pigmentação da pele (SMITH, 2005).

## **2.2 Principais neoplasias orais odontogênicas**

As neoplasias odontogênicas (NO) são originadas de tecidos embrionários relacionados ao desenvolvimento dos dentes e estruturas associadas (CHAMBERLAIN; LOMMER, 2012). São classificadas em epiteliais quando sua origem é ligada à epitélio odontogênico; em mesenquimais, quando o tecido odontogênico tem origem mesenquimal, podendo ou não apresentar uma combinação dos elementos celulares e minerais que compreendem a formação dentária; e em mista, a partir de células epiteliais e mesenquimais odontogênicas.

Histologicamente, as lesões neoplásicas odontogênicas podem mimetizar alguma fase do botão dentário em desenvolvimento, podendo ser encontrado tecido de origem dentínea ou da polpa, e conter elementos mineralizados do esmalte, dentina e cimento (EVERSOLE; TOMICH; CHERRICK, 1971; CHAMBERLAIN; LOMMER, 2012).

As NO são incomuns nos animais, à exceção do epulis fibromatoso ou ossificante (atualmente fibroma odontogênico periférico) e do epulis acantomatoso (atualmente ameloblastoma acantomatoso) nos cães (POULET; VALENTINE; SUMMERS, 1992). O comportamento clínico é variável, nas neofomações de caráter benigno há pouca invasão nos tecidos adjacentes, enquanto que as lesões com características malignas são invasivas e causam bastante dano tecidual localmente (VERSTRAETE, 2003).

Nesse trabalho, apenas as NO de maior frequência serão abordadas no levantamento.

### **2.2.1 Ameloblastoma**

O AMB é uma neoplasia epitelial, não indutiva, originada a partir de restos celulares do órgão dental (restos de Malessez), da lâmina dentária, das células de origem epitelial que revestem cistos odontogênicos ou, possivelmente, a partir das células epiteliais basais da mucosa oral (BOSTOCK, 1987; POULET; VALENTINE; SUMMERS, 1992; BASUKI; WILSON; DENNIS, 2013).

É considerada uma neoplasia de tecidos moles, visto que não há produção de esmalte ou dentina pelas células constituintes, e, das NO epiteliais, é a menos diferenciada (WALSH; DENHOLM; COOPER, 1987; VERSTRAETE, 2003). De maneira geral, o AMB ocorre nos locais de suporte dos dentes (GARDNER, 1996). Tem comportamento benigno, com crescimento lento e não sendo capaz de metastização (VERSTRAETE, 2003; WALSH; DENHOLM; COOPER, 1987; CHAMBERLAIN; LOMMER, 2012), apresenta uma variedade de subtipos, como o AMB acantomatoso e o central (CHAMBERLAIN; LOMMER, 2012).

O Ameloblastoma Acantomatoso Canino (AAC) já foi denominado de adamantinoma, epulis acantomatoso e ameloblastoma periférico (GARDNER; BAKER, 1993; CHAMBERLAIN; THOMAS; LOMMER, 2012). Sua origem ocorre a partir de restos de epitélio odontogênico localizado na gengiva (restos de Serres) nas áreas de suporte dos dentes, apresentam-se como massas gengivais exofíticas com superfície irregular e comportamento local agressivo e, frequentemente, invadem o osso subjacente e essa

característica infiltrativa o diferencia do ameloblastoma central (LIPTAK; WITHROW, 2012; AMORY et al., 2014).

Devido seu comportamento local agressivo e ao seu potencial de invasão óssea o tratamento cirúrgico com ressecção em bloco é o mais indicado, há a possibilidade de recorrência local em até 11% dos casos (CHAMBERLAIN; LOMMER, 2012; LIPTAK; WITHROW, 2012). A radioterapia é bastante eficaz em 90% dos casos, sendo uma opção de tratamento primária a ser considerada em locais onde essa terapia é disponível, contudo, ainda é citada uma taxa de recorrência local em 8 a 18% dos pacientes (LIPTAK; WITHROW, 2012; ROBINSON, 2012).

O prognóstico para o AAC é excelente para os animais submetidos à ressecção em bloco, com taxas de sobrevida de 72 a 100% após 1 ano, e taxa de 87% para cães submetidos à radioterapia (CHAMBERLAIN; LOMMER, 2012; LIPTAK; WITHROW, 2012).

O Ameloblastoma Central (AMC) é uma NO relativamente incomum nos cães (GARDNER, 1992; POULET; VALENTINE; SUMMERS, 1992). Apresenta-se como um aumento de volume grosseiro, de crescimento lento, deformando o osso adjacente, clinicamente a queixa geralmente é de maloclusão (CHAMBERLAIN; LOMMER, 2012) e em alguns casos os animais são assintomáticos por não sentirem dor (GARDNER, 1992). No exame radiográfico evidenciam-se lesões osteolíticas com margens escleróticas bem definidas, ou lesão cística uni ou multilocular ao redor das raízes dentárias. Na mandíbula apresenta um aparente adelgaçamento cortical (VERSTRAETE; LIGTHELMF; WEBERT, 1992; CHAMBERLAIN; LOMMER, 2012).

A mandibulectomia e a maxilectomia são o tratamento de escolha para o AMC, com 100% dos pacientes tratados com excisão cirúrgica radical, ficando livres da doença até 28 meses após a intervenção (DUBIELZIG; THRALL, 1982). Apresenta recidiva de 75% dos casos quando tratados com radioterapia (WALSH; DENHOLM; COOPER, 1987).

### **2.2.2 Fibroma odontogênico periférico**

O Fibroma odontogênico Periférico (FOP) é uma NO benigna de origem mesenquimal relativamente comum nos cães (POULET; VALENTINE; SUMMERS, 1992; VERSTRAETE; LIGTHELMF; WEBERT, 1992; GARDNER, 1996; CHAMBERLAIN; LOMMER, 2012; LIPTAK; WITHROW, 2012).

Previamente nomeado de epulis fibromatoso de origem periodontal, já sofreu várias reclassificações, sendo denominado como epulis fibromatoso ou ossificante, diante da presença de células ósseas ou material mineral, contudo, em 1985, essas distintas denominações foram consideradas como uma única entidade, uma vez que não há valor prognóstico em se distinguir tais lesões; (VERSTRAETE; LIGTHELMF; WEBERT, 1992; BASUKI; WILSON; DENNIS, 2013).

O FOP apresenta crescimento lento, e em geral, são massas firmes, cujo epitélio de recobrimento apresenta-se intacto e suas características radiográficas variam de acordo com a presença e a quantidade de material mineralizado (POULET; VALENTINE; SUMMERS, 1992; LIPTAK; WITHROW, 2012).

Yoshida et al. (1999) e Fiani et al. (2011) demonstraram que o FOP apresenta predileção pela porção rostral da maxila e pelo terceiro dente pré-molar. A faixa etária de ocorrência fica entre 8 a 9 anos, com predisposição pelo acometimento dos machos (LIPTAK; WITHROW, 2012). Segundo Fiani et al. (2011), os machos gonadectomizados, foram mais afetados, assim como a raça Golden retriever.

Em seu estudo, Bostock (1987) observou uma taxa de recorrência de 0 a 17,6% em FOP cuja ressecção foi marginal e Woodward (2002) observou, após ressecção em bloco, margens livres e cura local de um caso em que, anteriormente, houve recidiva após excisão marginal da neoplasia. A radioterapia mostra-se eficaz no tratamento do FOP, com 86% dos

animais apresentando período livre de doença (PLD) de 3 anos após a terapia (THÉON et al., 1997).

### **2.3 Principais neoplasias orais não odontogênicas**

As neoplasias orais não odontogênicas (NNO) são todas as transformações malignas oriundas a partir de células de tecidos que não são destinados ao desenvolvimento dos dentes e estruturas associadas, e nessa revisão iremos abordar apenas as NNO mais frequentes.

#### **2.3.1 Carcinoma Espinocelular**

O Carcinoma Espinocelular (CEC), também denominado como carcinoma de células escamosas, é uma neoplasia originada das células da camada espinhosa da epiderme e de tecidos queratinizados como partes da mucosa oral (GROSS et al., 2005; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008).

É a lesão neoplásica mais comum da cavidade oral de humanos e gatos, e o segundo câncer bucal mais frequente em cães, acometendo de 17 a 25% dos pacientes dessa espécie com neoformação oral (VOS; VAN DER GAAG, 1987; STOPIGLIA et al., 1992; GHIRELLI, 2008; FAN et al., 2011; LIPTAK; WITHROW, 2012; MCENTEE, 2012). Em alguns estudos, o CEC apresentou-se como o mais frequente câncer de boca nos cães, possivelmente relacionado à localização geográfica e características ambientais no momento do estudo (GUERRA et al., 1989; MCENTEE, 2012; TODOROFF; BRODEY, 1979).

O CEC acomete a gengiva, as tonsilas, a língua, a mucosa oral e o palato (TODOROFF; BRODEY, 1979; VOS; VAN DER GAAG, 1987; LIPTAK; WITHROW, 2012; MCENTEE, 2012). O CEC tonsilar é estudado separadamente, devido a diferenças na distribuição geográfica e comportamento biológico da lesão tonsilar das neoplasias da cavidade oral (TODOROFF; BRODEY, 1979; MAS et al., 2011).

A faixa etária dos cães acometidos pelo CEC oral não tonsilar varia de 8 a 10 anos de idade, os cães de grande porte parecem ser comumente mais acometidos e não há predileção sexual observada (TODOROFF; BRODEY, 1979; LIPTAK; WITHROW, 2012; MCENTEE, 2012). Dennis et al. (2006), ao analisarem os fatores de risco em lesões linguais, observaram que as fêmeas foram mais predispostas ao CEC lingual.

Raças como o Poodle, Labrador retriever e Samoyeda apresentaram maior frequência de CEC lingual no trabalho de Dennis et al. (2006) e, no trabalho de Vos, Gaag e Van Der (1987) as raças Pastor alemão e Poodle foram as mais frequentemente acometidas com 41,3 e 11,6% dos casos, respectivamente.

Os CEC se apresentam como massas avermelhadas, proliferativas, friáveis e vasculares com ou sem ulceração. A localização anatômica da lesão tem relação com a ocorrência de metástases, sendo que lesões na porção rostral apresentam baixa taxa metastática, que ocorrem tardiamente no curso da doença, se comparado a cães com formações na porção caudal, os quais apresentam elevada taxa de metástase, (MCENTEE, 2012; NEMEC et al., 2012). Segundo Liptak e Withrow (2012) e Nemeč et al. (2012), o CEC oral causa metástase a distância entre 20 e 36% dos casos e nodal em menos de 40% dos pacientes com formação não tonsilar, contudo, o CEC tonsilar apresenta altas taxas de metástase nodal acima de 73% dos pacientes.

O CEC apresenta comportamento local agressivo, podendo causar invasão óssea em 77,8% dos casos avaliados (TODOROFF; BRODEY, 1979). Dessa maneira, exames por imagem como radiografias e tomografia computadorizada auxiliam na determinação da extensão da doença e por consequência no melhor planejamento terapêutico (MCENTEE, 2012).

O controle da doença a longo prazo é obtido com a ressecção local agressiva da lesão, (LIPTAK; WITHROW, 2012; MCENTEE, 2012). Assim, após intervenção cirúrgica radical

do CEC oral, pacientes apresentaram um intervalo livre de doença (ILD) de 26 meses com sobrevivência de 1 ano entre 84 a 91% dos casos, e taxas de recorrência local variando de 5 a 8,3% e de metástase de 11 a 12,5% dos pacientes (KOSOVSKY et al., 1991; WHITE, 1991).

A radioterapia mostra-se eficaz no tratamento do CEC oral não tonsilar, podendo ocorrer recidiva local em 31 a 42% dos pacientes, com TMS de 16 a 36 meses e com 72% dos pacientes vivos após 1 ano da terapia (LIPTAK; WITHROW, 2012; MCENTEE, 2012).

Os cães com CEC gengival expressam a enzima cicloxigenase-2 (COX-2) sendo assim beneficiados pelo uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) como o piroxicam, com taxa de resposta global de 17,6% e doença estável por um tempo médio de 102 dias em 29,4% dos pacientes tratados exclusivamente com este medicamento (DE ALMEIDA et al., 2001; SCHMIDT et al., 2001; MOHAMMED et al., 2004).

Em geral, o prognóstico para cães com CEC oral, após a ressecção cirúrgica ou a irradiação do tumor é boa, particularmente para cães com lesão rostral, e em geral a causa de morte é pela progressão local da doença ou metástase à distância (EVANS; SHOFER, 1988; KOSOVSKY et al., 1991; LIPTAK; WITHROW, 2012).

### **2.3.2 Fibrossarcoma**

O Fibrossarcoma (FSA) é uma neoplasia maligna composta por células fusiformes ou fibroblastos (GARDNER et al., 2013). Os FSA orais caracterizam-se por uma proliferação de tecido conjuntivo fibroso, com celularidade moderada a baixa, que infiltra agressivamente o tecido normal adjacente (CIEKOT et al., 1994). Apresentam envolvimento ósseo em 60 a 72% das lesões (CIEKOT et al., 1994; LIPTAK; WITHROW, 2012).

O FSA é o terceiro câncer bucal mais frequente em cães variando de 7,5% a 25% (TODOROFF; BRODEY, 1979; VOS; VAN DER GAAG, 1987; GUERRA et al., 1989; STOPIGLIA et al., 1992; GHIRELLI, 2008; LIPTAK; WITHROW, 2012; MCENTEE, 2012).

Nos cães, o FSA oral tende a ocorrer em raças de grande porte, particularmente, o Golden e o Labrador retrievers (CIEKOT et al., 1994; LIPTAK; WITHROW, 2012). Afeta principalmente cães na faixa etária entre 7,3 a 8,6 anos de idade (LIPTAK; WITHROW, 2012; MCENTEE, 2012) e no trabalho de Todoroff & Brodey (1979) houve predileção para machos. Frazier et al. (2012) relataram que 55,1% das lesões estão situadas na mandíbula e 44,8% na maxila.

A resposta à cirurgia ampla é boa com recidivas em 31 a 60% dos casos (LIPTAK; WITHROW, 2012). O TMS para cães acometidos por FSA oral submetidos à cirurgia foi de 653 dias, com 71,9% dos animais livres da doença após 1 ano, e 50,3% sem recidiva após 2 anos da terapia (LIPTAK; WITHROW, 2012). Segundo Frazier et al. (2012), o TMS para cães da raça Golden Retriever e mestiços dela, com recidiva pós cirúrgica, foi de 282 dias sendo sugerido que esta raça é mais propensa a recidiva local.

A resposta à radioterapia é variável, tendo sido utilizada em caráter paliativo e curativo da doença (GARDNER et al., 2013), com recidiva local em 32% dos casos e TMS de 7 a 26 meses, com 76% dos pacientes vivos após 1 ano (LIPTAK; WITHROW, 2012; GARDNER et al., 2013).

Embora localmente agressivo, o FSA apresenta metástase à distância e nos linfonodos regionais em menos de 30% dos cães (LIPTAK; WITHROW, 2012). A causa da morte é devido à doença local, visto a imensa agressividade regional da doença (LIPTAK; WITHROW, 2012).

### 2.3.3 Mastocitoma

O MCT é a neoplasia cutânea mais comum do cão, entretanto na cavidade oral representa de 0,7 a 7% dos casos nesta região anatômica (DENNIS et al., 2006; BABA; CÂTOI, 2007; MCENTEE, 2012 ; CULP et al., 2013).

O MCT oral pode apresentar-se como uma extensão do MCT cutâneo, especialmente quando acometem os lábios (BABA; CÂTOI, 2007). Na cavidade oral possui a seguinte distribuição: lábios (27,3 a 66,7%), mucosa oral (22,2 a 35,7%), gengiva (22,2 a 28,6%), língua (2,9 a 28,6%), palato duro (11,1%) e o assoalho da cavidade oral (7,1%) (MCENTEE, 2012).

A faixa etária de ocorrência fica entre 3 a 10 anos e média de 7,7 anos de idade (HILLMAN et al., 2010; MCENTEE, 2012). Os cães SRD e raças como o Labrador retriever, Cocker spaniels, Dobermann Pinschers, Golden Retrievers, Poodles e Boxers foram comumente afetados (HILLMAN et al., 2010).

Hillman et al. (2010) relatam TMS de 52 meses quando tratado, seja por cirurgia, quimioterapia, radioterapia, injeção intralesional de corticoide ou a combinação dessas, com taxa de sobrevida de 68% após 1 ano, 54% após 2 anos e 54% após 3 anos. Entretanto quando os pacientes apresentavam os linfonodos metastáticos no momento do diagnóstico, tiveram TMS significativamente menor, de 14 meses, (HILLMAN et al., 2010). As principais causas de óbito foram a mastocitose com 48% e metástase a distância em 43% dos pacientes que morreram (HILLMAN et al., 2010).

### 2.3.4 Plasmocitoma

Os plasmocitomas são a multiplicação maligna monoclonal, ocasionalmente biclonal, dos plasmócitos situados externamente à medula óssea, e sem correlação com mieloma múltiplo (WRIGHT; ROGERS; MANSELL, 2008; VAIL, 2012).

Em cães, o PEM pode ocorrer na traqueia, esôfago, estômago, cólon, pele e a cavidade oral (WRIGHT; ROGERS; MANSELL, 2008). O PEM oral canino representa 5,2% de todas as neoplasias bucais e de 22 a 28% de todos os PEM que acometem a espécie canina (SMITHSON et al., 2012). Na cavidade oral estão situados principalmente na mandíbula (46%), língua (25%), maxila e palato duro (18,75%) e nos lábios (6,2%) (WRIGHT; ROGERS; MANSELL, 2008). Smithson et al. (2012) relataram que são mais frequentes na porção rostral da cavidade oral.

O PEM oral acometem cães com faixa etária de 8 a 10,7 anos, com média de 9,5 anos idade, não apresenta predileção sexual e as raças frequentemente acometidas são os Golden retrievers, Yorkshires e cães SRD (MORTON et al., 1986; WRIGHT; ROGERS; MANSELL, 2008; SMITHSON et al., 2012).

Os PEM orais são localmente agressivos, contudo pouco metastáticos e se comportam clinicamente como lesões benignas (SCHRENZEL; NAYDAN; MOORE, 1998; SMITHSON et al., 2012). Uma das possíveis causas do PEM oral nos cães seria decorrente da inflamação crônica causada pela doença periodontal em cães geneticamente predispostos, principalmente devido ao constante recrutamento de células B e estimulação de citocinas (SMITHSON et al., 2012).

O TMS é de 474 dias (37 a 2906 dias) com 66,7% dos pacientes vivos após 1 ano da intervenção cirúrgica e 50% após 2 anos da terapia cirúrgica em bloco. (SCHRENZEL; NAYDAN; MOORE, 1998; WRIGHT; ROGERS; MANSELL, 2008). O prognóstico é de bom a excelente sendo a excisão cirúrgica a terapia primária de escolha, proporcionando o controle da doença a longo prazo, com baixas taxas de recorrência local e metastática (CLARK et al., 1992; WRIGHT; ROGERS; MANSELL, 2008).

## **2.4 Melanoma Na Cavidade Oral**

### **2.4.1. Origem**

Desde a antiguidade, os tumores melanocíticos são conhecidos, sendo chamado por Celsius de “melas”, devido a sua cor negra (SILVA, 2013). Em 1806, Laennec introduziu o termo “melanose” para descrever a doença pigmentada de pele (LEVISON & PARRAT, 2005; SILVA, 2013). Carswell propôs, em 1837, o termo melanoma para tumores melanocíticos malignos (BABA & CATÔI, 2007).

As neoplasias melanocíticas são provenientes da proliferação dos melanócitos ou dos melanoblastos (KW, 1976). Os melanócitos são células dendríticas, originadas da crista neuroectodérmica, que migraram para as camadas mucosa, derme, epiderme e olhos durante a embriogênese (SMITH et al., 2002; SULAIMON & KITCHELL, 2003). Macroscopicamente, as neoplasias melanocíticas são caracterizadas por lesões escuras, nodulares ou em placas, medindo de 1 a 10 cm de diâmetro (SMITH et al., 2002; SULAIMON & KITCHELL, 2003; TEIXEIRA, 2011). Microscopicamente, há uma grande variação quanto aos subtipos celulares, sendo classificadas também por seu comportamento biológico, localização e presença de pigmentação (BERGMAN, 2007; PRZEŹDZIECKI, CZOPOWICZ & SAPIERZYŃSKI, 2015).

Esta neoplasia tem como características um citoplasma pálido e abundante, com quantidades variáveis de pigmento, núcleos grandes pleomórficos e nucléolos proeminentes sendo a sua principal função a síntese de melanina, pigmento que confere cor aos pelos, pele e cabelos e protege a pele contra os raios solares (TEIXEIRA et al., 2010). As formas benignas são classificadas como melanocitomas e as malignas como melanomas (ATHERTON et al., 2016). O melanoma pode apresentar um quadro histopatológico confuso se o tumor ou a secção de biópsia não contém melanina, e os melanomas amelanóticos representam um terço de todos os casos (MOULTON, 1990; ROLIM et al., 2012; PRZEŹDZIECKI, CZOPOWICZ & SAPIERZYŃSKI, 2015). Um diagnóstico histopatológico de sarcoma indiferenciado ou anaplásico ou até mesmo câncer epitelial deve ser visto com suspeita de possível reclassificação como melanoma (TUOHY et al., 2009).

### **2.4.2. Epidemiologia**

O melanoma é uma neoplasia relativamente comum nos cães, especialmente naqueles com a pele bastante pigmentada, representa 3% de todas as neoplasias e até 7% de todos os tumores malignos (STOPIGLIA et al., 1992; SMITH; GOLDSCHMIDT; MCMANUS, 2002; BERGMAN, 2007; REQUICHA, 2010; MENDONÇA, 2015). Os locais mais frequentemente afetados são a cavidade oral (56%), lábio (23%), pele (11%), dígito (8%), com outros sites, incluindo o olho, representando apenas 2% (TODOROFF; BRODEY, 1979; GOLDSCHMIDT & SHOFER, 1998; LEVISON & PARRAT, 2005; GHIRELLI, 2008; REQUICHA, 2010; CADIEU et al., 2014).

O melanoma tende a ocorrer nas raças Cocker Spaniel, Poodle Miniatura, Cão Pastor da Anatólia, Gordon Setter, Chow Chow, e Golden Retriever (VOS; VAN DER GAAG, 1987; RAMOS-VARA et al., 2000). O Chow Chow e Shar-pei supostamente apresentam risco aumentado para o MM lingual (DENNIS et al., 2006; MCENTEE, 2012). A predisposição masculina foi relatada (KUDNIG, et al., 2003), mas isso não é consistente (RAMOS-VARA et al., 2000; TEIXEIRA, 2011). A faixa etária dos animais com MM oral é de 10,5 a 12 anos de idade, com média de 11,4 anos (RAMOS-VARA et al., 2000; LIPTAK; WITHROW, 2012).

### **2.4.3. Sinais clínicos**

O principal sinal clínico observado é a presença de uma massa na boca pelo proprietário seguida pela apresentação de sialorréia, halitose, exoftalmia, edema na face, epistaxe, dispnéia, disfagia, perda de peso, dor ao abrir a boca e linfadenomegalia submandibular (RIBAS et al., 2015).

A perda de dente em animais com boa higiene oral é um sinal de investigação para lise óssea na mandíbula ou maxila (VAERSTRAETE, 2005) .

O cansaço pode ser sinal de anemia ou de metástase pulmonar precoce nos casos de neoformação oral pequena (PROULX et al., 2003).

### **2.4.4. Diagnóstico**

Quando da suspeita de neoplasia em cavidade oral, principalmente o melanoma, é imperativa a realização de radiografias torácicas até antes da realização da citologia (LIPTAK, WITHROW; 2013). Uma sedação/anestesia rápida é suficiente para o posicionamento adequado para obtenção das imagens radiográficas e permite a palpação cuidadosa além da citologia aspirativa por agulha fina sem causar transtornos maiores ao animal (ARZI, VERSTRAETE; 2010). O MM pode estar localizado em qualquer porção da cavidade oral, mas a gengiva é o local mais comum (MCENTEE, 2012). Segundo Ramos-Vara et al. (2000), os cães foram mais frequentemente acometidos na mucosa labial ou gengiva mandibular com 53% dos casos.

O MM oral é altamente maligno, com infiltração local, ocorrendo envolvimento ósseo em 57% das lesões. Radiografias do crânio devem ser realizadas no caso de suspeita de acometimento ósseo, apesar de que a presença de radiografias sem alterações não quer dizer ausência de invasão óssea (VAERSTRAETE, 2005), nestes casos a tomografia computadorizada fornece informação muito mais precisa, inclusive do acometimento dos seios nasais no caso do melanoma acometendo a maxila ou palato (LIPTAK & WITHROW, 2013).

A metástase para os linfonodos regionais em 30,3 a 74% dos casos e, frequentemente, para pulmões e outros órgãos em 14 a 92% dos doentes (RAMOS-VARA et al., 2000; WILLIAMS; PACKER, 2003; LIPTAK; WITHROW, 2012). Os linfonodos devem ser palpados buscando assimetria e linfadenomegalia. No estudo de William e Packer (2003) em cães acometidos por melanoma na cavidade oral ficou demonstrado que em 40% dos animais com linfonodos sem alterações à palpação, os mesmos encontravam-se acometidos e em 49% dos linfonodos com alterações de tamanho, os mesmos encontravam-se sem metástase.

### **2.4.5. Estadiamento**

Baseia-se na avaliação da invasão local, regional e à distância de uma neoplasia. A sua determinação é imprescindível para a seleção do protocolo terapêutico mais adequado, o estabelecimento do prognóstico, a avaliação da resposta terapêutica, e ainda para facilitar a troca de informação entre técnicos e especialistas (VERSTRAETE, 2005; DE AGUIAR et al., 2007; DERVISIS, 2008; COYLE, GARRET, 2009).

Encontra-se estabelecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) tanto para o Homem como para os animais, um sistema anatômico com critérios de estadiamento, designado por sistema “TNM” (“Tumor”, “Node”, “Metastasis”). Neste sistema o T de tumor inclui a dimensão, o grau de invasão e a ulceração da neoplasia, o N de linfonodo regional considera a invasão, o número e o tamanho dos linfonodos envolvidos, e o M de metástases caracteriza a sua presença ou ausência à distância (OWEN, 1980).

**Quadro 4. Estadiamento de tumores de cavidade oral em animais domésticos adaptado de Owen (1980).**

<b>Estágio</b>	<b>Tumor (T)</b>	<b>Linfonodo (N)</b>	<b>Metástase (M)</b>
I	T1	N0, N1a, N2a	M0
II	T2	N0, N1a, N2a	M0
	T3	N0, N1a, N2a	
III	Qualquer T	N1b	M0
	Qualquer T	N2b, N3	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

T0 - Sem evidência de tumor;

Tis – tumor *in situ*;

T1 - Tumor < 2 cm de diâmetro na sua maior dimensão; T1a – sem evidencia de invasão óssea; T1b – com evidência de invasão óssea;

T2 - Tumor 2-4 cm de diâmetro na sua maior dimensão; T2a – sem evidência de invasão óssea; T2b – com evidência de invasão óssea;

T3 - Tumor > 4 cm de diâmetro na sua maior dimensão; T3a – sem evidência de invasão óssea; T3b – com evidência de invasão óssea;

N0 - sem metástase em linfonodo regional;

N1 – linfonodo ipsilateral com mobilidade; N1a – sem evidência de metástase no linfonodo; N1b – evidência de metástase no linfonodo;

N2 – linfonodo contralateral com mobilidade; N2a – sem evidência de metástase no linfonodo; N2b - evidência de metástase no linfonodo;

N3 – linfonodo fixo;

M0 – sem metástase à distância;

M1 – com metástase à distância.

Em medicina veterinária estes critérios de avaliação são aplicados sobretudo a tumores sólidos (PATNAIK et al., 1984; KIUPEL et al., 1999; QUEIROGA, LOPES 2002; SCASE et al., 2006). A determinação do estadiamento envolve uma avaliação clínica detalhada, assim como uma avaliação imaginológica com recurso à radiologia, ultrassonografia, tomografia axial computadorizada e ressonância magnética (VERSTRAETE, 2005; DERVISIS, 2008; COYLE, GARRET, 2009).

#### **2.4.6. Diagnósticos diferenciais**

O Melanoma apresenta características histológicas diversas, podendo ser divididos em três diferentes padrões conforme o formato das células constituintes: 1. Células epitelióides, apresentando formato redondo a poligonal; 2. Células fusiformes, que se assemelham a fibroblastos; e 3. Células mistas, com ambos tipos celulares (BABA; CÂTOI, 2007).

O diagnóstico pode ser dificultado, se a neoformação não contiver melanina, sendo classificada como MM amelanico que representa um terço de todos os casos, pois assim, esse pode assemelhar-se a carcinomas, sarcomas, linfomas e tumores osteogênicos, e nesse caso, a confirmação imuno-histoquímica do diagnóstico de MM faz-se necessário para estabelecer um prognóstico e plano terapêutico (NAKHLEH et al., 1990; CHÉNIER; DORÉ, 1999; RAMOS-VARA et al., 2000). Os seguintes marcadores podem ser utilizados segundo Teixeira (2011):

- Vimentina: filamento encontrado em células mesenquimatosas, como melanomas e neoplasias não epiteliais. É um marcador altamente sensível, mas apresenta baixa especificidade, e tem sido útil na marcação de melanomas amelanicos quando associada a outros marcadores.
- Enolase neuro-específica (NSE): marcador de origem neural, importante na marcação de melanócitos, devido à origem neuro ectodérmica da mesma. Embora não seja um marcador específico têm auxiliado na diferenciação dos melanócitos e outros tumores.
- Proteína S-100: presente em lesões de melanócitos em humanos, e em grande variedade de células não melanocíticas de origem neuro ectodérmica, tais como células glia, neurônios e células de schwann.
- HMB45: anticorpo monoclonal que reage com neoplasias melanocíticas, possui especificidade e sensibilidade para melanomas.
- Melan-A: marcador altamente específico e sensível para o melanoma.

#### **2.4.7. Cirurgia**

A cirurgia tem um papel essencial no manejo do paciente oncológico, constituindo um dos pilares terapêuticos da maioria dos tumores. Encontra-se indicada para fins diagnósticos através de técnicas de biópsia excisionais ou incisionais, como tratamento curativo definitivo, adjuvante (citorredução) ou paliativo. Neste último caso tem como objetivo o controle da dor e/ou o melhora da qualidade de vida (SALISBURY, 2002).

As técnicas cirúrgicas usadas em oncologia oral variam de acordo com o tipo de tumor, a sua localização, dimensão e estadiamento. No doente oncológico é reconhecida que a abordagem cirúrgica inicial tem maior possibilidade de ser bem-sucedida do que abordagens posteriores (WITHROW & VAIL, 2013). Por esta razão, o manejo cirúrgico com intuito curativo deve ter margens de segurança bastante amplas.

No que concerne às neoplasias orais malignas, os diferentes autores recomendam a exérese em bloco com margens de segurança óssea, entre dois e três centímetros (SALISBURY, 2002; VERSTRAETE, 2005; LIPTAK; WITHROW, 2007), uma vez que mais de metade das neoplasias orais possuem envolvimento ósseo (TODOROFF, BRODEY, 1979; WHITE, 1992). Os tumores mandibulares permitem obter margens cirúrgicas mais amplas, quando comparados com os maxilares. Nas neoplasias localizadas na mandíbula, a localização rostral permite obter margens cirúrgicas mais amplas comparativamente aos de localização caudal (SALISBURY, 2002; LIPTAK; WITHROW, 2013).

Os principais locais de drenagem linfática das neoplasias da cavidade oral são os linfonodos retrofaríngeos e submandibulares (SAAR, GETTY, 1986), pelo que a exérese destes linfonodos pode ter objetivos curativos ou de estadiamento de acordo com o tipo histológico da neoplasia e comportamento biológico esperado (HERRING et al., 2002; OLIVEIRA et al., 2006).

Quando ocorrem modificações de textura ou de tamanho dos linfonodos, estes devem ser alvo de avaliação detalhada, com o fim de esclarecer se as alterações se devem a metastização, a hiperplasia ou a reatividade devido a outros fatores (DERVISIS, 2008).

A presença de metastização linfática regional, quando do diagnóstico inicial, é tida como um sinal de mau prognóstico (BATEMAN et al., 1994; THEON et al., 1997; DERSIS, 2008; COYLE; GARRET, 2009). Por esta razão, alguns autores defendem que a exérese em bloco das neoplasias orais deve incluir, para além da neoplasia primária, os ductos e os linfonodos (HERRING et al., 2002). Contudo, a remoção profilática de linfonodos ou de cadeias linfáticas que não apresentem alterações, é questionada por outros autores que defendem que os linfonodos regionais são os iniciadores da resposta imunológica local face à recidiva da neoplasia (WITHROW; VAIL, 2013).

No melanoma, a excisão cirúrgica como único tratamento está acompanhada de benefícios limitados (COYLE, GARRET 2009), uma vez que a maior parte dos animais morre de doença metastática num período compreendido entre os 7,5 e 9,9 meses (KOSOVSKY et al., 1991; WALLACE et al., 1992; WHITE 1992). A frequência de metástase para os linfonodos regionais é de 59 a 80% dos casos (OVERLEY, et al., 2001; KUDNIG, et al., 2003; WILLIAM, PACKER, 2003) e pulmões em 51 a 66% (KOSOVSKY et al., 1991; WHITE, 1992; THÉON et al., 1997; PROULX et al., 2003; LIPTAK, WITHROW, 2013). A recidiva ocorre sobretudo quando a localização da neoplasia não permite a obtenção de margens cirúrgicas limpas, mesmo quando a abordagem é muito agressiva. É o que acontece nos melanomas com localização maxilar, em que se registra uma taxa de recidiva local situada entre 21 e 48% (WALLACE et al., 1992; WHITE 1992).

A escolha do tratamento é determinada pelo estadiamento clínico e a natureza histopatológica do tumor (PENWICK & NUNAMAKER, 1987). A excisão cirúrgica permanece como o tratamento mais prático e frequentemente indicado (FOX et al., 1997). Se a excisão cirúrgica é impossível ou não é elegível pelo tutor, permanece a opção de radioterapia para os tumores radiosensíveis ou radiocurativos como o carcinoma de células escamosas (PROULX et al., 2003). Em alguns casos selecionados, o tratamento com radiação no período pré operatório pode ser utilizado dependendo do tamanho ou localização do tumor para atingir margens livres de tumor durante o procedimento cirúrgico (MURPHY et al., 2005).

Segundo Salisbury (2002), quando o tratamento cirúrgico é uma opção, deve-se ter um entendimento claro do objetivo do procedimento. A cirurgia quando realizada para proporcionar cura do paciente deve ser alcançada com uma excisão adequada, margens livres de tumor e ausência de doença metastática (RAMOS-VARA et al., 2000). Quando a extensão da neoplasia torna a cura impossível, a cirurgia paliativa deve ser realizada (OAKES et al, 1993). Bateman e colaboradores (1994) disseram que o objetivo da cirurgia paliativa não é curar o paciente, mas melhorar a qualidade de vida e, se for afortunado, alcançar o controle local.

A citorredução é um terceiro objetivo cirúrgico. Isso implica remover a maioria do tumor antes da aplicação de outras modalidades terapêuticas, como o tratamento por radiação (OGILVIE et al, 1995; MODIANO, et al., 1999).

As excisões cirúrgicas podem ser classificadas de acordo com a largura das margens cirúrgicas (KOSOVSKY et al., 1991; CIEKOT et al., 1994). Ao redor do tumor estão uma pseudocápsula e uma zona reativa; O primeiro é uma membrana macroscopicamente visível constituída por células normais e neoplásicas, enquanto a última consiste principalmente de células inflamatórias (COYLE, GARRET, 2009).

A excisão intracapsular envolve a remoção do tumor dentro da sua pseudocápsula ou a remoção fragmentada do tecido neoplásico (LIPTAK; WITHROW, 2013). A excisão

marginal envolve um plano de dissecação localizado na zona reativa ao redor do tumor e sua pseudocápsula. Este tipo de excisão é indicado para tipos de tumores benignos bem diferenciados (MACEWEN, 1990). A excisão marginal não está indicada para os tipos de tumores malignos que são conhecidos como infiltrativos (BLOT et al., 1996), e nem quando todo o tecido neoplásico pode ser removido pois quase sempre resulta em crescimento local do tumor (BATEMAN et al., 1994). Esses tipos tumorais exigem pelo menos uma grande excisão (MACEWEN, 1990). Isso envolve a remoção em bloco do tumor, pseudocápsula, zona reativa e uma ampla margem de tecido normal.

A largura macroscopicamente visível da margem cirúrgica para o carcinoma epidermóide oral em seres humanos tem sido amplamente estudada e geralmente é considerada de 10 mm (KUFLIK, 1994; BRENNAN et al., 1995; BLOT et al., 1996). A mesma orientação foi adotada na literatura veterinária, embora faltem estudos específicos (HARVEY, 1986). Para os tipos de tumores que são conhecidos por serem relativamente menos invasivos, pode ser utilizada uma margem mais estreita, enquanto que para os tipos de tumores que são conhecidos por serem altamente infiltrativos, como o fibrossarcoma, é indicada uma margem mais ampla (COYLE & GARRET, 2009).

Uma ressecção radical envolve a excisão do tumor em conjunto com seu compartimento de tecido de apoio (DERVISIS, 2008). Esta abordagem é apropriada e necessária para tumores malignos com infiltração considerável. Esta categoria inclui a maioria dos tipos de tumores malignos não odontogênicos, como carcinoma de células escamosas e fibrossarcoma, que envolvem uma parte importante da mandíbula (COYLE & GARRET, 2009).

Após a cirurgia de mandibulectomia ou maxilectomia, as margens do tecido excisado devem ser examinadas quanto à completude da excisão e à presença de células neoplásicas (CIEKOT et al., 1994). As bordas do material excisado podem ser identificadas por meio de suturas ou devem, de preferência, ser marcadas com diferentes corantes para permitir uma orientação precisa (RAMOS-VARA et al., 2000; RUIZ et al., 2005).

O exame histopatológico, além da classificação da neoplasia, permite a determinação do seu grau (CIEKOT et al., 1994). Este reflete a extensão da invasão dos tecidos circundantes e a resposta ao crescimento tumoral. A atribuição do grau baseia-se na diferenciação celular, índice mitótico, pleomorfismo, tamanho e número de nucléolos das células neoplásicas, presença de necrose e de reação inflamatória e ainda na presença de invasão vascular ou linfática (CIEKOT et al., 1994; DERVISIS, 2008). A determinação do grau tumoral reveste-se de grande relevância na seleção do protocolo terapêutico mais adequado, no estabelecimento do prognóstico e na avaliação da resposta ao tratamento (BRODEN et al., 2009).

A hemorragia é a principal complicação transoperatória (GORREL et al., 1993; LASCELLES et al., 2004; VAERSTRAETE, 2005) que ocorre tipicamente após a transecção inadvertida de uma das principais artérias (a artéria alveolar inferior durante uma mandibulectomia e infraorbital, esfenopalatina e maiores artérias palatinas durante uma maxilectomia) antes da ligação. Vaerstraete (2005) diz que toda tentativa deve ser feita para identificar e ligar as artérias antes da transecção. Um sangramento difuso excessivo também pode ocorrer após o trauma dos cornetos durante uma maxilectomia (LASCELLES et al., 2004).

A hemorragia é controlada por pressão, identificação e ligação de vasos sanguíneos, agentes hemostáticos absorvíveis ou o uso focal de eletrocoagulação (GORREL et al., 1993). O cirurgião e o anestesiologista devem estar adequadamente preparados para lidar com a perda de sangue extensiva. A ligadura de artéria carótida temporária bilateral pré-operatória ocasionalmente é indicada se prevê uma hemorragia grave (HARVEY, 1986). A hemorragia também pode ocorrer após a cirurgia se uma ligadura se desfaz ou se os agentes hemostáticos

se desalojam à medida que a pressão arterial aumenta (SALISBURY et al., 1985). É indicado um monitoramento cuidadoso da hemorragia durante as primeiras 12 horas após a cirurgia (FOX et al, 1997).

A deiscência da ferida do fechamento palatal após uma maxilectomia é uma complicação relativamente comum, com uma incidência relatada de 7% a 33% (WALLACE et al., 1992; LASCELLES et al., 2003), 80% dos quais ocorrem caudais aos dentes caninos (LASCELLES et al., 2004; KILPENSTEIJN et al., 1994; SALISBURY et al., 1985). Esta complicação pode ser evitada em grande parte usando a técnica correta (FELIZZOLA et al., 2002). Em particular, as abas vestibulares da mucosa e submucosa devem ser livres de tensão e cuidadosamente suturadas (KESSLER 2006). A eletrocoagulação deve ser usada de forma criteriosa. A deiscência da ferida pode ocorrer como resultado da recorrência do tumor (LIPTAK, WITHROW 2013).

O manejo da dor depende da magnitude do procedimento cirúrgico (COYLE & GARRET 2009). Um patch de fentanil aplicado 12 horas antes da cirurgia é rotineiramente indicado podendo ser suplementado com morfina ou oximorfona durante as primeiras 12 a 24 horas ou mais, se necessário (LIPTAK, WITHROW, 2013) .

A terapia com fluidos intravenosos continua até a ingestão oral normal. A água é oferecida após 12 horas e comida macia após 24 horas (VAERSTRAETE, 2005; KESSLER 2006). O suporte nutricional por meio de um tubo de alimentação enteral deve ser considerado se o animal não estiver comendo e bebendo adequadamente dentro de 3 dias, o que é incomum (KLEIN, 2003; VAERSTRAETE, 2005; KESSLER, 2006). Os alimentos macios devem ser oferecidos até que a ferida cirúrgica tenha cicatrizado e o animal tenha se adaptado funcionalmente à ausência de parte do maxilar. Alguma alimentação manual pode ser necessária nos primeiros dias (NORTHRUP et al., 2006). Os pacientes devem ser impedidos de mastigar palitos e brinquedos de mascar duro (UMPHLET et al., 1988).

Liptak & Withrow (2013) recomendam que as feridas devam ser avaliadas a cada 2 semanas após a cirurgia. O local cirúrgico deve ser avaliado para recorrência tumoral a cada 3 a 6 meses (KINZEL et al., 2003).

A mandibulectomia é a excisão em bloco de uma mandíbula, ou parte de uma ou ambas mandíbulas, com tumor oral (ARZI; VERSTRAETE, 2010). Ao realizar uma mandibulectomia, os tecidos moles e ossos são cortados em ambos os lados do tumor sem tocar o tumor (VAERSTRAETE, 2005). O defeito criado é fechado com tecidos moles, e nenhuma tentativa de reconstrução é geralmente realizada (SALISBURY et al., 1985; SALISBURY, 2002; ESPLIN, 2008).

Os procedimentos de mandibulectomia são classificados de acordo com a parte da mandíbula que é removida (LIPTAK; WITHROW, 2013). Uma excisão da borda dorsal é definida como uma excisão segmentar parcial que deixa a borda ventral da mandíbula intacta (FELIZZOLA et al., 2002).

Em uma mandibulectomia rostral unilateral, apenas a parte do osso que transporta os três incisivos, caninos e primeiro e segundo pré-molares é removida. Isso é indicado para um tumor pequeno que não atravessa a sínfise mandibular (SALISBURY et al., 1985).

A mandibulectomia rostral bilateral é a mais comumente realizada (PENWICK & NUNAMAKER, 1987). As partes rostrais de ambas as mandíbulas são removidas após uma osteotomia entre o segundo e o terceiro pré-molares. Se necessário, a osteotomia pode ser realizada tanto quanto caudalmente quanto entre os quarto pré-molares e os primeiros molares (UMPHLET et al., 1988).

Em uma mandibulectomia segmentar (FELIZZOLA et al., 2002), parte do corpo da mandíbula é excisada O termo hemimandibulectomia é frequentemente usado na literatura veterinária (LIPTAK; WITHROW, 2013) para denotar a excisão completa de uma das duas mandíbulas.

O termo mandibulectomia de uma e meia (ARZI; VERSTRAETE, 2010) é preferível ao invés de somente o termo mandibulectomia quando se referir à excisão de uma mandíbula inteira e metade da outra mandíbula. Em uma mandibulectomia caudal, o ramo da mandíbula, incluindo os processos condilares e coronóides, é removido (BERG, 1998; BROWN et al., 2002).

A mandibulectomia rostral unilateral inclui a remoção da parte de uma mandíbula que transporta os incisivos, caninos e os primeiro e segundo pré-molares no cão (PIRAS, 2016). Não é indicada uma osteotomia entre o dente canino e o primeiro pré-molar ou entre o primeiro e o segundo pré-molares porque isto transectaria o alvéolo e a raiz do dente canino (BARTTELBORT et al., 1987; BERG, 1998; ARZI; VERSTRAETE, 2010). Este procedimento raramente é indicado se aplicarmos a margem cirúrgica de 10 mm de forma consistente devido à proximidade da sínfise mandibular (GARDNER et al., 2015).

As incisões dos tecidos moles são determinadas pelas margens cirúrgicas. Ao transitar o frênulo labial inferior, os vasos sanguíneos mentais médios são ligados para minimizar a perda de sangue (BARTTELBORT et al., 1987). No aspecto lingual, é tomado cuidado para evitar o carúnculo sublingual (IHAN HREN; MILJAVEC, 2008) se a margem cirúrgica o permitir.

A sínfise é dividida usando um osteótomo fino ou serra oscilatória. Uma osteotomia interproximal no segundo e terceiro dentes pré-molares é de preferência realizada usando uma peça de mão de cirurgia oral (SOLTERO-RIVERA et al., 2015; SKINNER et al., 2016). Alternativamente, e mais comumente, é utilizada uma serra de osso oscilante ou alternativo, que é mais rápida (BRACKER; TROUT, 2000; BROWN et al., 2002). A artéria alveolar inferior, que é transectada durante a osteotomia, é recuperada e ligada, a mesma pode se retrair para o canal mandibular, assim um agente hemostático pode ser aplicado no canal mandibular (HOFFMAN et al., 2007).

Uma lamela vestibular-mucosa-submucosa labial limitada é criada pela dissecação do local da mandibulectomia em direção à margem dos lábios entre a submucosa e a pele. Isso impede largamente que a pele com pelos seja puxada para dentro da cavidade oral ao fechar o defeito (ARZI; VERSTRAETE, 2010; MATZ, 2015) A borda livre da aba é suturada na gengiva e anexada na sínfise em um padrão único interrompido (SKINNER et al., 2016).

Em uma mandibulectomia rostral bilateral, ambas as mandíbulas são amputadas entre o segundo e o terceiro pré-molares (ARZI; VERSTRAETE, 2010). É possível ir tão caudalmente quanto ao quarto pré-molar e primeiro molar e ainda tem função adequada e cosmética (GREEN & BOSTON, 2015; SOLTERO-RIVERA et al., 2015). No último caso, os ductos salivares sublinguais e mandibulares são ligados (SOLTERO-RIVERA et al., 2015). Skinner e colaboradores (2016) relatam uma variação ao diminuir a osteotomia na margem alveolar sendo as vezes ser necessário remover o terceiro pré-molar para atingir este. A margem ventral também pode ser arredondada.

O uso de implantes ortopédicos para estabilizar as mandíbulas restantes após uma mandibulectomia rostral bilateral foi descrito por Arzi e Verstraete (2010) e por Skinner e colaboradores (2016), embora seja geralmente aceito que isso é desnecessário e, portanto, raramente realizado (HOFFMAN et al., 2007; MATZ, 2015; SOLTERO-RIVERA et al., 2015).

Gardner e colaboradores (2015) relatam o uso de duas técnicas para a excisão da pele redundante (cheiloplastia) após uma mandibulectomia rostral bilateral, e a escolha pode ser ditada pela localização do tumor. Para tumores que ocorrem na linha média e que se estendem de forma física, uma única cunha de pele é excisada no aspecto facial, preferencialmente como parte da incisão planejada originalmente, mas também pode ser realizado após a osteotomia. Alternativamente, duas fatias de pele podem ser excisadas ao nível do frênulo labial inferior.

A excisão da pele deve ser conservadora para garantir que o encerramento sem tensão ainda seja possível (BARTTELBORT et al., 1987). É mais fácil avaliar a simetria e o resultado cosmético da excisão em cunha e do fechamento quando o paciente está em decúbito esternal em comparação com ao decúbito dorsal (HOFFMAN et al., 2007). Ao reposicionar o lábio no rosto é importante garantir que a margem dos lábios seja maior do que a margem alveolar e a mucosa oral entre as duas mandíbulas, criando uma barragem para ajudar a evitar de babar (ARZI; VERSTRAETE, 2010).

Uma mandibulectomia segmentar envolve uma ostectomia de espessura total de uma parte do corpo da cauda mandibular para o segundo pré-molar (ARZI; VERSTRAETE, 2010). Skinner e colaboradores (2016) indicam este procedimento para neoplasias relativamente pequenas em que se acredita não ter infiltrado rostralmente ou caudalmente no canal mandibular. Este procedimento resulta na desvitalização dos dentes no fragmento rostral restante da mandíbula, o que pode exigir tratamento endodôntico (LEWIS, 2013; PIRAS 2016). A maloclusão é comum após este tipo de mandibulectomia (LEWIS, 2013).

Uma mandibulectomia caudal envolve a excisão do ramo da mandíbula (incluindo os processos coronóides, condilares e angulares) com ou sem parte do aspecto caudal do corpo da mandíbula. É ocasionalmente indicado para tumores relativamente pequenos que se acredita que não se infiltraram no canal mandibular (ARZI; VERSTRAETE, 2010).

A abordagem padrão inclui uma incisão cutânea e osteotomia do arco zigomático (BROWN et al., 2002; MURRAY et al., 2010). Lewis (2013) relata que este procedimento também pode ser realizado através de uma abordagem intraoral, especialmente em pacientes pequenos. A osteotomia é realizada como descrito anteriormente, e o ramo é dissecado de forma semelhante a uma mandibulectomia total.

A mandibulectomia unilateral total é procedimento implica a remoção de uma mandíbula e os tecidos moles circundantes, conforme ditado pelas margens cirúrgicas. É indicado para tumores relativamente grandes e infiltrativos (ARZI; VERSTRAETE, 2010). Embora este procedimento possa ser realizado através de uma abordagem intraoral sozinho com o paciente no decúbito esternal (BARTTELBORT et al., 1987), especialmente em pacientes pequenos, geralmente é recomendado realizar o procedimento com o paciente em decúbito lateral e incisar a comissura para obter uma melhor exposição do ramo da mandíbula (HOFFMAN et al., 2007; IHAN HREN; MILJAVEC, 2008).

Após a incisão intra-oral, a dissecação é iniciada no aspecto rostral. A sínfise é dividida usando um osteótomo (MATZ, 2015). A dissecação do ramo é feita elevando subperiostamente os músculos da mastigação no aspecto lateral e medial, desde que as margens cirúrgicas predeterminadas permitam isso (GREEN; BOSTON, 2015). A elevação subperióstica é menos traumática e causa menor hemorragia do que a transição dos músculos (GARDNER et al., 2015). Deve-se identificar o forame mandibular e ligar os vasos sanguíneos alveolares inferiores antes da transecção (BARTTELBORT et al., 1987; LEWIS, 2013).

A articulação temporomandibular é localizada por palpação durante a manipulação da mandíbula, e o ligamento lateral e a face lateral da cápsula articular são incisados. À medida que a dissecação prossegue caudalmente no aspecto medial do processo condilar, é importante permanecer o mais próximo possível do osso para evitar a transição inadvertida da artéria maxilar ou um dos seus ramos principais, que se encontram em estreita proximidade (ARZI; VERSTRAETE, 2010). Uma vez que a articulação é desarticulada, o processo coronóide é liberado da ligação dorsal ao músculo temporal, o que é facilitado pela manipulação do osso (PIRAS, 2016). O fechamento intraoral é rotineiro.

Uma comissurorafia, que é o fechamento cirúrgico dos lábios mais extensamente, é comumente realizada neste estágio para evitar a protrusão da língua (BROWN et al., 2002; MURRAY et al., 2010; LEWIS, 2013). Uma excisão tangencial de espessura total das junções mucocutâneas dos lábios superior e inferior é realizada até o nível do primeiro ou segundo

pré-molar superior, seguido por um fechamento de três camadas. Esta linha de sutura pode estar sujeita a tensão extrínseca excessiva (ARZI; VERSTRAETE, 2010).

Uma variação neste procedimento é realizar uma osteotomia ao nível da borda rostral do músculo masseter, deixando assim a maior parte do ramo atrás (SKINNER et al., 2016). Isto é menos traumático do que uma mandibulectomia total e pode ser indicado para tumores que estão localizados relativamente rostralmente (PIRAS, 2016).

A mandibulectomia marginal é uma excisão de espessura parcial dos dois terços dorsais da mandíbula, deixando intacto o canal mandibular e seu conteúdo e o córtex ventral (ARZI & VERSTRAETE, 2010). Este procedimento tem a vantagem de manter a continuidade da mandíbula (LEWIS, 2013). É indicado para a excisão de tumores pequenos e minimamente invasivos na margem alveolar ou para a excisão marginal de lesões benignas, como um pequeno tumor odontogênico benigno (MUSCATELLO et al., 2010).

Após a incisão mucoperiosteal, os tecidos moles são subperiostealmente elevados do local de osteotomia planejado. Ao nível da gengiva anexada, a incisão nos tecidos moles deve ser mais estreita do que a incisão óssea para poder cobrir a tensão óssea livre com gengiva após a conclusão do procedimento (BRACKER; TROUT, 2000). A osteotomia é realizada em um espaço interdentário ou no ângulo da linha medial ou distal dos dentes incluídos no fragmento do osso a ser removido (GREEN; BOSTON, 2015). O corte das margens dos ossos pode ter que ser alisado usando uma goíva ou outro instrumento (BARTTELBORT et al., 1987). A gengiva anexa e a mucosa alveolar são suturadas sobre o defeito ósseo.

O termo maxilectomia refere-se à excisão em bloco de um tumor no maxilar superior, que pode envolver partes dos incisivos, palatinos, lacrimais, zigomáticos, frontais e vômicos, além da maxila propriamente dita (BARTTELBORT et al., 1987; ARZI; VERSTRAETE, 2010). Os princípios de uma maxilectomia são os mesmos que para uma mandibulectomia (LEWIS, 2013).

Durante uma maxilectomia, a cavidade nasal é invadida (SALISBURY et al., 1985). Este defeito é fechado usando abas de tecido mole, particularmente flaps de mucosa (SALISBURY et al., 1986), submucosa (WALLACE et al., 1992; KILPENSTEIJN et al., 1994) e do véstíbulo (UMPHLET et al., 1988; SALISBURY, 2002) com ou sem abas mucoperiosteais palatinas (O'BRIEN et al., 1996).

A remoção da maioria de um osso maxilar (geralmente combinado com a excisão de todas ou partes dos ossos incisivos e palatinos) pode ser denominada como maxilectomia parcial (SALISBURY et al., 1986) ou maxilectomia unilateral (ARZI & VERSTRAETE, 2010).

Podem ser realizados vários tipos de maxilectomia parcial. Na maxilectomia rostral unilateral, o único osso incisivo e a parte mais rostral do osso maxilar são removidos (SALISBURY et al., 1985; HARVEY, 1986).

Uma maxilectomia rostral bilateral pode ser combinada com uma planectomia nasal, que é a excisão dos tecidos moles e das cartilagens que compõem a parte facial do nariz (O'BRIEN et al., 1996, SALISBURY, 2002; LASCELLES et al., 2004; KESSLER, 2006).

Uma maxilectomia parcial envolvendo a parte média da maxila é conhecida como maxilectomia central e uma envolvendo a porção caudal é conhecida como maxilectomia caudal (SALISBURY, 2002).

Uma maxilectomia caudal pode ser combinada com uma orbitectomia, o que implica a remoção de porções de ossos que compõem a órbita, incluindo os ossos maxilar, palatino, zigomático, lacrimal e frontal (O'BRIEN et al., 1996).

O termo premaxilectomia é frequentemente usado na literatura veterinária para denotar uma excisão confinada ao osso incisivo (ARZI; VERSTRAETE, 2010). O termo premaxila não é aceito na nomenclatura anatômica veterinária, no entanto o termo incisivectomia é mais apropriado (LEWIS, 2013).

A incisivectomia raramente é indicada, dada a necessidade de margens cirúrgicas de 10 mm para a maioria dos tipos de tumores orais (HARVEY, 1986; SALISBURY, 2002). Após a incisão do tecido mole e exposição do osso, deve-se ter cuidado para não danificar os dentes caninos ao realizar uma osteotomia no ângulo da linha distal do terceiro incisivo (LEWIS, 2013). Uma peça de mão de cirurgia oral com uma osteotomia ou um osteótomo e malho finos podem ser usadas para este fim (KESSLER, 2006).

Deve-se antecipar sangramento dos ramos das principais artérias palatinas nas fissuras palatinas (UMPHLET et al., 1988). A cavidade nasal não é inserida neste procedimento, mas as cartilagens nasais ventrolaterais serão expostas.

O fechamento cirúrgico é conseguido por meio de uma aba de pedículo vestibular, criada fazendo duas incisões de liberação vertical dos cantos do defeito na mucosa alveolar e bucal (HARVEY, 1986, LASCELLES et al., 2004). O Flap é aumentado para incluir mucosas e submucosa, avançando sobre o defeito e suturadas na mucosa palatina (ARZI & VERSTRAETE, 2010).

A maxilectomia rostral unilateral implica na remoção do osso incisivo, geralmente incluindo os incisivos, caninos e primeiro e segundo pré-molares no cão e os incisivos e caninos no gato (ARZI & VERSTRAETE, 2010). Este procedimento ocasionalmente é indicado para pequenos tumores no aspecto bucal do dente canino (SALISBURY, 2002; MUSCATELLO et al., 2010; LEWIS, 2013).

A maxilectomia rostral bilateral é a mais comumente realizada (SALISBURY et al., 1985; HARVEY, 1986; O'BRIEN et al., 1996; LASCELLES et al., 2004). As incisões de tecidos moles são realizadas como ditadas pelas margens cirúrgicas e são projetadas para remover os incisivos, caninos e primeiro e segundo pré-molares no cão e os incisivos, caninos e segundo pré-molar no gato (ARZI, VERSTRAETE; 2010). Ao fazer a incisão palatal, o padrão de rugas pode ser seguido. A meio caminho entre a linha média e as margens alveolares, as principais artérias palatinas são encontradas e devem ser ligadas. Os tecidos moles são elevados a poucos milímetros do tumor no local de osteotomia planejado. A osteotomia deve ser feita para coincidir com a incisão nos tecidos moles (SALISBURY, 2002).

A osteotomia resulta na exposição da cavidade nasal. Deve-se tomar cuidado ao executar as incisões palatinas e laterais para não causar danos desnecessários aos cornetos (KILPENSTEIJN et al., 1994). A incisão óssea na maxila pode ser angulada do na linha distal do segundo pré-molar e posteriormente arredondada para deixar o osso nasal intacto sem transitar no alvéolo do dente canino (LEWIS, 2013), desde que seja mantida uma margem cirúrgica adequada. Isso preserva a aderência dorsal das cartilagens nasais e evita o declínio excessivo do nariz. (LASCELLES et al., 2003; 2004).

As maxilectomias rostrais unilateral ou bilateral são fechadas usando uma aba vestibular mucosa-submucosa (SALISBURY, 2002; ARZI; VERSTRAETE, 2010). No defeito da maxilectomia, a mucosa alveolar remanescente e principalmente a mucosa e a submucosa do lábio superior são dissecadas em direção à margem dos lábios usando tesoura Metzenbaum (WALLACE et al., 1992). É necessário obter um tecido suficiente para permitir o fechamento sem tensão (KILPENSTEIJN et al., 1994). O plano do tecido em que o flap labial é dissecado deve ser tal que a mucosa, a submucosa e algum tecido subcutâneo sejam incluídos para garantir uma aba de espessura suficiente (ARZI; VERSTRAETE, 2010). As incisões de liberação vertical podem ser usadas, mas geralmente não são necessárias (KESSLER, 2006).

Após uma maxilectomia rostral unilateral, a aba vestibular é movida sobre o defeito e suturada na mucosa palatina em um fechamento de camada única ou de dupla camada (SALISBURY, 2002).

Na maxilectomia rostral bilateral, os tecidos são movidos de ambos os lados, resultando em um fechamento em forma de T (ARZI; VERSTRAETE, 2010). A sutura de fechamento será realizada em dois planos. A camada profunda pode consistir em suturas de interrupção única entre as camadas mais profundas da mucosa palatina e o flap vestibular, com os nós no lado nasal (LASCELLES et al., 2004; KESSLER, 2006). Alternativamente, a camada profunda pode consistir em suturas simples interrompidas colocadas através de furos perfurados através do palato duro ósseo (LASCELLES et al., 2003).

A anatomia cirúrgica referente à maxilectomia central e, especialmente, a maxilectomia unilateral caudal ou total é complicada pela presença do canal infraorbitário e estruturas neurovasculares associadas (O'BRIEN et al., 1996). A anatomia do aspecto orbital da maxila caudal é complexa e mesmo com instrumentos de osteotomia de precisão é difícil evitar a transição das artérias palatinas infraorbitárias e esfenopalatina ao realizar uma osteotomia maxilar caudal (SALISBURY, 2002; LASCELLES et al., 2003; ARZI; VERSTRAETE, 2010). Lascelles e colaboradores (2004) recomendam realizar a osteotomia maxilar caudal por último.

O fechamento após uma maxilectomia unilateral central, caudal e total é realizado usando um flap vestibular mucosa-submucosa e um fechamento de uma camada (SALISBURY, 2002) ou duas camadas (ARZI; VERSTRAETE, 2010). O encerramento sem tensão em defeitos de maxilectomia que se estendem para além da linha média do palato duro é difícil de alcançar (LASCELLES et al., 2003).

Como alternativa à abordagem oral padrão (SALISBURY, 2002), uma abordagem combinada extraoral-dorsal e intraoral pode ser utilizada para a ressecção de tumores maxilares grandes (LASCELLES et al., 2003; ARZI; VERSTRAETE, 2010). Esta abordagem foi encontrada como resultado de uma menor taxa de recorrência, possivelmente devido à melhor exposição obtida (LASCELLES et al., 2003).

#### **2.4.8. Quimioterapia**

A quimioterapia é um tipo de tratamento que utiliza substâncias químicas (agentes quimioterápicos) que afetam o funcionamento celular e podem ser administradas por diferentes vias (RASSNICK et al., 2001; DANK et al., 2014; CHOISUNIRACHON et al., 2015).

Além disso, como a quimioterapia destrói células cancerosas e células saudáveis, é comum que o tratamento produza muitos efeitos colaterais (BORIA et al., 2004). Os resultados de estudos in vitro indicam que a sobrevivência das células tumorais depende de concentração de fármaco e tempo de exposição ao medicamento (GAVER et al., 1988).

A área de superfície corporal é um método utilizado para calcular a quantidade de quimioterápico a ser utilizada, este método elimina as diferenças entre cães pequenos e grandes na taxa metabólica basal e determinantes fisiológicos, como distribuição de drogas, metabolismo e excreção no entanto, este método de dosagem pode não ser apropriado para todos os medicamentos e pacientes devido a variações na raça, idade e doença (PRICE; FRAZIER, 1998). Entre os efeitos colaterais estão náusea e vômito; perda de apetite; maior risco de infecções decorrente da leucopenia); pequenos sangramentos por trombocitopenia e anemia (KLEIN, 2003; MURPHY et al., 2005; DIBERNARDI et al., 2007).

Chun, Garret, Vail (2007) fazem as seguintes indicações de uso da quimioterapia:

- Para pacientes com tumor mensurável e conhecido de ser sensível à quimioterapia;
- Como terapia adjuvante para erradicar metástases ocultas;
- Como terapia adjuvante para prevenir a recorrência do tumor localmente após uma exérese de neoplasia em que não foi obtida a margem cirúrgica;
- Para regredir um tumor quimiosensível antes de uma terapia definitiva;

- Como tratamento paliativo para minimizar os sinais clínicos associados a tumor irremovível ou câncer metastático.

Apesar de a quimioterapia não ser tão eficaz para o melanoma como para outros tipos de neoplasias (BROCKLEY et al., 2013; KLOPFLEISCH et al., 2016), ela pode aliviar os sinais clínicos ou aumentar a sobrevivência de alguns pacientes (HSAN et al., 2010; KLAHN, 2014; KLOPFLEISCH et al., 2016). A maioria dos efeitos colaterais da quimioterapia tende a desaparecer ao término do tratamento. No entanto, o veterinário deve ser informado sobre qualquer efeito adverso, pois a maioria desses efeitos podem ser controlados de forma eficaz (OLIVEIRA; OLIVEIRA, 2007; DANK et al., 2014).

Hsan e colaboradores (2010) revisaram os agentes quimioterápicos atuais para melanoma cutâneo em humanos, estes incluem os agentes alquilantes, os fármacos da platina e agentes de toxina de microtúbulos, muitos destes disponíveis para uso na medicina veterinária (RASSNICK et al., 2001; DIBERNARDI et al., 2007; COYLE; GARRET, 2009). Na medicina veterinária para o tratamento do melanoma em cavidade oral, o principal quimioterápico utilizado é a carboplatina. (MURPHY et al., 2005; BROCKLEY et al., 2013; DANK et al., 2014; CANCEDDA et al., 2016).

Os compostos de platina inibem a replicação ou transcrição do DNA, desencadeando a reticulação de moléculas de DNA, o que leva a alterações conformacionais (CHUN; GARRET; VAIL, 2007). Estes compostos conferiram atividade modesta em pacientes com melanoma metastático (HSAN et al., 2010).

A carboplatina é um agente antineoplásico de segunda geração, tendo origem na cisplatina, e age interferindo na síntese de DNA, atualmente a dose preconizada é de 300mg/m<sup>2</sup> (DANK, et al., 2012). e os principais efeitos secundários são nefrotoxicidade, neurotoxicidade, ototoxicidade, vômitos e mielossupressão. A carboplatina vêm sendo utilizada como agente radiopotencializador (MURPHY et al., 2005). Os principais mecanismos de interação entre a carboplatina e a radioterapia são o aumento da produção de quebras das fitas simples e duplas de DNA causadas pela radiação e diminuição dos mecanismos de reparação do DNA intracelular (YANG et al., 1995).

A carboplatina apresentou um resultado melhor em cães pequenos com melanomas do que em cães de grande porte (RASSNICK et al., 2001). Quando a área de superfície corporal em vez do peso corporal é usada para calcular doses, os cães pequenos recebem mais drogas por quilograma do que cães grandes (PRICE; FRAZIER, 1998).

Pequenos cães são mais propensos a desenvolver toxicose gastrointestinal após o tratamento com carboplatina (RASSNICK et al., 2001). O aumento da incidência de efeitos adversos em cães pequenos resulta porque a maioria dos medicamentos é calculado com base na área de superfície corporal, e os cães pequenos, portanto, recebem mais medicamento por quilograma de peso corporal.

Os efeitos tóxicos limitantes da dose de carboplatina em cães portadores de tumores são neutropenia e trombocitopenia (GAVER et al., 1988) Uma vez que a carboplatina é excretada pelos rins, os cães com insuficiência renal tem uma meia-vida prolongada e uma remoção retardada de drogas. A toxicose gastrointestinal em cães que recebem carboplatina está diretamente correlacionada com as concentrações séricas iniciais de nitrogênio ureico e creatinina (PRICE; FRAZIER, 1998).

No estudo de Rassnick e colaboradores (2001) a terapia sistêmica foi um complemento adequado ao tratamento local para cães com melanomas tendo correlação positiva em tumores mensuráveis e a gastroenterite após o tratamento com carboplatina foi incomum em animais pequenos com uso de protetores gastrointestinais profiláticos e em cães com insuficiência renal a modificação da dose de carboplatina deve ser considerada.

#### 2.4.9 Eletroquimioterapia

A eletroquimioterapia (ELQT) é um tratamento local contra o câncer (SNOJ et al., 2005; SERSA, 2006) onde impulsos elétricos são aplicados para facilitar a passagem de drogas quimioterápicas para células tumorais (BYRNE et al., 2005; SPUGNINI et al., 2012). Essa permeabilização permite a atividade antitumoral de um fármaco anticancerígeno não permeável (ou de baixo permeante) que possui uma alta citotoxicidade intrínseca (GOTHELF et al., 2003).

É essencialmente uma abordagem terapêutica que aumenta a internalização de moléculas não permeantes ou mal permeadas nos citosóis das células alvo. Quando o princípio da eletroporação é combinado com certos fármacos quimioterapêuticos, a citotoxicidade destes fármacos é aumentada várias vezes, levando a respostas melhoradas e dramáticas nos tumores tratados (SPUGNINI et al., 2015).

A base do tratamento é a eletroporação ou eletropermeabilização da membrana celular (MARTY et al., 2006; CEMAZAR et al., 2009). A membrana celular atua como uma barreira física para prevenir o influxo de drogas hidrófilas, macromoléculas e péptidos. Após a aplicação de um campo elétrico exceder um valor limiar, a permeabilidade da membrana aumenta, permitindo a entrada de moléculas, DNA e drogas em células (SPUGNINI et al., 2015). A intensidade do campo elétrico, a duração do pulso, as dimensões das células, a anisotropia do tecido elétrico, o número de pulsos, a frequência de repetição do pulso e a condutividade externa podem afetar a eletroporação (VCOG, 2016; SUZUKI et al., 2016).

Os pulsos geralmente são entregues usando eletrodos de placa ou agulha. Os eletrodos de placas não são invasivos e seu uso é geralmente limitado ao tratamento de lesões cutâneas (KODRE et al., 2009). Os eletrodos de agulha têm a vantagem de penetrar a lesão, diminuindo assim a impedância causada pela pele (CEMAZAR et al., 2009). O campo elétrico facilita a entrega de drogas em células sem a intenção de matar as células diretamente (SODEN et al., 2004; MIKLAVCIC et al., 2012).

A eletroporação produz um aumento da condutividade elétrica dos tecidos e, conseqüentemente, a alteração da distribuição local do campo elétrico. Os modelos matemáticos para estudar a eletroquimioterapia podem apresentar condutividade elétrica do tecido dependente de campos elétricos (TOZON et al., 2016; IMPELLIZERI et al., 2016). A eletroporação é alcançada uma vez que a tensão aplicada é maior que a tensão de limiar para a célula, que varia de 0,2 V a 1 V. Os impulsos de onda quadrada oferecem a vantagem de controlar de forma independente da amplitude do pulso e o comprimento do pulso (SPUGNINI et al., 2007). Os parâmetros para eletroporação consistem em oito ondas quadradas de 100  $\mu$ s de duração a uma frequência de 1 Hz (PUCIHAR et al., 2002; MIR et al., 2006).

Os modelos clínicos consideram a faixa do campo elétrico ser suficientemente alta para uma eletroporação reversível e próxima do limite inferior da eletroporação irreversível para um tratamento efetivo (SPUGNINI et al., 2007), além de que, todo o tecido tumoral precisa ser eletropermeabilizado (SERSA et al., 2008; KODRE et al., 2009).

A eletroporação induz mudanças vasculares na região a ser tratada, com uma diminuição transitória no fluxo sanguíneo. A teoria mais aceita que explica estas alterações vasculares é a vasoconstrição reflexa das arteríolas aferentes mediadas pelo sistema nervoso simpático (GOTHELF et al., 2003). Este estado de hipoperfusão pode ser transitório em tecidos normais, mas pode durar de 12 h quando se usa eletroporação apenas, a 5 dias quando o ELQT é utilizado (GOTHELF et al., 2003; GEHL E GEERTSEN, 2006).

As mudanças vasculares podem ser vantajosas, segundo Dujardin e colaboradores (2012) se o fármaco já estiver presente no momento da eletroporação, já que a vasoconstrição induzida retém o mesmo na área tratada, criando um chamado "bloqueio vascular" e mantendo uma alta concentração local, pois há um atraso na dispersão da droga

pela vasculatura local. O "bloqueio vascular" também possui outra vantagem prática na medida em que diminui e interrompe o sangramento no local do tratamento.

O Procedimento de Operação Padrão (POP) para eletroquimioterapia descreve o tratamento de tumores cutâneos e subcutâneos (SPUGNINI et al., 2006; 2006; 2007; 2008; VCOG, 2016). No entanto, a pesquisa de eletroquimioterapia apresenta indicações de tratamento de órgãos internos, metástases ósseas, eletrodos novos e câncer de cabeça e pescoço (FORDE et al., 2016; SPUGNINI et al., 2017).

As moléculas ideais para o uso de ELQT devem ser lipofílicas, não permeáveis ou mal permeáveis e apresentar alta toxicidade intrínseca (GOTHELF et al., 2003). A bleomicina é uma molécula não permeável, que não pode difundir através da membrana celular devido ao seu tamanho e propriedades físicas e químicas. Sob circunstâncias normais, a internalização da bleomicina requer ligação a uma proteína transmembrânica, este "mecanismo de entrada" é limitado pelo número de proteínas envolvidas e pela velocidade com que essas proteínas podem se retirar da membrana celular. Após a eletroporação, existe uma difusão quase livre de bleomicina nas células enquanto as células permanecem permeáveis (até 60 min). O efeito citotóxico da bleomicina pode ser aumentado até 700 vezes quando usado em eletroquimioterapia (GOTHELF et al., 2003).

A cisplatina e outros agentes à base de platina são agentes importantes (DASARI, TCHOUNWOU, 2014). Esses complexos de platina reagem *in vivo*, se ligam e causam a reticulação do DNA, o que leva à apoptose. Os complexos de cisplatina parecem ser pouco permeáveis, mas os mecanismos de internalização ainda não são totalmente compreendidos.

A eletroporação pode aumentar a toxicidade da cisplatina até oito vezes (SNOJ, 2009). Esse aumento na citotoxicidade resulta diretamente do aumento da absorção de cisplatina (TOZON et al., 2016). Embora este aumento na toxicidade da cisplatina pareça modesto em comparação com o aumento de 700 vezes observado com a bleomicina (GOTHELF et al., 2003), é importante notar que a cisplatina administrada como agente único é ativa contra vários tipos de tumores, enquanto a bleomicina, sem eletroporação, é uma droga ineficiente (MIR et al., 2003; MOLLER et al., 2009).

#### **2.4.10. Radioterapia**

O princípio da radioterapia consiste em fornecer radiação ionizante para eliminar as células através da deposição discreta de energia sobre (ou próximo) a cadeia de Ácido Dextrorribonucleico (DNA) da célula, o que provavelmente vai cursar com a morte celular (LARUE; GILLETTE, 2007). As células em divisão são denominadas radiosensíveis, se a divisão é rápida (como nas células germinativas epiteliais), a resposta acontecerá durante a sessão de radioterapia ou logo após o término da mesma. Nas células de divisão lenta (tecido ósseo e nervoso) a resposta será tardia (GILLETTE; GILLETTE, 1995; LARUE; GILLETTE, 2007).

A dose total de radiação do paciente depende da probabilidade de dano ao tecido normal e no tempo de resposta tecidual. O objetivo é eliminar o tecido neoplásico sem danos excessivos aos tecidos saudáveis periféricos ao tumor. Este objetivo é melhor alcançado dividindo a dose total em um número de pequenas frações que são administradas ao longo de um período de tempo determinado (GILLETTE; GILLETTE, 1995).

Em 1975, Rod Withers publicou um trabalho intitulado os 4 R's da radioterapia que seriam o **R**eparo do dano ao DNA, **R**edistribuição das células dentro do ciclo celular tecidual, **R**eoxigenação das células tumorais e **R**epopulação do tumor e tecidos normais. Em 1989 Steel, McMillan e Peacock incluíram um Quinto R denominado **R**adiosensibilidade. O entendimento destes processos levou a melhor compreensão da importância do fracionamento para a eficácia do tratamento.

A duração do tempo que a terapia radioativa é administrada é importante em decorrência da repopulação tumoral e também por causa da rápida proliferação dos tecidos normais como a mucosa e pele. As células tumorais que não são destruídas pela irradiação, sofrem um processo denominado repopulação acelerada que causa uma aceleração das taxas de repopulação que eram prévias ao início do tratamento, essa informação é importante para as neoplasias de crescimento acelerado em que esse mecanismo pode impactar em um prognóstico sombrio (WITHERS, 1975).

As células normais que são afetadas agudamente pela irradiação também respondem ao tempo de exposição (STEEL; MCMILLAN; PEACOCK, 1989). A mesma dose de radiação aplicada em um pequeno período de tempo resulta em resposta aguda mais severa do que se aplicada por um longo período, em compensação as lesões geralmente são auto limitantes e o desconforto é manejado com tratamento de suporte (GILLETTE, GILLETTE, 1995; LARUE, GILLETTE, 2007).

As células normais que possuem resposta retardada à irradiação não são significativamente afetadas pelo tempo de exposição (STEEL; MCMILLAN; PEACOCK, 1989). Nestes tecidos, o tempo entre os tratamentos é muito importante, pois permite que os tecidos sejam irradiados muitas vezes ao dia (doses pequenas em intervalos curtos) prevenindo a repopulação tumoral e minimizando o dano ao tecido sadio exposto (GILLETTE; GILLETTE, 1995; LARUE; GILLETTE, 2007).

A dose de radiação é fornecida em unidades denominadas *Gray* (Gy). Um Gy corresponde a 1 Joule/Kg que é igual a 100 rad (unidade antiga de medida da dose de radiação). As neoplasias (assim como os tecidos normais de resposta rápida) são sensíveis à quantidade total de radiação e não a dose fornecida por fracionamento (STEEL; MCMILLAN; PEACOCK, 1989), portanto protocolos que usam pequenas doses por fração permitem uma maior dose total ao final do tratamento diminuindo o risco de lesões nos tecidos de resposta tardia (LARUE & GILLETTE, 2007).

Não existe protocolo ideal, todos têm vantagens e desvantagens com relação aos efeitos agudos, aos efeitos tardios e à resposta tumoral (KINZEL et al., 2003; MURPHY et al., 2005; GRIER; MAYER, 2007; KAWABE et al., 2015).

A radiação ionizante pode ser administrada por uma fonte externa (teleterapia), através da colocação de isótopos radioativos intersticialmente (braquiterapia) ou pela injeção sistêmica ou cavitária de radioisótopos como o Iodo-131 (BREGAZZI et al., 2001; COUTURE et al., 2002; CANCEDDA et al., 2016).

A teleterapia, também denominada terapia de radiação de feixe externo é o método mais comum na medicina veterinária (PROULX et al., 2003; TOLLETT, 2016). Pode ser classificada em terapia de ortovoltagem (150 – 500 kVp e megavoltagem (> 1 MeV) dependendo da energia do fóton. A ortovoltagem distribui doses máximas na superfície da pele (interação indireta), possuindo o tratamento limitado a tumores superficiais pequenos (como neoplasias do plano nasal) ou ao leito tumoral após a excisão cirúrgica (GRABENBAUER et al., 2000). No caso de neoplasias próximas de tecidos ósseos, existe uma possibilidade enorme de osteonecrose em decorrência da radiação emitida ter predileção por este tecido (resposta tardia) (LARUE; GILLETTE, 2007).

A megavoltagem é obtida através de máquinas que usam aceleradores lineares ou fontes de cobalto (PROULX et al., 2003). A energia emitida tem indicação de uso em neofomações profundas, pois os fótons interagem diretamente permitindo o uso da dose máxima permitida causando o mínimo de lesões na pele (KAWABE et al., 2015). A interação da radiação emitida, juntamente com a precisão da localização anatômica obtida com as imagens fornecidas pela tomografia computadorizada e a ressonância magnética, levou ao desenvolvimento de sistemas de planejamento de tratamento computadorizado que permitem o uso de múltiplos feixes em diferentes ângulos possibilitando doses maiores diretamente no

tumor do que nos tecidos adjacentes (GRIER; MAYER, 2007; CANCEDDA et al., 2016; TOLLETT, 2016).

#### **2.4.11 Prognóstico**

Os resultados obtidos para os tipos de tumores odontogênicos são excelentes (MUSCATELLO et al., 2010), bons para carcinoma de células escamosas (MCCAW et al., 2000), fibrossarcoma (CIEKOT et al., 1994) e osteossarcoma (KESSLER, 2006) e pobres para melanoma (BERGMAN et al., 2003). Há a correlação com a presença ou ausência de margens de excisão livres de tumor (WALLACE et al., 1992). A falha ocorre como recorrência local (por exemplo, fibrossarcoma (CIEKOT et al., 1994)) ou metástase à distância (por exemplo, melanoma (PROULX et al., 2003)).

No cão estão identificados como fatores determinantes do comportamento biológico a localização, o tamanho, o estadiamento e a classificação histológica (MODIANO et al., 2003; SULAIMON et al., 2003). O comportamento agressivo desta neoplasia com infiltração local e metastização precoces, leva a um tempo médio de sobrevivência de apenas 1 ano (THEON et al., 1997; MURPHY et al., 2005). O sistema de estadiamento clínico da Organização Mundial de Saúde (OMS) para os tumores orais em cães pode ter significado prognóstico em cães com melanoma oral (OWEN, 1980; HAHN, et al., 1994; BLACKWOOD, DOBSON, 1996; RAMOS-VARA et al., 2000; KUDNIG, et al., 2003; OVERLEY, et al., 2001; PROULX, et al., 2003;).

Os resultados cosméticos e funcionais destes procedimentos são surpreendentemente bons (FOX et al., 1997). Algum inchaço pode estar presente nos primeiros dias após o procedimento. Na maxilectomia, enfisema subcutâneo é ocasionalmente visto (LASCELLES et al., 2003; 2004). A secreção naso sero-hemorrágica pode estar presente por vários dias. O inchaço e o edema dos tecidos sublinguais podem ocorrer após uma mandibulectomia (SALISBURY, 2002). Os lábios superiores escondem a maioria dos defeitos de mandibulectomia quando a boca está fechada. Quando a boca é aberta, as mandíbulas encurtadas e a língua saliente são evidentes após uma mandibulectomia rostral bilateral. A ausência de um dente canino mandibular faz com que a língua saia do lado afetado (LEWIS, 2013).

A preensão alimentar geralmente é prejudicada temporariamente após um procedimento de mandibulectomia importante, mas os cães geralmente se adaptam bem à instabilidade mandibular (UMPHLET et al., 1988; FOX et al., 1997). Salivação excessiva após uma mandibulectomia é comum, mas tende a melhorar com o tempo (FOX et al., 1997). O aborrecimento após uma mandibulectomia rostral bilateral também pode ser prevenido até certo ponto, reconstruindo cuidadosamente o lábio inferior em uma posição elevada (ARZI & VERSTRAETE, 2010).

Após uma maxilectomia rostral unilateral, pode levar a uma leve concavidade facial e elevação dos lábios. O lábio não deve ser visivelmente puxado para dentro se uma aba suficientemente grande sem tensão fosse criada (LASCELLES et al., 2003). A maxilectomia rostral bilateral resulta em deformidade considerável, causada pelo declínio do nariz. Isso não parece afetar a respiração através das narinas (LASCELLES et al., 2004). A elevação do lábio e a tensão nas abas puxando os lábios para dentro podem resultar em caninos mandibulares laterais aos lábios superiores, o que não é cosmético (FOX et al., 1997). A planectomia resulta em desfiguração severa, o que, no entanto, pode ser aceitável para o cliente (LASCELLES et al., 2004). O grau de concavidade facial e distorção dos lábios após uma maxilectomia central, caudal ou total depende da extensão da excisão (HARVEY, 1986).

A satisfação do proprietário do animal é relativa ao tempo de sobrevida e retorno a atividade e os procedimentos de eletroquimioterapia, quimioterapia e radioterapia possuem uma maior aceitação (SAROWITZ et al., 2017).

A excisão local agressiva é o tratamento primário de escolha do MM oral, no entanto, devido ao seu potencial altamente metastático, a terapia sistêmica deve também ser considerada (LIPTAK; WITHROW, 2012; MCENTEE, 2012). A resposta ao tratamento cirúrgico varia de ruim a bom, com taxas de recidiva local de 0 a 59% dos pacientes e tempo mediano de sobrevida (TMS) de 150 a 510 dias, com 21 a 35% dos pacientes vivos após 1 ano da terapia (LIPTAK; WITHROW, 2012).

Ao associar a quimioterapia à cirurgia, os estudos não conseguiram evidenciar melhora considerável no TMS para o controle do MM oral (BROCKLEY; COOPER; BENNETT, 2013; BOSTON et al., 2014). Boston et al. (2014) observaram um TMS de 352 dias para pacientes que receberam terapia adjuvante, contra 335 dias do grupo somente tratado apenas com cirurgia, e Brockley et al. (2013) evidenciaram um TMS de 389 dias para cães com MM oral que receberam quimioterapia adjuvante à intervenção cirúrgica.

O MM oral apresenta boa resposta à radioterapia, com taxa de resposta variando de 83 a 94% e recorrência local de 11 a 27% dos pacientes tratados (LIPTAK; WITHROW, 2012). O TMS varia de 120 a 360 dias, não parecendo ser significativamente maior se comparado à cirurgia, com 36 a 71% dos pacientes vivos após 1 ano da terapia (LIPTAK; WITHROW, 2012).

Devido a ineficácia das terapias convencionais somado ao alto potencial imunogênico do MM, terapias imunomoduladoras vem sendo estudadas para melhor controle da doença (LIPTAK; WITHROW, 2012; MCENTEE, 2012).

Os cães em estágio avançado da doença tratados com cirurgia e imunoterapia com *Corynebacterium parvum* tiveram melhor tempo de sobrevida do que os tratados apenas com cirurgia também em estado avançado da doença, porém não houve melhora da sobrevida se comparada à cirurgia em estágios precoces (MACEWEN et al., 1986).

O uso de vacinas de DNA xenobiótico pareceu apresentar grande potencial no controle do MM oral, promovendo aumento da resposta imune, resultando em rejeição tumoral ou proteção e extensão da sobrevivência, evidenciando TMS de 569 dias para cães com MM oral em estágio II e III (BERGMAN et al., 2006).

Entretanto, um estudo mais recente, fez uma análise retrospectiva do uso da vacina, licenciada pelo Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA), o ONCEPT-Canine Melanoma Vaccine, DNA2, em cães com MM bucal em estágio I, II e III, apresentando um intervalo livre de doença (ILD) de 199 dias para cães vacinados e 247 dias para não vacinados, o que não foi estatisticamente diferente e, um TMS de 485 dias para cães vacinados e 585 dias para os não vacinados, que também não diferem estatisticamente, ou seja, a vacina não promoveu um maior ILD ou TMS aos pacientes (OTTNOD et al., 2013).

Nesse contexto, novas terapias vem sendo pesquisadas, Silveira et al. (2010) evidenciaram remissão total das neofomações melanocíticas malignas, seja oral, digital ou em saco conjuntival, com o uso da eletroquimioterapia com bleomicina, mostrando o potencial terapêutico dessa técnica para o controle local do MM oral.

O prognóstico para o melanoma oral varia de ruim a bom, com tempo mediano de sobrevida menor que 36 meses, dependendo de características intrínsecas da neoplasia, do paciente e associada ao estágio da doença (WHITE; JEFFERIES; FREEDMAN, 1985; MACEWEN et al., 1986; HAHN et al., 1994; LIPTAK; WITHROW, 2012; BOSTON et al., 2014).

Assim, levando em conta que a principal causa de morte pelo MM oral é devido à metástase à distância e, visto que as terapias convencionais, por si só, apresentam pouca eficiência no controle da doença, talvez o tratamento multimodal apresente maior eficácia para a terapia dos pacientes com MM oral (LIPTAK; WITHROW, 2012; MCENTEE, 2012).

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo epidemiológico observacional do tipo ecológico, retrospectivo e prospectivo, multicêntrico entre o período de 01 de janeiro de 2011 a 31 de dezembro de 2017.

#### **3.1. Estudo Epidemiológico dos Animais com Neoplasias na Cavidade Oral da UFRRJ.**

Para realização do estudo epidemiológico das neoplasias da cavidade oral, foram separados todos os prontuários do Serviço de Oncologia Veterinária do Hospital Veterinário (UFRRJ) referentes aos anos de 2011 a 2017.

Foram selecionadas todos os prontuários de cães que apresentaram alguma neoformação na cavidade oral. Os dados de raça, sexo, tipo de neoplasia encontrada e localização na cavidade oral foram introduzidos em uma planilha sendo agrupados e analisados.

#### **3.2. Estudo Multicêntrico de Animais com Melanoma na Cavidade Oral Submetidos a Diferentes Tratamentos**

##### **3.2.1. Seleção dos animais / Critérios de inclusão**

Para realização do experimento foram utilizados animais da rotina de atendimento do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ e pacientes da Clínica Oncopet, Rio de Janeiro, RJ. Os animais para se enquadrarem no presente trabalho deveriam apresentar melanoma localizado na cavidade oral, serem atendidos entre o mês de novembro de 2011 e acompanhados até a ocorrência da sua morte, e aqueles que continuassem vivos, foi escolhida a data limite de 01 (hum) de setembro de 2016.

Os animais tiveram seus registros clínicos agrupados com as seguintes informações: sexo, idade, raça, classificação do melanoma, tamanho da neoplasia, local de ocorrência, estágio da doença (TNM), presença de metástase, local da metástase; margem cirúrgica, a qual tratamento foi submetido, evolução da doença, tempo livre da doença, tempo de sobrevivência.

##### **3.2.2. Delineamento experimental**

Quanto ao sexo foram classificados em machos e fêmeas.

Quanto ao estadiamento (TNM) foram classificados em 4 diferentes graus de estágio de acordo com o proposto por Owen (1980) para as neoplasias da cavidade oral.

Os animais foram submetidos aos seguintes tratamentos (quadro 5):

- Cirurgia (CIR): Cães que foram submetidos a exereses da neoplasia através de procedimento cirúrgico com a remoção de área tecidual adjacente à neoformação podendo resultar em ostectomia total ou parcial de estrutura óssea com os propósitos de cura ou de citoredução;
- Quimioterapia (QT): Cães que foram submetidos ao uso do quimioterápico Carboplatina, na dosagem de 300 mg /m<sup>2</sup>, com sessões a cada 21 dias e número de aplicações de acordo com a resposta do paciente;
- Radioterapia (RAD): Cães que foram submetidos a sessão de teleterapia com equipamento de ortovoltagem. Foram utilizados dois protocolos diferentes de 3 frações ou 4 frações de 8 Gy 1 vez por semana dependendo da profundidade e tamanho da neoplasia e o número de sessões foi dependente da resposta individual de cada paciente.
- Eletroquimioterapia (ELQT): Cães que foram submetidos a sessões de

- eletroquimioterapia com bleomicina intralesional 1U/cm<sup>3</sup> aplicação dos pulsos elétricos de alta voltagem no tecido neoplásico em um total de 8 ciclos.
- Cirurgia com Quimioterapia (CIR/QT): Cães que foram submetidos a exereses da neoplasia através de procedimento cirúrgico com a remoção de área tecidual adjacente à neoformação podendo resultar em ostectomia total ou parcial de estrutura óssea com os propósitos de cura ou de citoredução seguido do uso do quimioterápico Carboplatina, na dosagem de 300 mg /m<sup>2</sup>, com sessões a cada 21 dias e número de aplicações de acordo com a resposta do paciente
  - Eletroquimioterapia com quimioterapia (ELQT/ QT): Cães que foram submetidos a sessões de eletroquimioterapia com bleomicina intralesional 1U/cm<sup>3</sup> aplicação dos pulsos elétricos de alta voltagem no tecido neoplásico em um total de 8 ciclos. seguido do uso do quimioterápico Carboplatina, na dosagem de 300 mg /m<sup>2</sup>, com sessões a cada 21 dias e número de aplicações de acordo com a resposta do paciente
  - Cirurgia com quimioterapia e radioterapia (CIR/QT/RT): Cães que foram submetidos a exereses da neoplasia através de procedimento cirúrgico com a remoção de área tecidual adjacente à neoformação podendo resultar em ostectomia total ou parcial de estrutura óssea com os propósitos de cura ou de citoredução em seguida foram submetidos à sessão de teleterapia com equipamento de ortovoltagem. Foram utilizados dois protocolos diferentes de 3 frações ou 4 frações de 8 Gy 1 vez por semana dependendo da profundidade e tamanho da neoplasia e o número de sessões foi dependente da resposta individual de cada paciente, por último fizeram uso do quimioterápico Carboplatina, na dosagem de 300 mg /m<sup>2</sup>, com sessões a cada 21 dias e número de aplicações de acordo com a resposta do paciente
  - Quimioterapia com radioterapia (QT/RT): Cães que foram submetidos a sessão de teleterapia com equipamento de ortovoltagem. Foram utilizados dois protocolos diferentes de 3 frações ou 4 frações de 8 Gy 1 vez por semana dependendo da profundidade e tamanho da neoplasia e o número de sessões foi dependente da resposta individual de cada paciente seguido do uso do quimioterápico Carboplatina, na dosagem de 300 mg /m<sup>2</sup>, com sessões a cada 21 dias e número de aplicações de acordo com a resposta do paciente
  - Eutanásia (EUT): Animais que foram submetidos à eutanásia através da injeção endovenosa de anestésico em sobredose atinge a inconsciência seguido do uso de cloreto de potássio endovenoso para causar parada cardíaca.

**Quadro 5. Grupos experimentais para o tratamento do melanoma oral canino aos quais os animais foram submetidos**

<b>Grupo</b>	<b>Metodologia utilizada</b>
<b>I</b>	CIR
<b>II</b>	CIR + QT
<b>III</b>	ELQT
<b>IV</b>	ELQT + QT
<b>V</b>	CIR + QT + RT
<b>VI</b>	QT
<b>VII</b>	QT+ RT
<b>VIII</b>	RT
<b>IX</b>	EUT

CIR: Cirurgia; QT: Quimioterapia; ELQT: Eletroquimioterapia;  
RT: Radioterapia; EUT: Eutanásia

### 3.2.3. Acompanhamento dos animais

Os animais foram acompanhados dentro do tratamento estabelecido e posteriormente por contato telefônico e email até a data limite de 01 de setembro de 2016.

Sempre foi tentado realizar a revisão de forma presencial para realizar um exame clínico minucioso e anotar qualquer particularidade da evolução da doença. A necrópsia foi realizada, sempre que possível, para determinar a *causa mortis*.

### 3.2.4. Parâmetros avaliados

O tempo de mediana de sobrevida (TMS) foi avaliado nos pacientes, e definido como o tempo desde a primeira intervenção realizada no paciente (no caso de tratamentos que envolveram múltiplas terapias) até a data do óbito (seja por causa natural ou eutanásia) em dias. O TMS foi analisado através da avaliação dos registros ou contato por correio eletrônico (e-mail) ou por telefone com os proprietários. Os animais que apresentaram-se vivos foram censurados à direita, ou seja, incluídos nas estimativas. Vale lembrar que para a censura à direita, foi estabelecido a data 01 de novembro de 2016 para a última consulta da saúde do animal.

A análise de sobrevivência foi avaliada para as variáveis gênero, faixa etária, raça (definida e SRD), localização anatômica, estadiamento clínico (TNM) e entre os diferentes tratamentos utilizados. Também houve a distribuição dos tratamentos realizados com relação aqueles que fizeram uso no protocolo de quimioterapia ou da radioterapia ou da cirurgia e comparou-se com os demais tratamentos.

### 3.2.5 Análise de dados

As estatísticas descritivas, incluindo a mediana e o intervalo para variáveis contínuas e o tamanho da população e a proporção de variáveis categóricas, foram utilizadas para resumir os dados. O tempo de sobrevivência global foi comparado entre os grupos de tratamento por meio do teste de log rank. A taxa de risco correspondente e seu Índice de confiabilidade (IC) de 95% foram estimadas através do modelo de regressão proporcional de risco de Cox.

Um método de seleção direta foi usado para selecionar os fatores prognósticos mais significativos que estavam altamente associados com o tempo de sobrevivência. Ao realizar análises de sobrevivência, as variáveis contínuas idade e tamanho do tumor foram classificadas em grupos para avaliar o efeito de grupo correspondente no tempo de sobrevida global. Para serem específicos, para o tamanho do tumor, os cães foram categorizados em 3 grupos com base em se a dimensão máxima do tumor foi <2, 2 a 4, ou > 4 cm. Uma análise do efeito da idade na taxa de mortalidade sugeriu que 12 anos de idade era um ponto de corte apropriado para avaliar o efeito da idade no tempo de sobrevivência com dados dicotomizados. Para a idade, os cães foram categorizados em 2 grupos com base em se eles tinham <12 ou  $\geq$  12 anos de idade. Com relação ao sexo, foram divididos em machos e fêmeas. A sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos positivos e negativos da palpação dos linfonodos e os achados da avaliação citológica para a detecção de doença metastática foram avaliados, com achados histopatológicos para os gânglios linfáticos como padrão-ouro.

Com relação aos tratamentos foram feitas as seguintes comparações. Nos animais submetidos à cirurgia subdividiu-se com relação a margem cirúrgica (com e sem), nos animais submetidos à radioterapia subdividiu-se com relação aos dois protocolos utilizados: animais submetidos apenas à cirurgia versus animais submetidos à cirurgia e quimioterapia adjuvantes. As variáveis foram resumidas por grupo de estudo pelas estatísticas descritivas pertinentes: frequência absoluta (n) e relativa (%) ou média, desvio padrão (DP), mediana e

valores máximo e mínimo. Os dados serão analisados por testes paramétricos ou não paramétricos dependendo da distribuição encontrada.

A análise estatística foi realizada através do Software R 3.0.2 (BR Foundation for Statistical Computing), do Prism 5 Versão 5.00 (GraphPad Software), do SAS Statistical Software Versão 9.3 (SAS-Institute) e do PAST Version 3.17 (Paleontological Statistics).

A análise de sobrevida foi analisada com curvas de sobrevida de Kaplan-Meier e Logrank test, levando em conta dados censurados (cães os quais se perdeu o seguimento e que vieram a óbito por causas não relacionadas à neoplasia).

A utilização de terapia adjuvante sistêmica foi testada por um teste exato de  $\chi^2$ . Além disso, a associação entre a idade do paciente e as variáveis categóricas (incluindo se os tratamentos adjuvantes foram administrados) foi avaliada por meio do teste de Kruskal-Wallis. Para todas as análises, um valor de  $P < 0,05$  foi considerado significativo.

As variáveis foram resumidas por grupo de estudo pelas estatísticas descritivas pertinentes: frequência absoluta (n) e relativa (%) ou média, desvio padrão (DP), mediana e valores máximo e mínimo. Os dados serão analisados por testes paramétricos ou não paramétricos dependendo da distribuição encontrada. A análise de sobrevida foi analisada com curvas de sobrevida de Kaplan-Meier e Logrank test, levando em conta dados censurados (cães os quais se perdeu o seguimento e que vieram a óbito por causas não relacionadas à neoplasia).

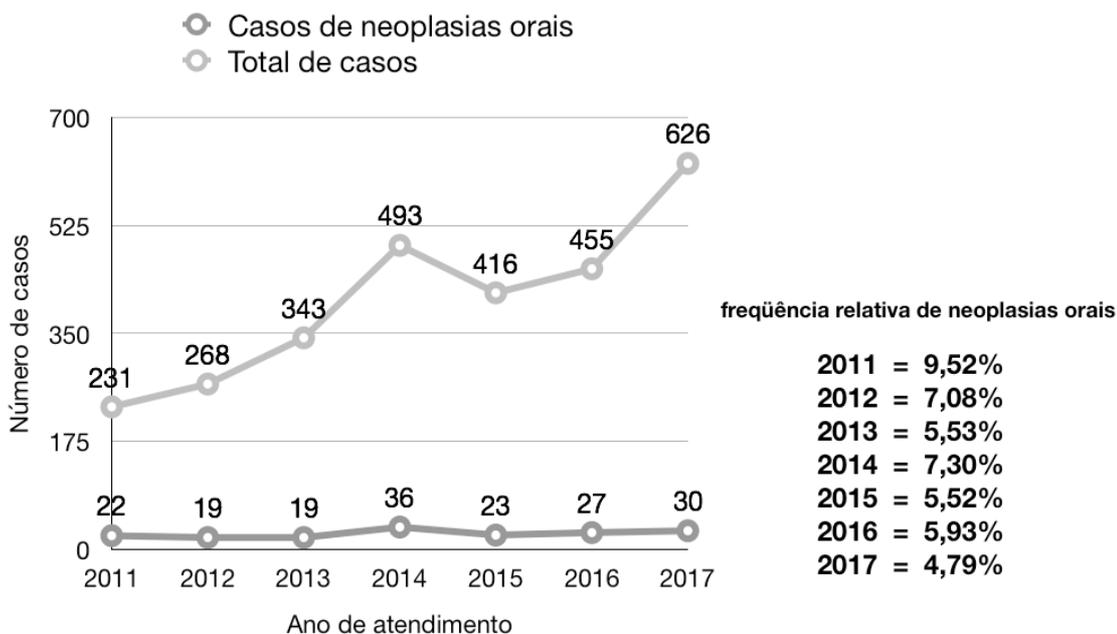
A base de dados foi avaliada quanto aos fatores associados à malignidade das formações da cavidade oral. As variáveis de tipo histológico e localização foram avaliadas de forma univariada para significância de 5% em relação às variáveis independentes: sexo, raça, idade, tamanho e localização anatômica.

Os testes t de student e ANOVA foram usados em amostras paramétricas e os testes de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis e Qui-quadrado para amostras não paramétricas. O nível de significância a ser adotado foi de 0,05 ( $\alpha=5\%$ ) e níveis descritivos (p) inferiores a esse valor serão considerados significantes. Foi utilizado o pós teste de Dunn. A aderência à normalidade foi realizada através do teste de Shapiro-Wilk e a homogeneidade de variâncias foi feita com o Teste de Bartlett. Foi utilizada a técnica stepwise forward para modelagem, utilizando as variáveis com associação com  $p < 0,20$ .

#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A escassez de estudos epidemiológicos de neoplasias em animais no Brasil priva o conhecimento sobre incidência, recorrência e letalidade, restringindo os avanços diagnósticos, clínicos e terapêuticos. Portanto, este estudo sobre as neoplasias que acometem a cavidade oral dos cães atendidos entre os anos de 2011 e 2017 no Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ) teve como objetivo permitir a obtenção de informações sobre neoplasias orais em cães.

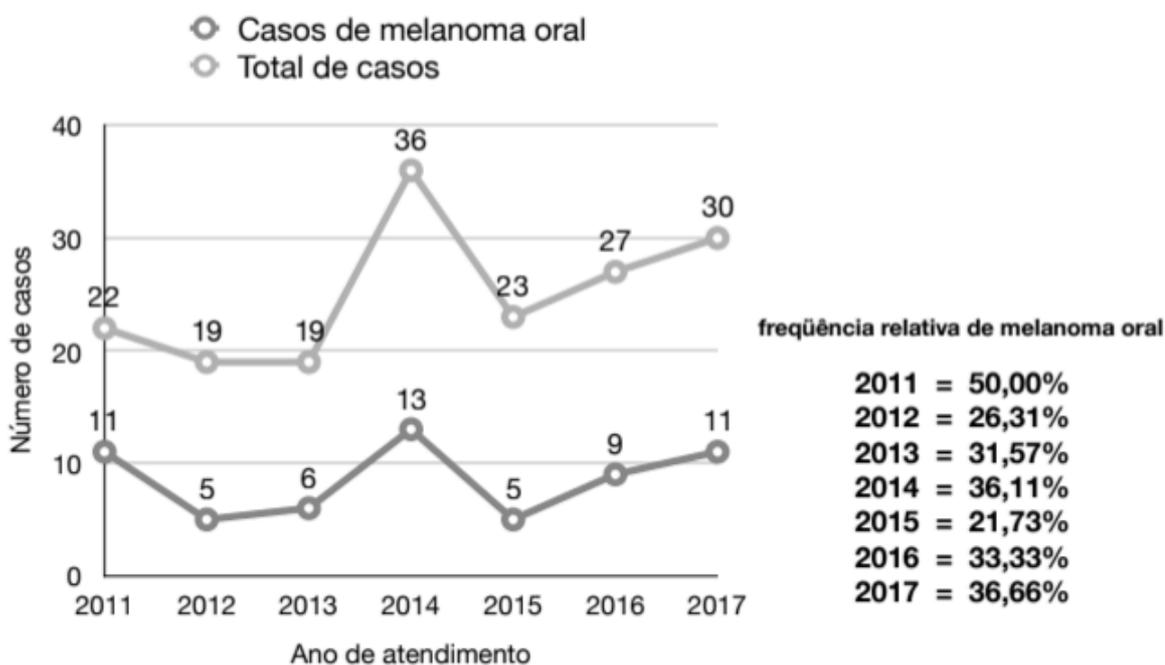
No presente estudo, foram avaliados 2832 prontuários de casos de neoplasias no setor de oncologia da UFRRJ em um intervalo de 7 anos (2011 à 2017) (Figura 1), destes, 6,21% (176 animais) foram de neoplasias da cavidade oral. O número de casos de cães com neoplasias na cavidade oral por ano apresentou uma variação pequena entre os anos de 2011 e 2017, com valor de mediana de 23 casos (19 – 36), enquanto que o total de casos atendidos no setor apresentou aumento contínuo, indo de 231 casos em 2011 a 626 casos em 2017, com mediana de 416 casos. Este aumento da casuística deve-se, provavelmente, a expansão do programa de residência em Medicina Veterinária no Hospital Veterinário, o que permitiu que um número maior de animais pudesse ser atendido por dia e com esse aumento no total de casos associado a uma estabilização dos casos de neoplasias orais levou a uma diminuição progressiva da proporção relativa, diminuindo de 9,52% até atingir 4,79% dos casos por ano de atendimento.



**Figura 1.** Número de animais atendidos entre os anos de 2011 e 2017 no Serviço de Oncologia de Animais de Companhia do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro portadores de neoplasias orais, mostrando ainda a frequência relativa dessas neoplasias.

Gomes e colaboradores (2009) em um estudo de avaliação epidemiológica de cães atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) apresentaram os dados de 79 cães com neoplasias na cavidade oral, em um período de 4 anos (2003 à 2007), Kimura et al. (2012), avaliaram 1813 casos de neoplasias em caninos entre os anos de 1993 e 2002 (10 anos) do serviço de patologia animal da Escola de Medicina Veterinária da Universidade de São Paulo (USP), destes, aproximadamente 2% estavam relacionados com a cavidade oral.

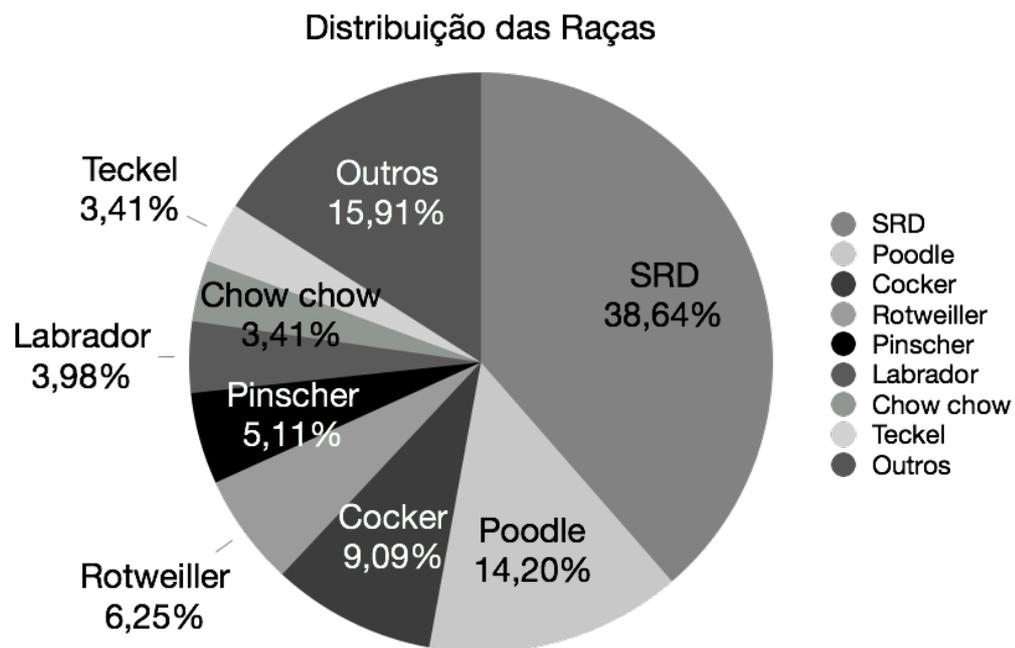
Foram diagnosticados 60 casos de melanoma na cavidade oral (34,09% dos casos de neoplasias da cavidade oral) com a mediana de 9 casos por ano. A frequência relativa foi de 2,11% do total de casos do setor de oncologia, mais do que o descrito por Ramos-Vara e colaboradores (2000) onde a prevalência do melanoma oral foi de 0,99% dos casos analisados. A análise do gráfico (Figura 2) evidencia um comportamento similar entre os casos de neoplasias orais e o melanoma. Destacamos que o melanoma foi a principal neoplasia que acometeu a cavidade oral assim como as publicações de Stopiglia et al. (1992), Ferro et al. (2004), Ghirelli (2008), Requicha (2010), Mendonça (2015) e ao contrário do relatado por Todoroff e Brodey (1979), Guerra et al. (1989) e Simons (2015), neste último trabalho o melanoma foi a quarta neoplasia mais presente.



**Figura 2.** Número de animais diagnosticados com melanoma oral atendidos entre os anos de 2011 e 2017 no Serviço de Oncologia de Animais de Companhia do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, mostrando ainda a frequência relativa dessa neoplasia.

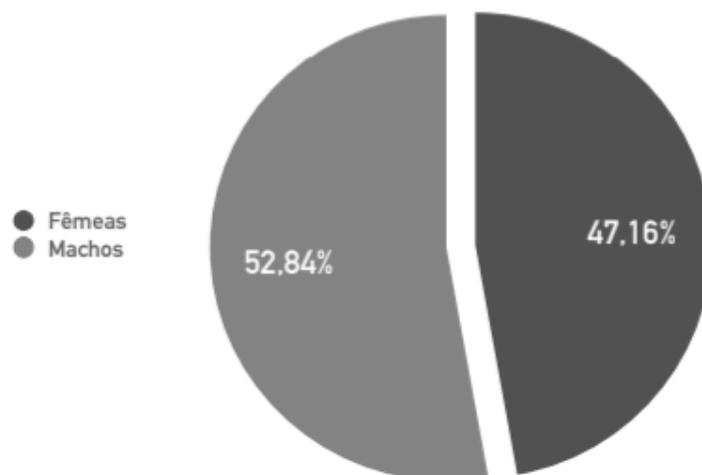
As raças mais acometidas por neoplasias em cavidade oral foram, em ordem decrescente de ocorrência: Sem Raça Definida (SRD), seguida de Poodle, Cocker, Rottweiler, Pinscher e Labrador, como ilustrado no figura 3 acima. Gomes e colaboradores (2009), Teixeira (2010) e Mendonça (2015) relatam esta mesma prevalência, ao contrário dos trabalhos que trazem a realidade de outros países como, Ramos-Vara (2000) e Simons (2015)

onde as raças mais prevalentes são outras, já que a popularidade varia entre as regiões. Inclusive no trabalho de Mendonça (2015), que abrange os animais atendidos pela USP, as 3 raças mais prevalentes foram iguais e na mesma ordem daquelas encontradas neste trabalho (SRD, Poodle e Cocker). No trabalho de Gomes e colaboradores (2009) realizado com os cães atendidos pelo Hospital Veterinário da UFRGS, as raças mais prevalentes foram os da raça SRD e Poodle, assim como no presente estudo, e o autor supõe que seja devido a maior procura da população carente pelo hospital universitário.



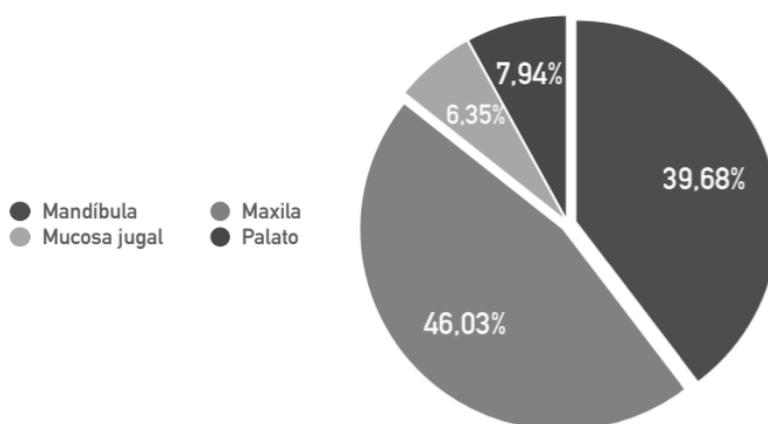
**Figura 3. Frequência relativa das raças de cães atendidos entre os anos de 2011 e 2017 no Serviço de Oncologia de Animais de Companhia do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro portadores de neoplasias orais**

A distribuição com relação ao sexo (Figura 4) se manteve muito próxima de ser equivalente entre os diferentes grupos assim como nos trabalhos de Gomes et al. (2009) e Mendonça (20015) e ao contrário dos artigos de Todoroff e Brodey (1979) e Mcentee (2012) que afirmaram que os machos apresentam aproximadamente 2 vezes maior chance de desenvolverem neoplasias orais do que as fêmeas.



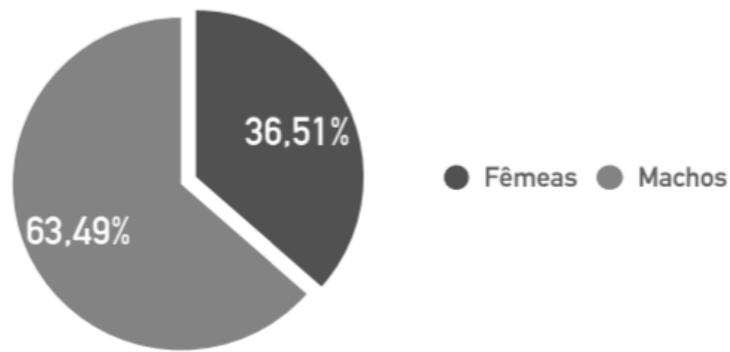
**Figura 4. Frequência relativa de animais atendidos entre os anos de 2011 e 2017 no Serviço de Oncologia de Animais de Companhia do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro portadores de neoplasias orais divididos por sexo.**

A localização das neoplasias também é importante e foi um dos fatores analisados no presente estudo (Figura 5). As neoplasias localizaram-se principalmente na mandíbula e na maxila, sendo este o local acometido em 46,03% dos casos e a mandíbula em 39,68% dos casos, assim como em diversos trabalhos (TODOROFF; BRODEY, 1979; RAMOS-VARA et al., 2000; MENDONÇA, 2015).



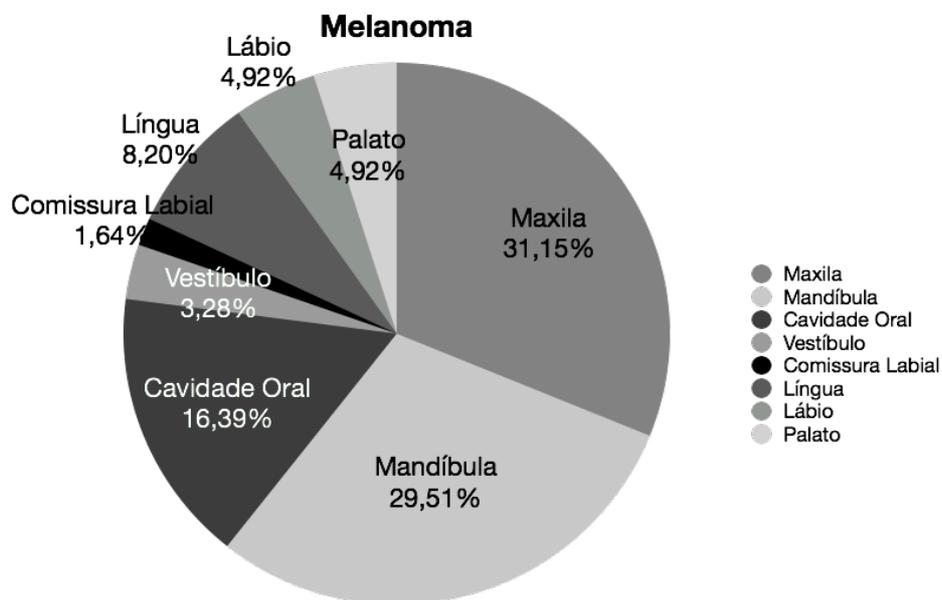
**Figura 5. Frequência relativa da diferentes localizações das neoplasias orais nos animais atendidos entre os anos de 2011 e 2017 no Serviço de Oncologia de Animais de Companhia do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.**

A distribuição com relação ao sexo para os animais portadores de melanoma atendidos pelo setor de oncologia da UFRRJ demonstrou acometer mais os machos (Figura 6) assim como relatado por Ramos-Vara e colaboradores (2000).



**Figura 6. Frequência relativa com relação ao gênero dos animais atendidos entre os anos de 2011 e 2017 no Serviço de Oncologia de Animais de Companhia do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro portadores de melanoma oral.**

Quando avaliada a localização do melanoma na cavidade oral a distribuição entre maxila (31,15%) e mandíbula (29,51%) fica ainda mais próxima (figura 7), evidenciando que não há predisposição anatômica para a sua ocorrência, assim como citado por Ramos-Vara e colaboradores (2000). Apesar de termos observado 16,39 % dos casos como sendo localizado na cavidade oral e desta forma poderia acometer alguns destes sítios e modificar esta proporção.



**Figura 7. Frequências relativas dos animais atendidos no serviço de oncologia do hospital veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro quanto à localização do melanoma na cavidade oral**

No estudo multicêntrico relativo aos animais com melanoma na cavidade oral, na tabela 1 observa-se que a raça mais presente foi a Poodle com 12 animais (19,05%) o que vai de acordo com os trabalhos de Todoroff e Brodey (1979), Goldschmidt (1985) e Ramos-Vara et al. (2000). Não foi observado se os animais possuíam a mucosa pigmentada, conforme é relatado (BRODEY, 1960; DORN, 1976) para as raças Boxer, Chow chow entre outras, que não aparecem no presente estudo. A raça Cocker Spaniel (BRODEY, 1960) possui muitas vezes a mucosa pigmentada, mas no presente estudo ficou como a quinta mais presente com 7,94% do total de animais.

**Tabela 1** Frequências relativa e absoluta das raças dos cães com melanoma na cavidade oral.

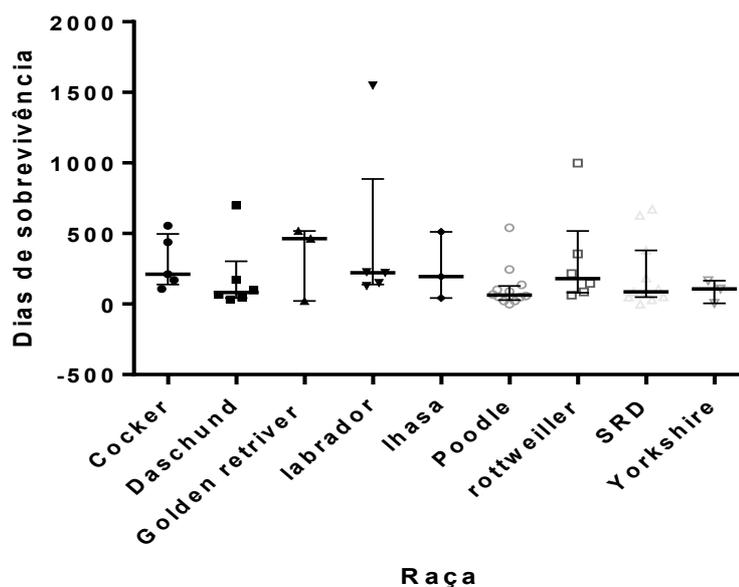
RAÇA	QUANTIDADE	PORCENTAGEM
Poodle	12	19,05
SRD	11	17,46
Teckel	6	9,52
Rottweiler	6	9,52
Cocker	5	7,94
Labrador	5	7,94
Golden retriever	3	4,76
Lhasa Apso	3	4,76
Yorkshire	3	4,76
Pinscher	2	3,17
Pug	2	3,17
Fox paulistinha	1	1,59
Pitbull	1	1,59
Schnauzer	1	1,59
Shihtzu	1	1,59
West Highland White Terrier	1	1,59

Na tabela 2 constam os valores da mediana para os dias de sobrevivência para as raças que apresentaram no mínimo 3 animais no estudo. A raça com a maior mediana foi a Golden Retriever com 463 dias, enquanto que as raças Poodle e SRD, que possuíam o maior número de animais, apresentaram mediana de 63 e 87 dias respectivamente.

**Tabela 2.** Valores de mediana dos dias de sobrevivência para as diferentes raças acometidas pelo melanoma oral.

Raças	Cocker	Daschund	Golden Retriever	Labrador	Lhasa Apso	Poodle	Rottweiler	SRD	Yorkshire
25%	138,0	42,75	22,00	139,0	42,00	28,00	81,00	49,00	6,000
<b>Mediana</b>	<b>212,0</b>	<b>82,00</b>	<b>463,0</b>	<b>222,0</b>	<b>194,0</b>	<b>63,00</b>	<b>181,0</b>	<b>87,00</b>	<b>108,0</b>
75%	497,0	303,8	518,0	887,0	512,0	127,5	516,8	381,0	166,0

Quando comparados os diferentes valores com o teste não paramétrico de Dunn (Figura 8) não houve diferença estatística a 5% com relação ao tempo de sobrevida, entre as diferentes raças envolvidas (que apresentaram ao menos 3 animais), fato que vai de encontro a literatura (RAMOS-VARA et al., 2000) onde não existe uma raça que sobreviva ao melanoma da cavidade oral diferente das demais.

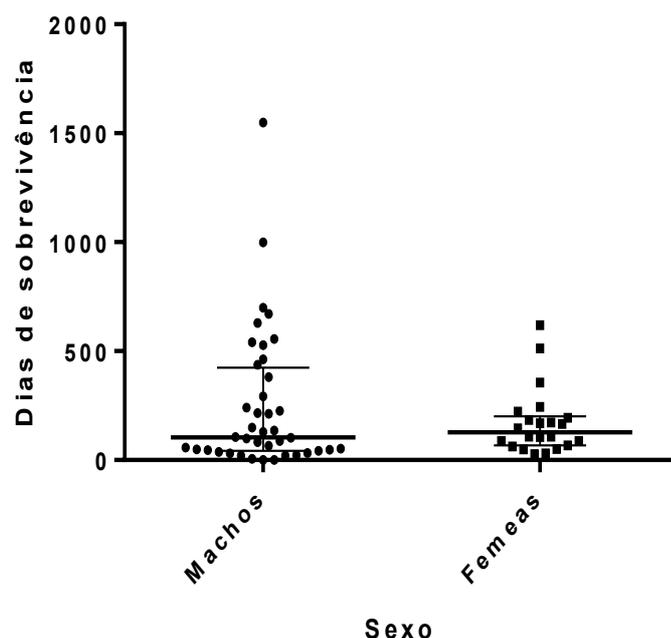


**Figura 8. Resultados do teste não-paramétrico de Dunn avaliando o tempo de sobrevida para as diferentes raças.**

Com relação ao sexo, os valores de mediana (Tabela 3) ilustram a proximidade dos valores encontrados e assim como relatado por Ramos-Vara e colaboradores (2000), não houve diferença significativa para este parâmetro no teste de Mann Whitney (Figura 9).

**Tabela 3. Valores de mediana dos dias de sobrevida em machos e fêmeas.**

Sexo	Machos	Fêmeas
25%	43,00	66,75
<b>Mediana</b>	<b>104,0</b>	<b>127,0</b>
75%	423,8	201,0



Mann Whitney test	
P value	0.7787
Exact or approximate P value?	Exact
P value summary	ns

**Figura 9. Resultados do teste não-paramétrico de Mann Whitney ao tempo de sobrevivência para os machos e fêmeas**

**Tabela 4. Valores de mediana da sobrevivência para os grupos correspondentes a idade.**

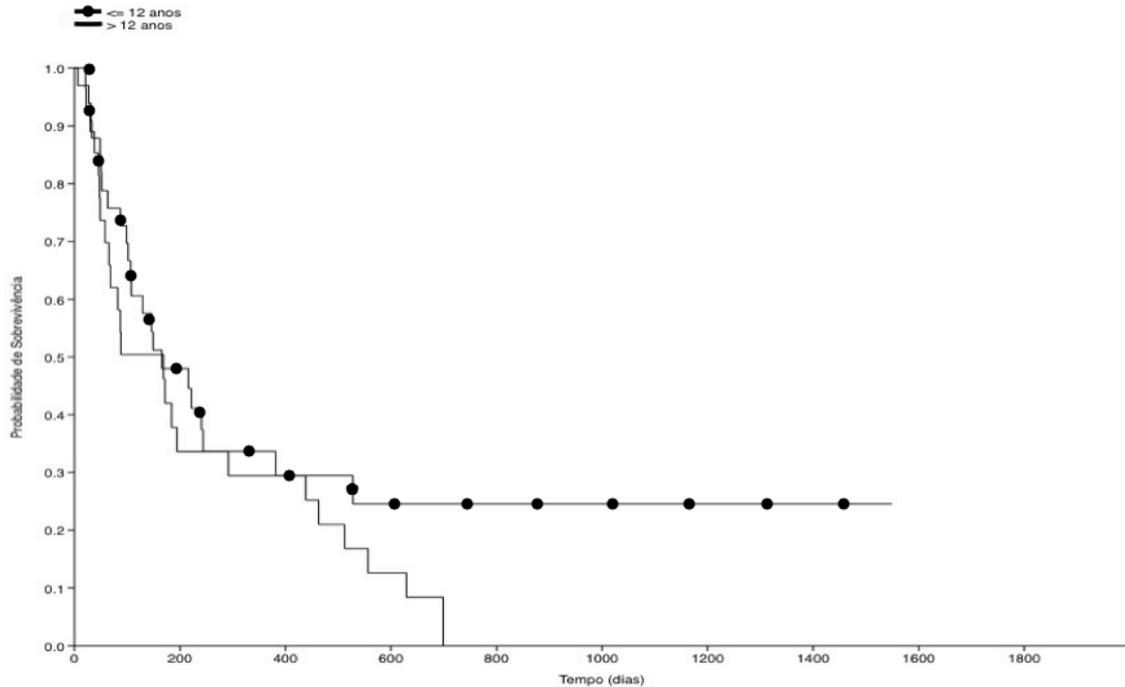
Idade	< 12 anos	>=12 anos
25%	63,00	46,50
<b>Mediana</b>	<b>136,0</b>	<b>97,00</b>
75%	518,0	279,3

No trabalho de Boston e colaboradores (2014), em que também foram avaliados a eficácia de diversos tratamentos em animais com melanoma oral, foi estipulado através da análise da curva do efeito da idade na taxa de mortalidade, que a idade de 12 anos seria apropriada para subdividir os grupos. Baseado neste trabalho e após análise das idades dos animais em que o valor da mediana foi de 12 anos e o valor da média foi 12,04 anos, subdividiu-se a variável idade em dois sub grupos, os dos animais com até 12 anos e acima de 12 anos para analisar o efeito da idade.

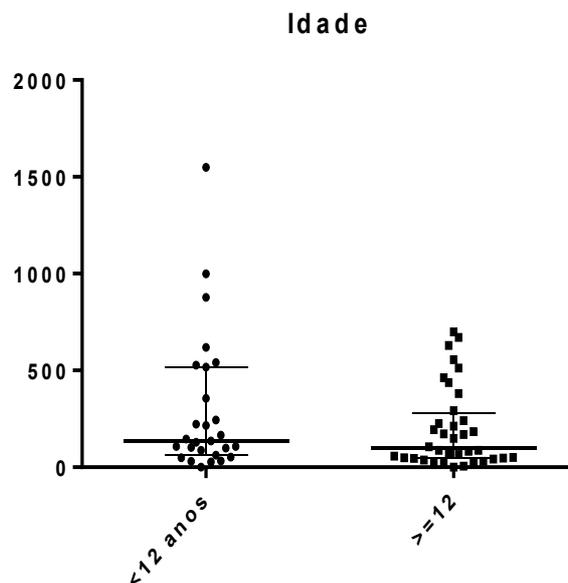
Na curva de sobrevivência de Kaplan Meier (figura 10) fica demonstrado que os animais com idade de até 12 anos ao atingirem aproximadamente 700 dias após os tratamentos, apresentam 25 % de chance de estarem vivos, enquanto que no grupo com idade maior do que 12 anos todos os animais vieram à óbito.

Com a o qual não foi significativo pelo teste de Mann Witney utilizando o valor de significância de 5% (Figura 11) o que vai de encontro ao trabalho de Smedley e colaboradores

(2011) em que esta variável não mostrou valor prognóstico na sobrevida. Boston et al. (2014) encontraram diferença significativa nesta variável, com um aumento da sobrevida dos animais até os 12 anos de idade, o que seria explicado por animais mais idosos serem submetidos a cirurgias menos agressivas e também receberem menos terapias adjuvantes. Há o questionamento no trabalho de Boston e colaboradores (2014) de o tipo de melanoma em cães mais idosos ser de uma forma mais agressiva, esta possibilidade, de aumento de agressividade da neoplasia, pode ocorrer por os cães se encontrarem em estágio mais avançado da doença.

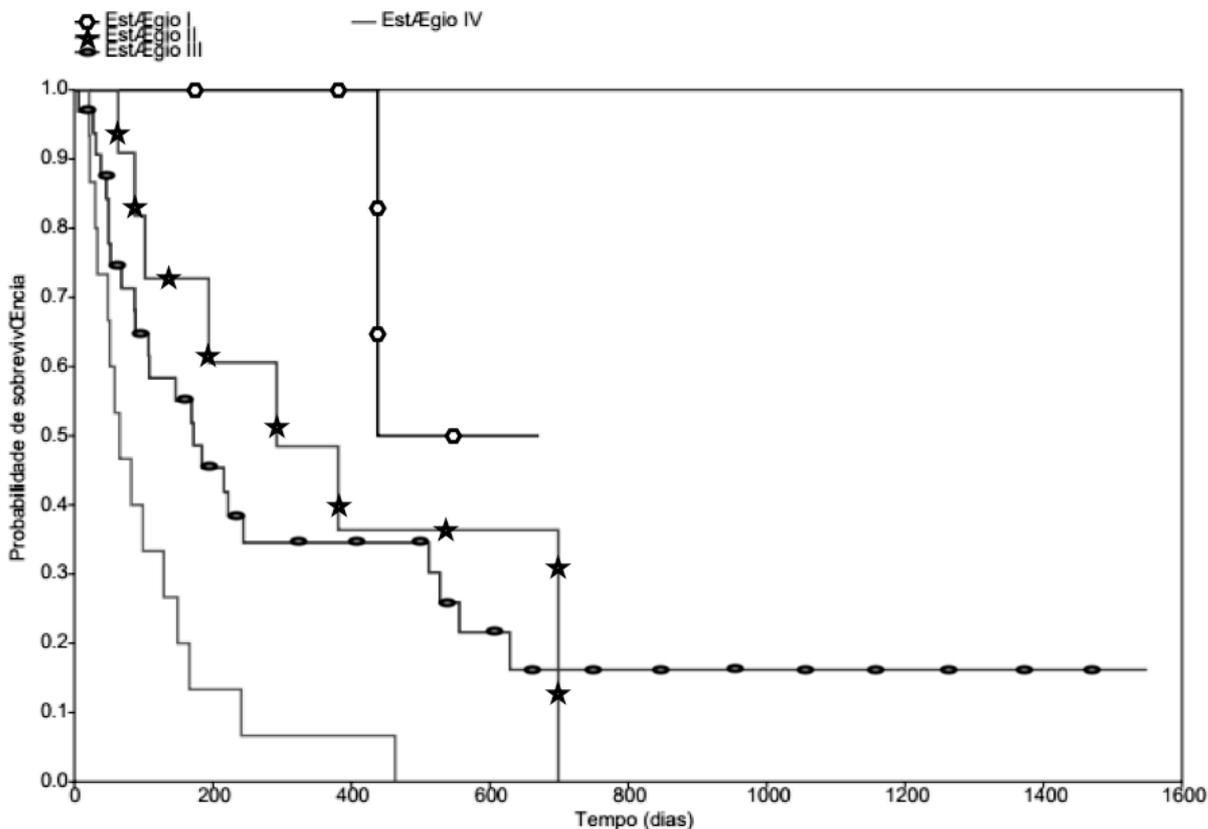


**Figura 10. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier ilustrando a probabilidade de sobrevida de animais portadores de melanoma oral canino, de acordo com a faixa etária**



**Figura 11. Resultados do teste não-paramétrico do tempo de sobrevida para diferentes grupos de idades.**

O grande número de animais estadiados nos estágios II e III, ratificam a informação na literatura de que os animais são diagnosticados tardiamente. Quanto mais precoce a identificação da neoplasia e a realização do tratamento, maiores são as chances de aumento na sobrevida dos animais (figura 12).



**Figura 12. Curva de Kaplan Meier ilustrando a probabilidade de sobrevida de animais portadores de melanoma oral canino, de acordo com o estágio em que o animal foi diagnosticado.**

Uma dificuldade do estudo foi incluir animais de um mesmo estadiamento, dentro dos diferentes protocolos terapêuticos disponíveis. Dos 63 animais, 2 foram classificados no estágio I, 12 no estágio II, 31 no estágio III e 18 no estágio IV (tabela 5).

**Tabela 5. Número de animais portadores de melanoma oral canino estadiados e distribuídos por grupo experimental.**

Grupo / Estádio										Total
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	
I		1			1					2
II	3	3	3		1		2			12
III	7	5	1	1	3		14			31
IV	1	1	2		1	1	6	3	3	18

O critério de avaliação dos tratamentos foi a mediana de dias de sobrevida que os animais apresentaram. A tabela 6 e a figura 13 mostram de forma resumida o número de animais utilizados na pesquisa, a mediana de dias de sobrevida por grupo experimental. Pelas razões expostas anteriormente, o número de animais por grupo não foi homogêneo.

O grupo de animais que apresentou maior média de sobrevida foi o grupo V (CIR + QT + RT) com mediana de 512 dias e em seguida o grupo II (CIR + QT) com mediana de 383 dias. O valor do grupo V é bem superior ao alcançado por outros estudos que envolveram radioterapia (PROULX et al, 2003; FREEMAN et al., 2003; MURPHY et al., 2005 e CANCEDDA et al., 2014). O valor do grupo II é semelhante aos 389 dias de sobrevida encontrado por Brockley et al. (2013).

Freeman et al. (2004) sugerem que a quimioterapia associada a radioterapia seria um protocolo adequado no tratamento do melanoma oral pois agem em diferentes subpopulações baseados em hipóxia, especificidade de ciclo celular e Ph, mas no estudo da sua equipe não houve diferença estatística que indicasse aumento de sobrevida, provavelmente por utilizarem doses baixas de agentes quimioterápicos.

No trabalho de Boston e colaboradores (2014) tiveram como objetivo investigar um protocolo multimodal que fosse mais eficaz no tratamento do melanoma oral, mas nenhum dos protocolos avaliados obteve diferença significativa, sobrevida de 335 dias para o grupo com terapia adjuvante e 352 dias para o grupo sem terapia, valores diferentes do presente estudo em que o grupo com cirurgia obteve 120 dias de sobrevida e encontramos até 512 dias quando da associação de 3 modalidades terapêuticas associadas.

**Tabela 6 Resultado do número de animais portadores de melanoma oral divididos nos diferentes grupos experimentais**

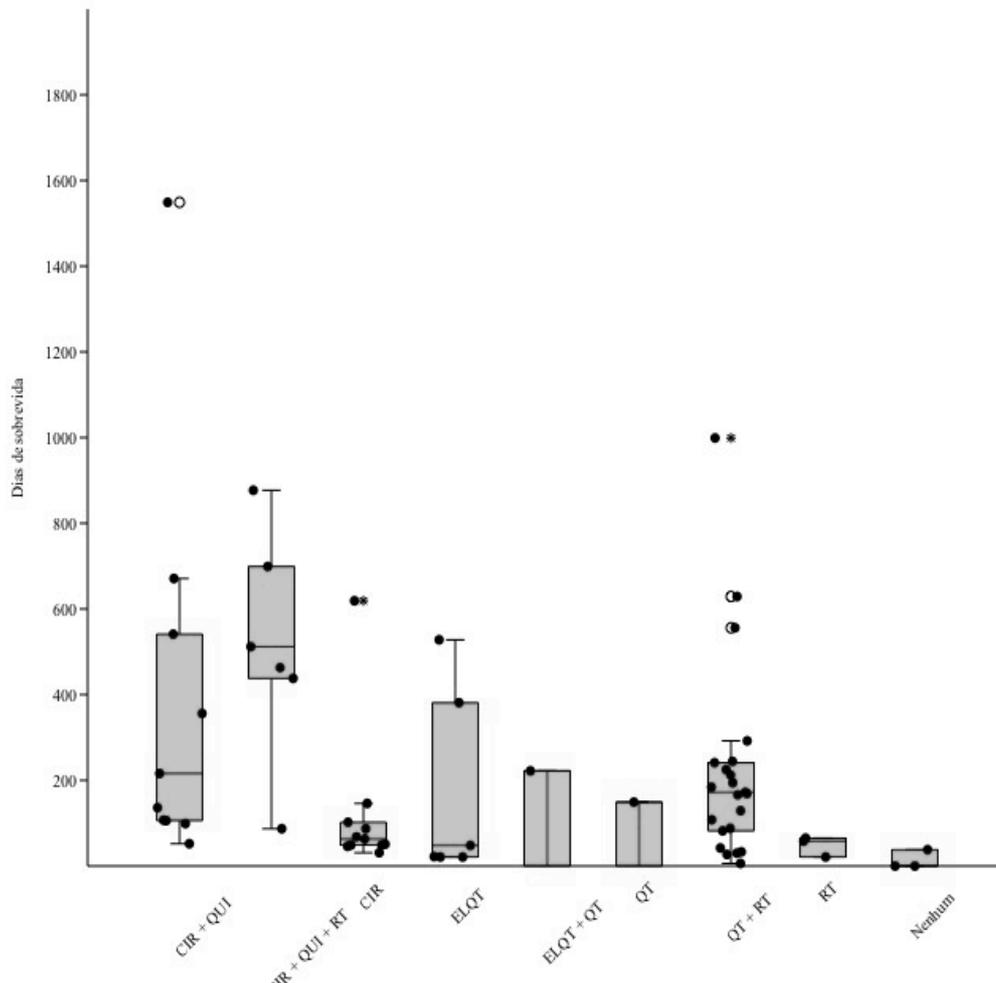
<b>Grupo</b>	<b>Metodologia utilizada</b>	<b>Número de Animais</b>	<b>Dias de Sobrevida</b>
<b>I</b>	<b>CIR</b>	<b>11</b>	<b>120</b>
<b>II</b>	<b>CIR + QT</b>	<b>10</b>	<b>383</b>
<b>III</b>	<b>ELQT</b>	<b>06</b>	<b>170</b>
<b>IV</b>	<b>ELQT + QT</b>	<b>01</b>	<b>222</b>
<b>V</b>	<b>CIR + QT + RT</b>	<b>06</b>	<b>512</b>
<b>VI</b>	<b>QT</b>	<b>01</b>	<b>149</b>
<b>VII</b>	<b>QT + RT</b>	<b>22</b>	<b>219</b>
<b>VIII</b>	<b>RT</b>	<b>03</b>	<b>48</b>
<b>IX</b>	<b>EUT</b>	<b>03</b>	<b>0</b>

**CIR: Cirurgia; QT: Quimioterapia; ELQT: Eletroquimioterapia; RT: Radioterapia; EUT: Eutanásia**

Na figura 13 observamos a distribuição dos casos frente aos diversos protocolos. Apesar da maior mediana do grupo V, outros protocolos (grupos II e VII) possuem alguns

animais que viveram mais (até aproximadamente 1600 dias no caso do Grupo II) e que permaneciam vivos.

Excluindo o grupo VI (quimioterapia que possuía somente 1 caso) vemos que os grupos que envolvem isoladamente algum protocolo, como cirurgia, radioterapia e até mesmo a eutanásia, tem a distribuição dos casos bem próximas, o que pode sugerir que tratamentos isolados não são os mais indicados com sobrevida pequena e pior prognóstico.



**Figura 13. Distribuição dos animais com melanoma oral por tipo de tratamento realizado e a resposta em dias de sobrevida.**

No grupo I (Tabela 7), em que foi adotada apenas a cirurgia, 11 animais estavam nesse grupo distribuídos em 3 no estágio II, 7 no estágio III e 1 no estágio IV. Os animais que se encontravam no estadiamento II tiveram mediana de sobrevida bem superior.

**Tabela 7. Número de animais do grupo experimental cirurgia divididos por estadiamento com seus respectivos dias de sobrevida.**

<b>Grupo I (11 animais)</b>	<b>Dias de sobrevida</b>	<b>Mediana de dias de sobrevida</b>
<b>Estadiamento II</b>	<b>619</b>	<b>245</b>
<b>Estadiamento II</b>	<b>68</b>	
<b>Estadiamento II</b>	<b>49</b>	
<b>Estadiamento III</b>	<b>146</b>	<b>70</b>
<b>Estadiamento III</b>	<b>49</b>	
<b>Estadiamento III</b>	<b>31</b>	
<b>Estadiamento III</b>	<b>51</b>	
<b>Estadiamento III</b>	<b>63</b>	
<b>Estadiamento III</b>	<b>46</b>	
<b>Estadiamento III</b>	<b>102</b>	
<b>Estadiamento IV</b>	<b>87</b>	<b>87</b>

No grupo II (Tabela 8), cuja técnica abordada foi a da cirurgia com quimioterapia, foram agrupados 10 animais, sendo 1 no estágio I, 3 no estágio II, 5 no estágio III e 1 no estágio IV.

**Tabela 8. Número de animais do grupo experimental cirurgia com quimioterapia divididos por estadiamento com seus respectivos dias de sobrevida.**

<b>Grupo II (10 animais)</b>	<b>Dias de sobrevida</b>	<b>Mediana de dias de sobrevida</b>
<b>Estadiamento I</b>	<b>356</b>	<b>356</b>
<b>Estadiamento II</b>	<b>136</b>	<b>136</b>
<b>Estadiamento II</b>	<b>1549</b>	
<b>Estadiamento II</b>	<b>107</b>	
<b>Estadiamento III</b>	<b>671</b>	<b>106</b>
<b>Estadiamento III</b>	<b>99</b>	
<b>Estadiamento III</b>	<b>106</b>	
<b>Estadiamento III</b>	<b>52</b>	
<b>Estadiamento III</b>	<b>216</b>	
<b>Estadiamento IV</b>	<b>541</b>	<b>541</b>

No grupo III (Tabela 9), onde foi empregado apenas eletroquimioterapia, foram agrupados seis animais, sendo 3 animais agrupados no estágio II, 1 no estágio III e 2 no estágio IV.

**Tabela 9. Número de animais do grupo experimental Eletroquimioterapia divididos por estadiamento com seus respectivos dias de sobrevida.**

<b>Grupo III (06 animais)</b>	<b>Dias de sobrevida</b>	<b>Mediana de dias de sobrevida</b>
<b>Estadiamento II</b>	<b>21</b>	<b>21</b>
<b>Estadiamento II</b>	<b>21</b>	
<b>Estadiamento II</b>	<b>48</b>	
<b>Estadiamento III</b>	<b>528</b>	<b>528</b>
<b>Estadiamento IV</b>	<b>381</b>	<b>403</b>
<b>Estadiamento IV</b>	<b>22</b>	

No grupo IV, onde foi empregado a eletroquimioterapia associado à quimioterapia apenas um animal foi utilizado, e que possuía estágio III. Esse animal apresentou sobrevida de 222 dias. Já no grupo V (Tabela 10), em que foi empregado a associação de cirurgia com quimioterapia e radioterapia foram selecionados seis animais sendo 1 animal no estágio I, II e IV e 3 animais agrupados no estágio III.

**Tabela 10. Número de animais do grupo experimental cirurgia, quimioterapia e radioterapia divididos por estadiamento com seus respectivos dias de sobrevida.**

<b>Grupo V (06 animais)</b>	<b>Dias de sobrevida</b>	<b>Mediana de dias de sobrevida</b>
<b>Estadiamento I</b>	<b>877</b>	<b>877</b>
<b>Estadiamento II</b>	<b>87</b>	<b>87</b>
<b>Estadiamento III</b>	<b>699</b>	<b>463</b>
<b>Estadiamento III</b>	<b>463</b>	
<b>Estadiamento III</b>	<b>438</b>	
<b>Estadiamento IV</b>	<b>512</b>	<b>512</b>

No grupo VI, em que apenas foi utilizada a quimioterapia, apenas um animal participou do grupo, apresentando estadiamento IV com sobrevida de 149 dias. Vale ressaltar que o animal apresentava o pior estadiamento e a cirurgia não foi considerada uma opção pelo tutor, que não possuía recursos financeiros para outras modalidades terapêuticas.

No grupo VII (Radioterapia + Quimioterapia) foram agrupados 22 animais, sendo 2 animais agrupados no estágio II, 14 no estágio III e 6 no estágio IV, com sobrevida média de 170 dias (Tabela 11).

**Quadro 11. Número de animais do grupo experimental radioterapia associada à quimioterapia divididos por estadiamento com seus respectivos dias de sobrevida.**

<b>Grupo VII (22 animais)</b>	<b>Dias de sobrevida</b>	<b>Mediana de dias de sobrevida</b>
<b>Estadiamento II</b>	<b>556</b>	<b>777</b>
<b>Estadiamento II</b>	<b>999</b>	
<b>Estadiamento III</b>	<b>42</b>	<b>170</b>
<b>Estadiamento III</b>	<b>212</b>	
<b>Estadiamento III</b>	<b>225</b>	
<b>Estadiamento III</b>	<b>629</b>	
<b>Estadiamento III</b>	<b>244</b>	
<b>Estadiamento III</b>	<b>166</b>	
<b>Estadiamento III</b>	<b>27</b>	
<b>Estadiamento III</b>	<b>129</b>	
<b>Estadiamento III</b>	<b>292</b>	
<b>Estadiamento III</b>	<b>169</b>	
<b>Estadiamento III</b>	<b>172</b>	
<b>Estadiamento III</b>	<b>108</b>	
<b>Estadiamento III</b>	<b>194</b>	
<b>Estadiamento III</b>	<b>88</b>	
<b>Estadiamento IV</b>	<b>30</b>	<b>57</b>
<b>Estadiamento IV</b>	<b>82</b>	
<b>Estadiamento IV</b>	<b>33</b>	
<b>Estadiamento IV</b>	<b>184</b>	
<b>Estadiamento IV</b>	<b>241</b>	
<b>Estadiamento IV</b>	<b>6</b>	

A radioterapia isoladamente foi utilizada em 3 animais, todos no estágio IV. A sobrevida dos animais foi de 21, 65 e 58 dias, o que dá uma mediana de 48 dias.

Silva e colaboradores (2016) obtiveram resposta melhor ao do estudo, com sobrevida de quase um ano, realizando duas vezes o procedimento. Entretanto, não foi informado pelos autores o estágio que o animal estava, o que não permite comparações mais fidedignas. Em três animais com péssima qualidade de vida optou-se pela eutanásia.

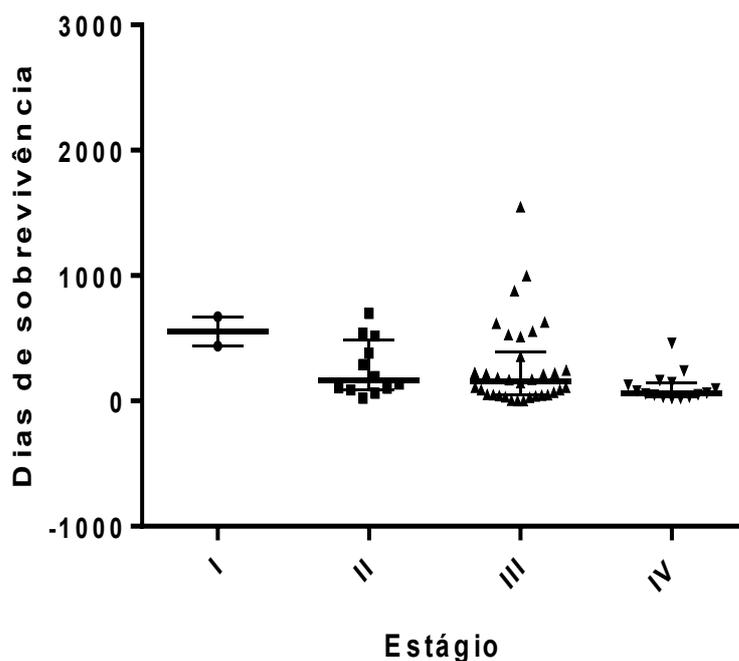
Apesar do número de animais submetidos ao tratamento, alguns protocolos tiveram apenas um animal, como o grupo IV, onde foi utilizado apenas a eletroquimioterapia. A utilização da ferramenta estatística foi empregada para comparar a sobrevida dos estádios em que foram diagnosticados os animais.

Os valores de mediana dos dias de sobrevida apresentam uma variação muito grande entre os estágios I e IV (tabela 12), e valores mais próximos entre os estágios II e III. Ressalto que somente 2 animais foram categorizados no Estágio I. E que o animal com a maior sobrevida se encontrava no estágio III. O trabalho de MacEwen et al. (1986) cita que a mediana de sobrevida dos animais submetidos a cirurgia e a cirurgia com a terapia pós operatória adjuvante de *Corynebacterium parvum* foi no estágio I foi de 511 dias, para o estágio II 160 dias e 168 dias para o estágio III o que é semelhante aos valores encontrados no presente estudo.

**Tabela 12. Valores de mediana da sobrevida para os diferentes TNM.**

<b>Estadiamento</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>
25%	438,0	90,75	48,25	33,00
<b>Mediana</b>	<b>554,5</b>	<b>165,0</b>	<b>157,5</b>	<b>65,00</b>
75%	671,0	483,8	395,0	149,0
Máximo	671,0	699,0	1549	463,0

Comparando-se os estadiamentos com relação aos dias de sobrevida através do teste não paramétrico de comparação múltipla de Dunnn, não houve diferença à significância de 5% o que vai de encontro aos trabalhos de Hahn et al. (1994) e Smedley et al. (2011). Hahn et al. (2011) inclusive propõe um estadiamento diferente daquele proposto pela Organização Mundial de Saúde (OWEN, 1980), já que em humanos o linfonodo ipsilateral e contralateral são considerados como de valor prognóstico no melanoma de cavidade oral em humanos.



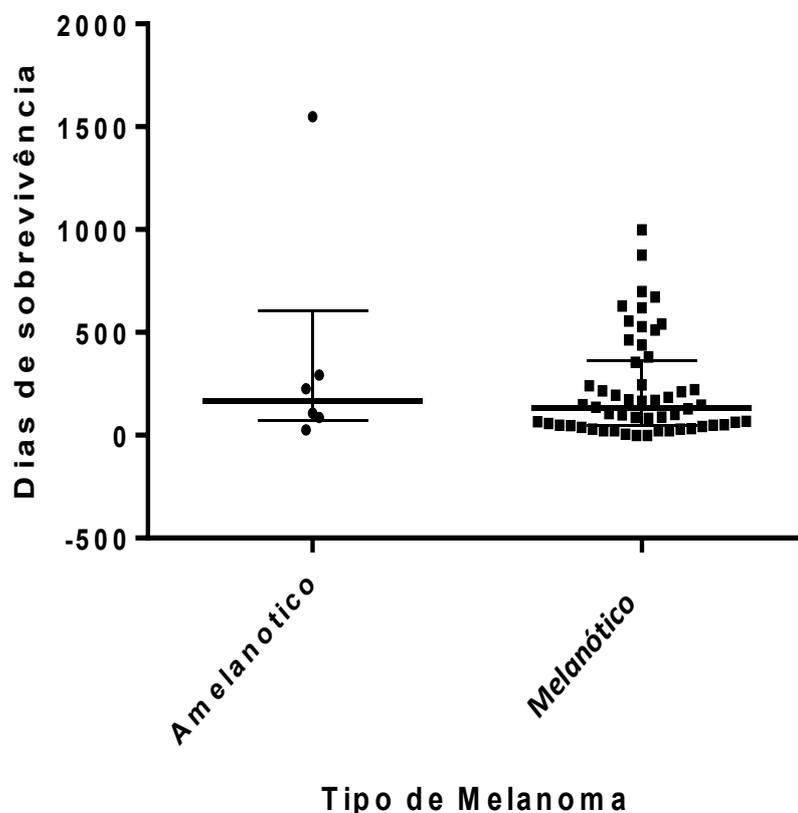
Dunn's multiple comparisons test	Mean rank diff.	Significant?	Summary
I vs. II	17.58	No	ns
I vs. III	21.69	No	ns
I vs. IV	31.27	No	ns
II vs. III	4.108	No	ns
II vs. IV	13.68	No	ns
III vs. IV	9.575	No	ns

**Figura 14. Teste de comparação múltipla de Dunn da taxa de sobrevivência pelos diferentes estadiamentos.**

Quanto ao melanoma ser do tipo fenotípico melanótico e não-melanótico, os valores de mediana ficaram bem próximos (Tabela 13) e não houve diferença significativa ao teste de Mann Whitney no tempo de sobrevida (Figura 15), ao contrário de Teixeira (2011) em que os animais acometidos por melanomas do tipo amelanóticos tiveram taxa de sobrevida menor do que os melânicos. Segundo o mesmo autor, os melanomas que não possuem melanina assumem um comportamento mais agressivo com maior proliferação celular e diminuição da apoptose.

**Tabela 13. Valores de mediana da sobrevida para melanomas melanóticos e amelanóticos.**

Tipo	Amelanótico	Melanótico
25%	72,00	47,50
<b>Mediana</b>	<b>166,5</b>	<b>132,5</b>
75%	606,3	362,3



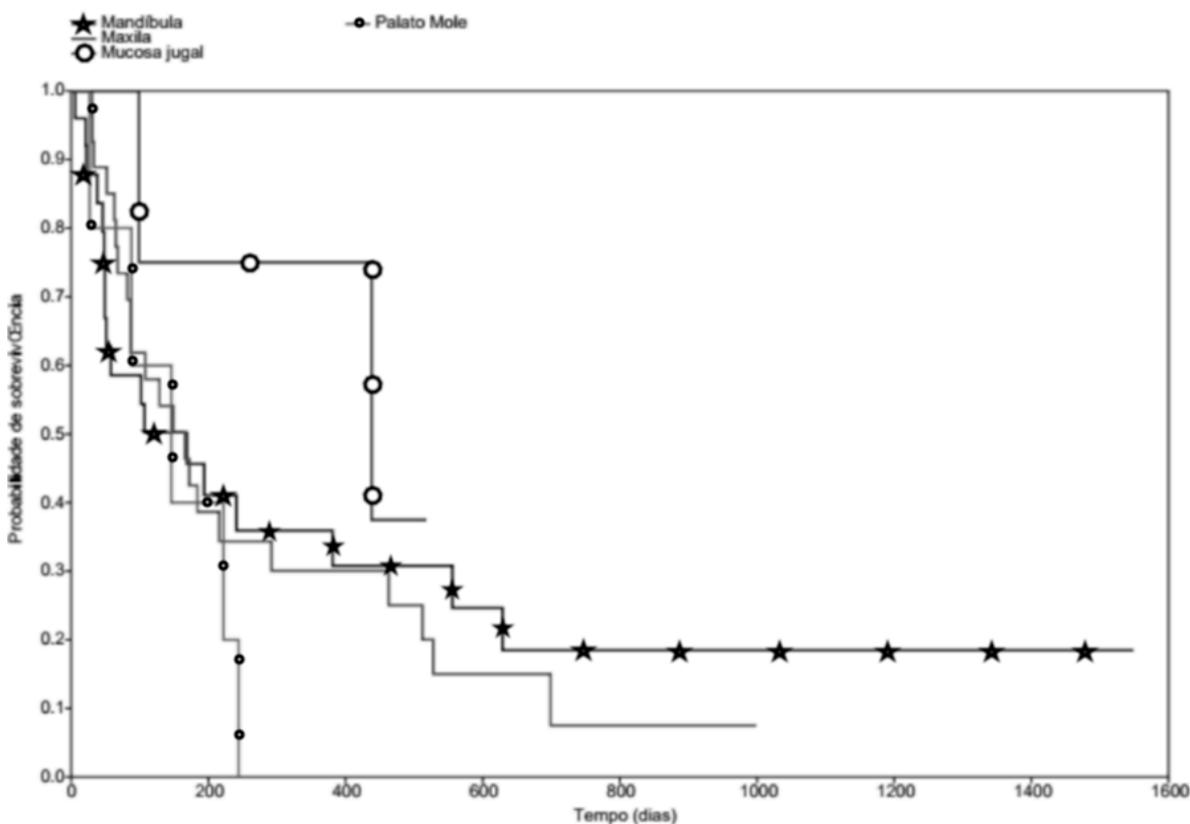
Mann Whitney test	
P value	0.5577
Exact or approximate P value?	Exact
P value summary	ns
Significantly different? (P < 0.05)	No

**Figura 15. Resultados do teste não-paramétrico de Mann Withney do tempo de sobrevida para melanomas melanóticos e amelanóticos**

A tabela da mediana dos dias de sobrevida (tabela 14) mostra que os animais com melanoma localizado na mucosa jugal apresentaram mediana bem superior do que as demais localizações anatômicas. Este fato pode ter relação com a superficialidade da mucosa jugal frente às demais localizações, com menos vascularização da região. Não foi encontrado na literatura consultada Na análise de sobrevivência a localização das neoplasias influenciou a sobrevida dos animais. Animais com localização do melanoma no palato mole apresentaram pior prognóstico segundo a curva de Kaplan Meier(figura 16).

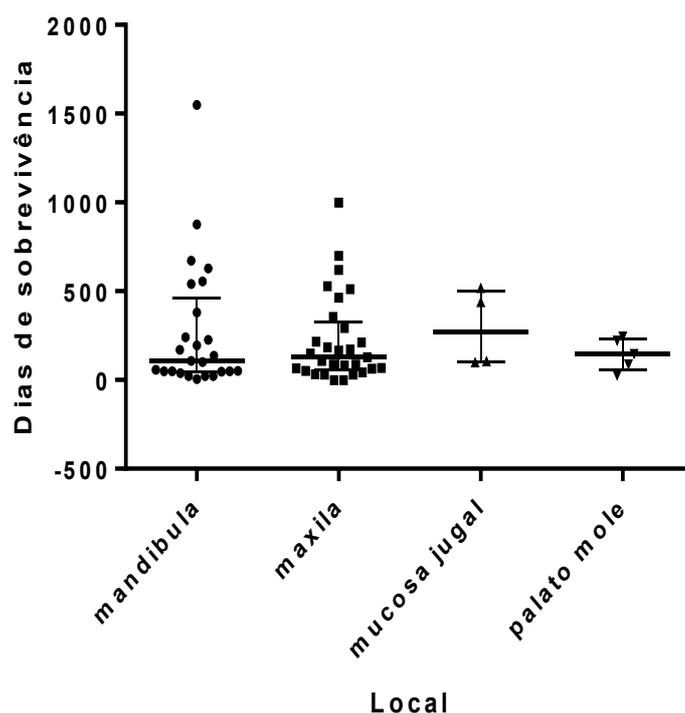
**Tabela 14. Valores de mediana da sobrevida quanto à localização do melanoma na cavidade oral.**

Local	Mandibula	Maxila	Mucosa jugal	Palato mole
25%	47,00	57,50	100,8	57,50
<b>Mediana</b>	<b>107,0</b>	<b>129,0</b>	<b>272,0</b>	<b>146,0</b>
75%	461,0	324,0	498,0	233,0



**Figura 16. Gráfico de Análise de sobrevivência ilustrando a probabilidade de sobrevida de animais portadores de melanoma oral canino, de acordo com a localização da neoplasia na cavidade oral.**

Na Figura 17 têm-se a análise de sobrevivência e pelo teste de comparação múltipla de Dunn observa-se que não houve diferença estatística entre a localização anatômica do melanoma oral e os dias de sobrevida assim como o encontrado no trabalho de Ramos-Vara et al.(2000) onde, ao avaliar-se 382 cães com melanoma oral, não houve diferença estatística significativa para este parâmetro.

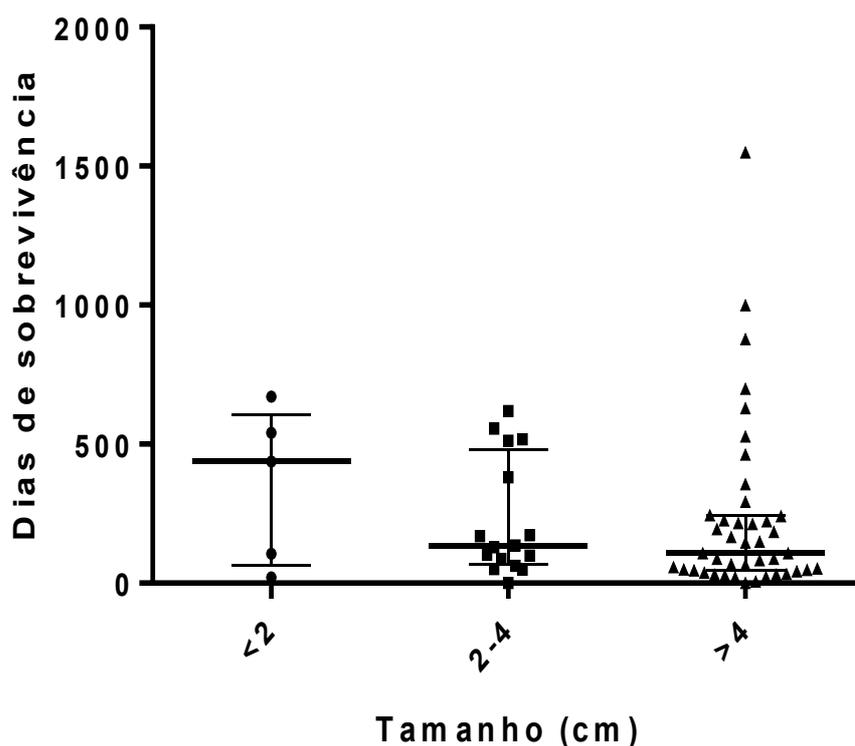


Dunn's multiple comparisons test	Mean rank diff.	Significant?	Summary
mandibula vs. maxila	-0.4841	No	ns
mandibula vs. mucosa jugal	-8.510	No	ns
mandibula vs. palato mole	0.0400	No	ns
maxila vs. mucosa jugal	-8.026	No	ns
maxila vs. palato mole	0.5241	No	ns
mucosa jugal vs. palato mole	8.550	No	ns

**Figura 17. Teste de comparação múltipla de Dunn quanto à localização do melanoma na cavidade oral e sua correlação com a sobrevida.**

Não houve diferença estatística entre as 3 categorias em que foram alocados os diferentes tamanhos máximos das neoplasias encontradas (figura 18), assim como o encontrado por Hahn et al. (1994) e Smedley et al. (2011). Estas categorias foram criadas para realizar a análise de sobrevivência e foram baseadas no trabalho de Owen (1980) para categorizar o tamanho das neoplasias orais dentro dos diferentes estadiamentos propostos.

No trabalho de Boston e colaboradores (2014) é realizada a mesma distribuição em categorias, mas neste estudo houve diferença estatística, em que os tumores com mais de 4cm de diâmetro proporcionaram pior prognóstico que os demais. Segundo os autores quanto maior a neoplasia, mais invasiva ela é, está presente há mais tempo aumentando as chances de metástase e extremamente difícil de atingir o controle local com a cirurgia.



Dunn's multiple comparisons test	Mean rank diff.	Significant?	Summary
<2 vs. 2-4	5.719	No	ns
<2 vs. >4	9.071	No	ns
2-4 vs. >4	3.353	No	ns

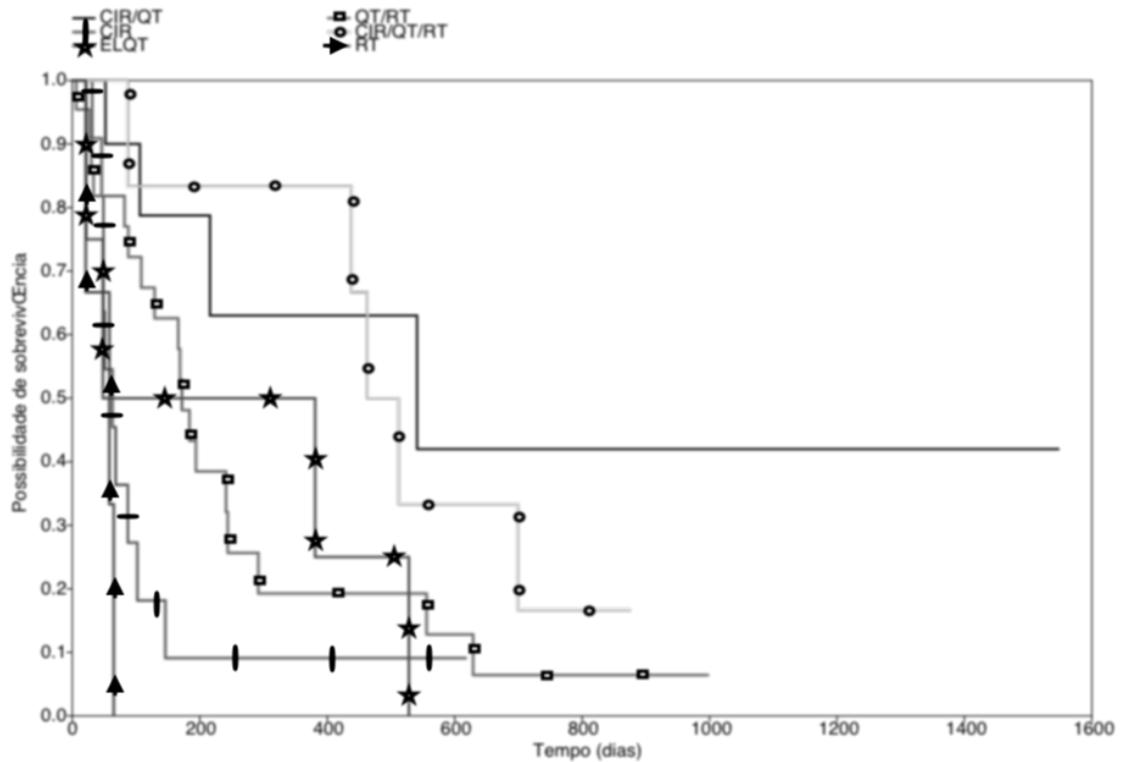
**Figura 18.** Teste de comparação múltipla de Dunn's quanto ao tamanho do melanoma na cavidade oral.

Os valores de mediana encontrados (Tabela 15), mostram que o valor encontrado para o grupo submetido à cirurgia com radioterapia e quimioterapia (terapia multimodal) foi mais que o dobro do segundo grupo com a maior mediana (eletroquimioterapia), resultado que vai de encontro com os dados da literatura como no trabalho de Boston et al. (2014) onde a mediana do grupo submetido a radioterapia após a cirurgia foi de 1747 dias enquanto que com o procedimento cirúrgico radical sem tratamento adjuvante foi de 354 dias.

**Tabela 15.** Valores de mediana da sobrevida para os diferentes tratamentos.

Tratamentos	Cir/QT	Cir/QT/RT	Cirurgia	ELQT	RT	Nenhum	QT/RT
25%	104,3	350,3	49,00	21,75	21,00	0,0	72,00
<b>Mediana</b>	<b>176,0</b>	<b>487,5</b>	<b>63,00</b>	<b>214,5</b>	<b>58,00</b>	<b>0,0</b>	<b>170,5</b>
75%	573,5	743,5	102,0	520,5	65,00	38,00	241,8

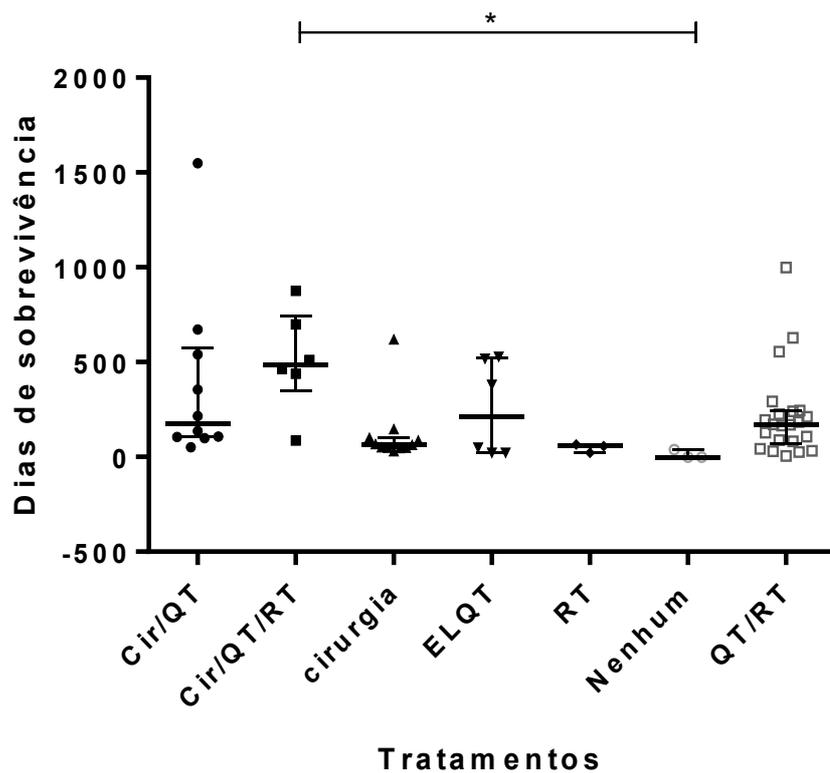
Através da análise da curva de Kalan Meier (Figura 19), o grupo com o melhor prognóstico foi o que envolveu cirurgia e quimioterapia, seguido pelo grupo cirurgia com quimioterapia e radioterapia e em seguida o grupo quimioterapia com radioterapia.



**Figura 19. Gráfico de Análise de sobrevivência ilustrando a probabilidade de sobrevivência de animais portadores de melanoma oral canino, de acordo com o tratamento realizado.**

Pelo teste não paramétrico de comparação múltipla de Dunn (Figura 20), a única diferença significativa com relação à sobrevivência ocorreu entre o grupo submetido ao tratamento com cirurgia, radioterapia e quimioterapia (terapia multimodal) em relação ao grupo que optou por nenhum tratamento (eutanásia).

Seria esperado que os outros grupos, em que se optou por algum tipo de tratamento, também obtivessem diferença estatística com relação ao grupo que optou por não ser tratado, já que, a mediana do grupo não tratado foi de 0 (zero) dias, enquanto todos os demais grupos apresentaram medianas superiores.



Dunn's multiple comparisons test	Mean rank diff.	Significant?	Summary
Cir/QT vs. Cir/QT/RT	-8.583	No	ns
Cir/QT vs. cirurgia	16.45	No	ns
Cir/QT vs. ELQT	10.42	No	ns
Cir/QT vs. RT	24.67	No	ns
Cir/QT vs. Nenhum	34.83	No	ns
Cir/QT vs. QT/RT	6.727	No	ns
Cir/QT/RT vs. cirurgia	25.04	No	ns
Cir/QT/RT vs. ELQT	19.00	No	ns
Cir/QT/RT vs. RT	33.25	No	ns
Cir/QT/RT vs. Nenhum	43.42	Yes	*
Cir/QT/RT vs. QT/RT	15.31	No	ns
cirurgia vs. ELQT	-6.038	No	ns
cirurgia vs. RT	8.212	No	ns
cirurgia vs. Nenhum	18.38	No	ns
cirurgia vs. QT/RT	-9.727	No	ns
ELQT vs. RT	14.25	No	ns
ELQT vs. Nenhum	24.42	No	ns
ELQT vs. QT/RT	-3.689	No	ns
RT vs. Nenhum	10.17	No	ns
RT vs. QT/RT	-17.94	No	ns
Nenhum vs. QT/RT	-28.11	No	ns

**Figura 20. Teste de comparação múltipla de Dunn's para os diferentes tratamentos.**

A tabela 16 demonstra os valores de mediana de dois grupos, os que receberam ou não quimioterapia como parte do tratamento. Os resultados mostram que a mediana do grupo com quimioterapia é 3,49 vezes superior ao grupo que não recebeu quimioterapia, informação que Cancedda et al. (2014) acham como relevante, no trabalho destes pesquisadores, trabalhando com temozolomida em associação com a radioterapia, não

encontraram diferença estatística entre os grupos, mas os animais que fizeram uso da temozolomida obtiveram mediana de sobrevida de 401 dias frente à 192 dias daqueles que não utilizaram.

**Tabela 16. Valores de mediana da sobrevida para animais submetidos ou não à quimioterapia.**

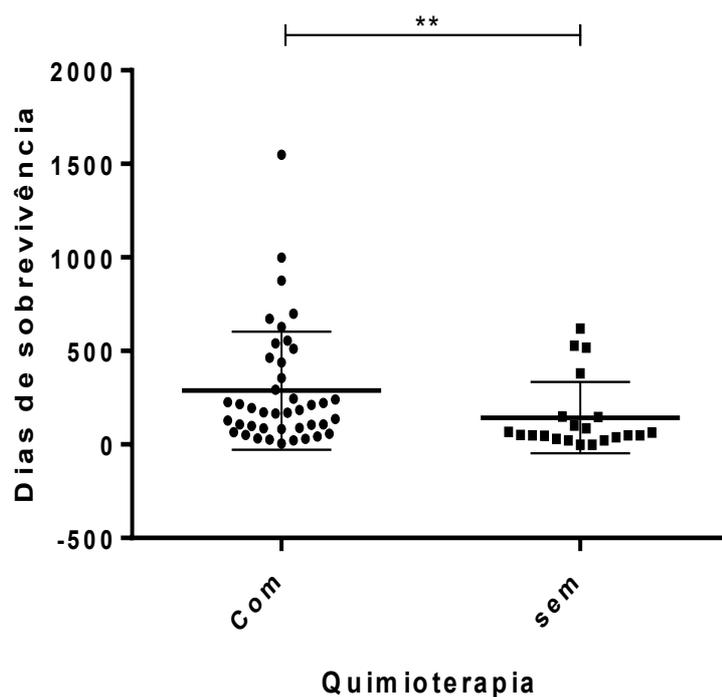
<b>Quimioterapia</b>	<b>Com QT</b>	<b>Sem QT</b>
25%	85,75	34,5
<b>Mediana</b>	<b>178,0</b>	<b>51,00</b>
75%	444,3	147,5

O resultado do teste de Mann-Whitney (Figura 21) foi significativo a 1% de significância, em que quando incluso a quimioterapia como parte do tratamento, os animais viveram mais do que os animais em que não a tiveram incluída no seu protocolo, informação que contraria diversos trabalhos que trabalharam com estudos retrospectivos e terapias multimodais e que não encontraram correlação positiva de algum tratamento (BOSTON et al., 2014; TUOHY et al., 2014).

O melanoma oral apresenta-se como uma neoplasia local inicialmente, mas a *causa mortis* de todos os casos é por metástase à distância, por este motivo a quimioterapia, por agir sistemicamente, deveria aumentar a sobrevida dos animais que fazem uso, por combater micrometástases conforme relata Rassnick e colaboradores (2001) no seu estudo.

Freeman e colaboradores (2003) sugerem que a quimioterapia deveria fazer parte de protocolos terapêuticos contra o melanoma da cavidade oral, principalmente quando associado à cirurgia com margem ampla e com a radioterapia por amplificar a ação local.

Dank e colaboradores (2012) propõem sobre a realização de mais estudos com a carboplatina na dosagem de 300mg/m<sup>2</sup>, dosagem que foi muito variada em estudos anteriores (PROULX et al., 2003; MURPHY et al., 2005), no seu estudo eles relatam que não houve diferença estatística, mas que provavelmente foi relativo ao pequeno número de animais, limitando o poder estatístico empregado.



Mann Whitney test	
P value	0.0058
Exact or approximate P value?	Exact
P value summary	**

**Figura 21. Resultados do teste não-paramétrico de Mann-Whitney do tempo de sobrevida animais submetidos ou não à quimioterapia.**

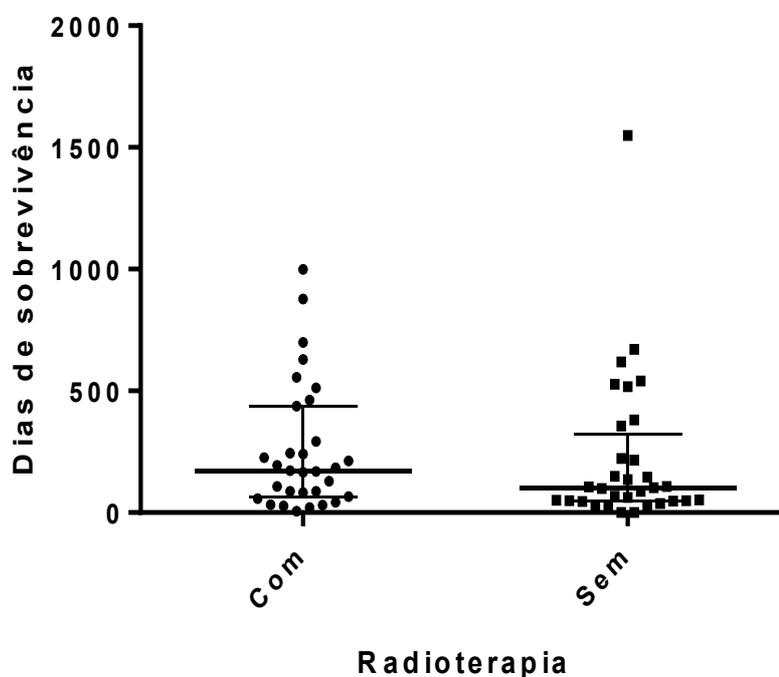
O valor de 172 dias de mediana (Tabela 17) para os animais submetidos à radioterapia ficaram abaixo dos valores obtidos por Cancedda et al.(20014) que foram de 192 dias para o para o tratamento somente com radioterapia e 401 dias para a radioterapia associada com temozolomida.

**Tabela 17. Valores de mediana da sobrevida para animais submetidos ou não à Radioterapia.**

Radioterapia	Com RT	Sem RT
25%	65,00	48,25
<b>Mediana</b>	<b>172,0</b>	<b>100,5</b>
75%	438,0	322,5

Quando subdividimos os animais em dois grandes grupos, dos que tiveram a radioterapia ou não como parte do protocolo terapêutico, não foi observada diferença

significativa a 5% na taxa de sobrevivência dos animais (Figura 22), fato que vai de encontro a Boston e colaboradores (2014).



**Figura 22. Resultados do teste não-paramétrico de Mann-Whitney do tempo de sobrevivência dos animais submetidos ou não à radioterapia.**

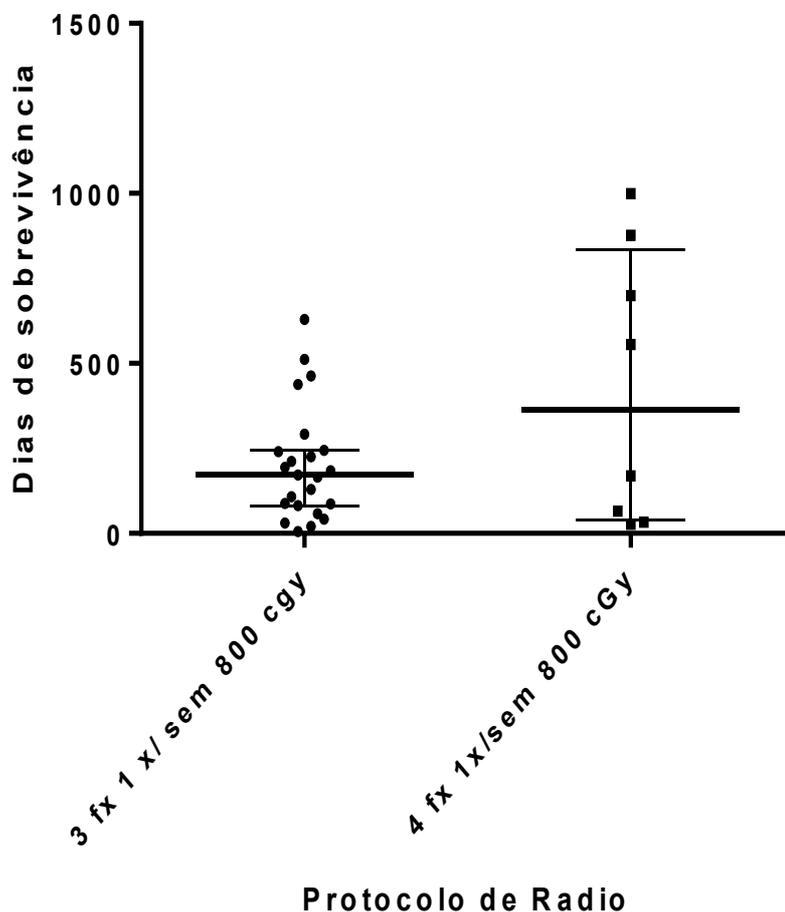
Ao se comparar os diferentes protocolos de radioterapia aplicados, é interessante observar que aumenta-se em 2,1 vezes a mediana de sobrevivência com a inclusão de mais um ciclo de tratamento (Tabela 18). Na literatura consultada (BOSTON et al., 2014; CANCEDDA et al., 2014; TUOHY et al., 2014) acerca de radioterapia, não houve uma uniformidade de protocolos, pois ocorrem variações do tipo de aparelho utilizado, tipo de radiação disponibilizada e metodologia aplicada por cada equipe.

**Tabela 18. Valores de mediana da sobrevivência para animais submetidos a diferentes protocolos radioterápicos.**

<b>Protocolo Radioterapia</b>	<b>3 fx 8 Gy</b>	<b>4 fx 8 Gy</b>
25%	82,00	41,00
<b>Mediana</b>	<b>172,0</b>	<b>362,5</b>
75%	244,0	832,5

Não houve diferença significativa a 5% ao teste de Mann-Whitney (Figura 23), quando comparados os diferentes protocolos de radioterapia empregados. Fica visível na distribuição dos casos no gráfico que os animais do protocolo 4 fx 8 Gy possui valores de

sobrevida maiores do que o outro protocolo, apesar de não existir diferença estatística, fica a opinião de que em certos casos os animais viveram por mais tempo do que a maioria dos cães que utilizaram o protocolo 3 fx 8 Gy. Um estudo mais uniforme e com um número de animais maior deve ser realizado para avaliar esta suspeita.



Mann Whitney test	
P value	0.3858
Exact or approximate P value?	Exact
P value summary	ns

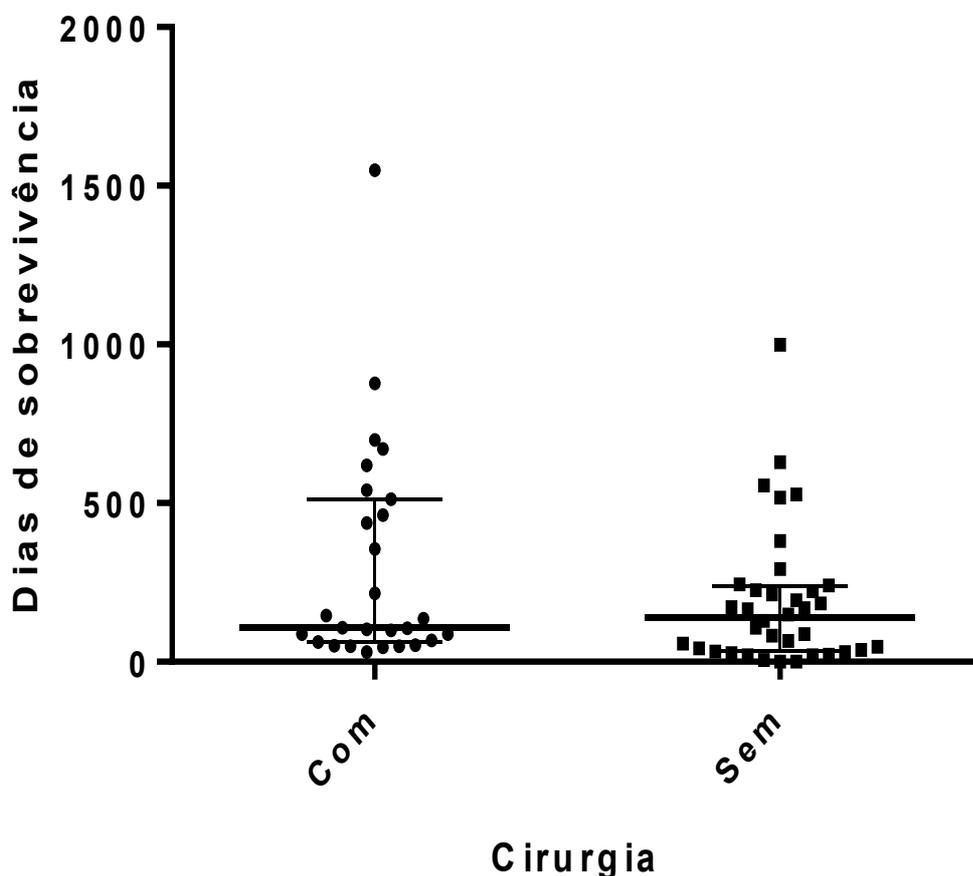
**Figura 23. Resultados do teste não-paramétrico do tempo de sobrevivência submetidos a diferentes protocolos radioterápicos**

Os valores de mediana quando subdivididos os animais entre aqueles que tiveram o procedimento cirúrgico como parte ou na totalidade do tratamento e um grupo que não foi submetido à qualquer procedimento cirúrgico, os valores de mediana (tabela 19) foram bastante próximos

**Tabela 19. Valores de mediana da sobrevida para animais submetidos à cirurgia ou não.**

<b>Cirurgia</b>	<b>Com CIR</b>	<b>Sem CIR</b>
25%	63,00	34,25
<b>Mediana</b>	<b>107,0</b>	<b>139,0</b>
75%	512,0	237,0

Quando comparados, os animais que tiveram o procedimento cirúrgico como parte ou totalidade do tratamento, com os animais que em não foram realizada cirurgia, não houve diferença estatística a 5% de significância quando comparados pelo teste de Mann-Whitney ( Figura 24). Este resultado vai de encontro à informação de Boston e colaboradores (2014), que não encontrou um tratamento que aumentasse a sobrevida dos pacientes acometidos por melanoma na cavidade oral.



**Figura 24. Resultados do teste não-paramétrico de Mann Withney do tempo de sobrevida submetidos ou não à cirurgia.**

No grupo que fez a cirurgia, estão alocados animais de 2 categorias diferentes, com obtenção de margem e sem obtenção de margem cirúrgica livre

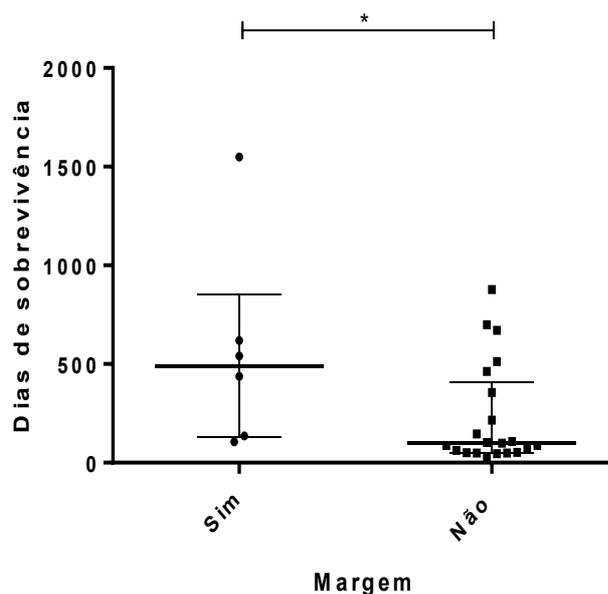
Os resultados da mediana da sobrevida dos animais que obtiveram margem cirúrgica livre (Tabela 20) foi 4,95 vezes maior do que os animais em que o procedimento cirúrgico não obteve margem livres. Valores de sobrevida maiores para cães com margem à cirurgia

também foram encontrados por outros autores (WHITE, 1991; VERSTRAETE, 2005; BOSTON et al., 2014; TUOHY et al., 2014).

**Tabela 20. Valores de mediana da sobrevida para animais que obtiveram ou não margem cirúrgica.**

Dias de sobrevida	Com Margem	Sem Margem
25%	128,5	51,50
<b>Mediana</b>	<b>489,5</b>	<b>99,00</b>
75%	851,5	409,5

Quando o animal é submetido à cirurgia radical (de forma isolada ou como parte da terapia multimodal empregada) com a margem de segurança alcançada, isto é, sem sinal de células do melanoma nas margens do material avaliado pelo exame de histopatologia, houve diferença significativa a 5% de que estes animais vivem mais do que aqueles em que a margem de segurança não foi alcançada indo de encontro a encontrado na literatura (WHITE, 1991; VERSTRAETE, 2005) e em desacordo aos trabalhos de Otnod e colaboradores (2013), Boston e colaboradores (2014) e Verganti e colaboradores (2016) que não encontraram diferença estatística significativa.



Mann Whitney test	
P value	0.0407
Exact or approximate P value?	Exact
P value summary	*

**Figura 25. Resultados do teste não-paramétrico do tempo de sobrevida dos animais submetidos à cirurgia com margem ou sem margem de segurança.**

Foram 14 animais inclusos na categoria RC, 3 animais tiveram o contato perdido, os 11 animais restantes foram:

- 6 animais submetidos à Cirurgia com Quimioterapia;
- 3 animais submetidos à Quimioterapia com Radioterapia;
- 1 animal submetido somente ao procedimento Cirúrgico;
- 1 animal submetido somente a Eletroquimioterapia.

Podemos observar que no total 7 animais tiveram inclusos o procedimento cirúrgico como parte ou na totalidade do tratamento o que é recomendado pela literatura (RAMOS-VARA et al., 2000; BOSTON et al., 2014; TREGGIARI et al., 2016).

Observamos, também, que 9 animais tiveram como terapia adjuvante a quimioterapia, o que vai de encontro ao proposto por Dank e colaboradores (2012) e contra os trabalhos de Proulx et al. (2003) e Murphy et al. (2005). Ressaltamos que no presente trabalho foi utilizada a dosagem de carboplatina de 300mg/m<sup>2</sup> conforme o recomendado pela literatura (DANK et al., 2012).

Podemos ainda classificar pelo grau de estadiamento:

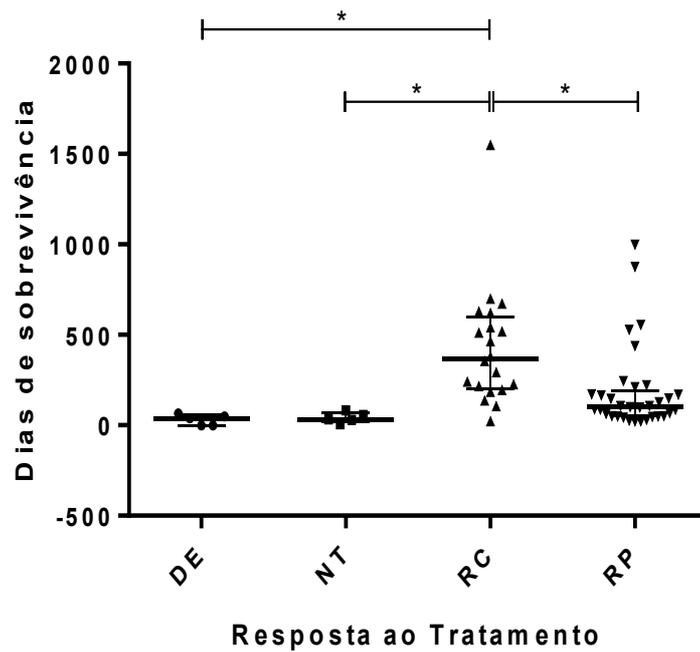
- Estágio I: 1 animal submetido à cirurgia com quimioterapia;
- Estágio II: 4 animais (3 animais submetidos à cirurgia com quimioterapia e 1 animal submetido à eletroquimioterapia);
- Estágio III: 6 animais (3 animais submetidos à quimioterapia com radioterapia, 2 animais submetidos à cirurgia com quimioterapia e 1 animal submetido à cirurgia).

Dos animais que sofreram remissão completa, 6 estavam no estágio III e 4 no estágio II, isto significa que a neoplasia estava com mais de 4 cm de diâmetro e com acometimento do linfonodo ipsilateral, mas mesmo assim encontravam-se em remissão completa, desta forma o estadiamento, da forma como proposta atualmente (OWEN, 1980), parece não ter valor prognóstico assim como afirmaram Hahn et al. (1994), Smedley et al. (2011) e Verganti et al. (2016).

**Tabela 21. Valores de mediana da sobrevida de acordo com a resposta ao tratamento.**

<b>Resposta ao tratamento</b>	<b>DE</b>	<b>NT</b>	<b>RC</b>	<b>RP</b>
25%	0,0	18,00	199,5	50,00
<b>Mediana</b>	<b>38,00</b>	<b>33,00</b>	<b>368,5</b>	<b>102,0</b>
75%	56,50	70,00	599,5	192,0

Nos casos onde houve remissão completa (RC) da neoplasia (Figura 26), houve diferença significativa frente às diferentes evoluções relatadas. Foi significativo a 1% frente aos animais com Remissão parcial (RC) e não tratados (NT) e significativo a 0,1% frente aos animais com a doença em evolução (DE). Este resultado era esperado já que remissão completa ocorre quando não há mais a presença da neoplasia primária bem como de eventuais metástases, enquanto que nas demais categorias existe uma doença em curso diminuindo a expectativa de vida do animal. Não foi encontrada na literatura informação acerca deste parâmetro avaliado.



Dunn's multiple comparisons test	Mean rank diff.	Significant?	Summary
DE vs. NT	-2.800	No	ns
DE vs. RC	-36.63	Yes	***
DE vs. RP	-19.76	No	ns
NT vs. RC	-33.83	Yes	**
NT vs. RP	-16.96	No	ns
RC vs. RP	16.86	Yes	**

**Figura 26.** Teste não paramétrico de comparação múltipla de Dunn para os diferentes tipos de evolução da doença.

## 5 CONCLUSÕES

No estudo epidemiológico chegou-se as seguintes conclusões:

- A neoplasia oral mais prevalente nos cães atendidos no setor de oncologia da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro entre os anos de 2011 e 2017 foi o melanoma.
- Os cães Sem Raça Definida (SRD) foram a raça mais prevalente, assim como os do sexo masculino e a mediana de idade de acometimento foi 10 anos.
- A maxila foi o local mais acometido por neoplasias da cavidade oral.

No estudo multicêntrico acerca dos diferentes tratamentos do melanoma da cavidade oral pode-se afirmar:

- Durante a evolução da doença, os animais que apresentaram remissão completa tiveram aumento da sobrevida frente às demais evoluções clínicas.
- Os animais que obtiveram margem cirúrgica livre sobreviveram por mais tempo do que aqueles que não obtiveram a margem livre do tumor.
- O presente estudo evidenciou que quando o tratamento utilizado para o melanoma na cavidade oral em cães envolveu a quimioterapia com a carboplatina como parte do protocolo, aumentou a sobrevida do que naqueles pacientes que não utilizaram o quimioterápico.

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMORY, J.T.; REETZ, J.A.; SÁNCHEZ, M.D.; BRADLEY, C.W.; LEWIS, J.R.; REITER A.M.; MAI, W. Computed tomographic characteristics of odontogenic neoplasms in dogs. **Veterinary radiology & ultrasound**, v. 55, n. 2, p. 147–158, 2014.
- AQUINO, J. U.; PINHEIRO, L. G. P.; VASQUES, P. H. D.; ROCHA, J. I. X.; CRUZ, D. A.; BESERRA, H. E. O.; CAVALCANTE, R. V. Modelo canino experimental para a pesquisa do linfonodo sentinela na vulva usando tecnécio e azul patente. **Acta Cirurgica Brasileira**, v.27, n. 2, p. 102-108, 2012.
- ARMBRUST, L. J.; BILLER, D. S.; BAMFORD, A.; CHUN, R.; GARRET, L. D.; SANDERSON, M. W. Comparison of three-view thoracic radiography and computed tomography for detection of pulmonary nodules in dogs with neoplasia. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 240, n. 9, p. 1088–1094, maio 2012.
- ARZI, B.; VERSTRAETE, F. J. M. Mandibular Rim Excision in Seven Dogs. **Veterinary Surgery**, v. 39, n. 2, p. 226–231, fev. 2010.
- ATHERTON, M. J.; MORRIS, J. S.; MCDERMOTT, M. R.; LICHTY, B. D. Cancer immunology and canine malignant melanoma: A comparative review. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 169, p. 15–26, jan. 2016.
- BABA, A. I.; CĂTOI, C. Tumors of the alimentary system. In: BABA, A. I.; CĂTOI, C. (Ed.). **Comparative oncology**. Bucharest: The Publishing House of the Romanian Academy, p. 1–787. 2007.
- BARTON, A. Handbook for good clinical research practice (GCP): guidance for implementation. **Journal of Epidemiology & Community Health**, v. 61, n. 6, p. 559–559, 1 jun. 2007.
- BARTTELBORT, S. W.; BAHN, S. L.; ARIYAN, S. Rim mandibulectomy for cancer of the oral cavity. **The American Journal of Surgery**, v. 154, n. 4, p. 423–428, out. 1987.
- BATEMAN, K. E.; CATTON, P. A.; PENNOCK, P. W.; KRUTH, S. A. Therapy for the palliation of advanced cancer in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine** v.8; p. 394-399. 1994.
- BASUKI, W.; WILSON, G. J.; DENNIS, M. Peripheral odontogenic fibroma and canine acanthomatous ameloblastoma: a review of nomenclature, diagnostic evaluation and case management. **Australian Veterinary Practitioner**, v. 43, n. 4, p. 534–539, 2013.
- BECK, E. R.; WITHROW, S. J. Canine tongue tumours: a retrospective review of 57 cases. **Journal American Animal Hospital Association**; v.22; n.4; p.525-532. 1986.
- BERG, J. Principles of oncologic orofacial surgery. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 13, n. 1, p. 38–41, fev. 1998.

BERGMAN, P. J. Canine Oral Melanoma. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 22, n. 2, p. 55–60, maio 2007.

BERGMAN, P. J.; CAMPS-PALAU, M. A.; MCKNIGHT, J. A.; LEIBMAN, N. F.; CRAFT, D. M.; LEUNG, C.; LIAO, J.; RIVIERE, I.; SADELAIN, M.; HOHENHAUS, A. E.; GREGOR, P.; HOUGHTON, A. N.; PERALES, M. A.; WOLCHOK, J. D. Development of a xenogeneic DNA vaccine program for canine malignant melanoma at the Animal Medical Center. **Vaccine**, v. 24, n. 21, p. 4582–4585, 2006.

BERGMAN, P. J.; MCKNIGHT, J.; NOVOSAD, A.; CHARNEY, S.; FARRELLY, J.; CRAFT, D.; WULDERK, M.; JEFFERS, Y.; SADELAIN, M.; HOHENHAUS, A. E.; SEGAL, N.; GREGOR, P.; ENGELHORN, M.; RIVIERE, I.; HOUGHTON, A. N.; WOLCHOK, J. D. Long-Term Survival of Dogs with Advanced Malignant Melanoma after DNA Vaccination with Xenogeneic Human Tyrosinase: A Phase I Trial. **Clinical Cancer Research**; v.9; n.4; p.1284-1290. 2003.

BERTONE, E. R. Environmental Tobacco smoke and risk of malignant lymphoma in pet cats. **American Journal of Epidemiology**, v. 156, n. 3, p. 268–273, 2002.

BERTONE, E. R.; SNYDER, L. A.; MOORE, A. S. Environmental and lifestyle risk factors for oral squamous cell carcinoma in domestic cats. **Journal Veterinary Internal Medicine**; v. 17; n. 4; p. 557-562. 2003.

BLACKWOOD, L.; MURPHY, S.; BURACCO, P.; DE VOS, J. P.; DE FORNEL-THIBAUD, P.; HIRSCHBERGER, J.; KESSLER, M.; PASTOR, J.; PONCE, F.; SAVARY-BATAILLE, K.; ARGYLE, D. J. European consensus document on mast cell tumours in dogs and cats. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 10, n. 3, p. e1–e29, set. 2012.

BLOOMFIELD, R. Stereotactic radiation therapy in veterinary medicine. **The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne**, v. 56, n. 1, p. 95–7, jan. 2015.

BLOT, W. J.; MCLAUGHLIN, J. K.; DEVESA, S. S.; FRAUMENI, J. F. Cancers of the oral cavity and pharynx. In: D. Schottenfeld and J. F. Fraumeni (Eds.) **Cancer epidemiology and prevention**. New York, Oxford University Press: p.666-680. 1996.

BONFANTI, U.; BERTAZZOLO, W.; GRACIS, M.; ROCCABIANCA, P.; ROMANELLI, G.; PALERMO, G.; ZINI, E. Diagnostic value of cytological analysis of tumours and tumour-like lesions of the oral cavity in dogs and cats: A prospective study on 114 cases. **The Veterinary Journal**, v. 205, n. 2, p. 322–327, ago. 2015.

BORIA, P. A.; MURRY, D. J.; BENNETT, P. F.; GLICKMAN, N. W.; SNYDER, P. W.; MERKEL, B. L.; SCHLITTLER, D. L.; MUTSAERS, A. J.; THOMAS, R. M.; KNAPP D. W.; Evaluation of cisplatin combined with piroxicam for the treatment of oral malignant melanoma and oral squamous cell carcinoma in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 224, n. 3, p. 388–394, fev. 2004.

BORTHWICK, R.; ELSE, R. W.; HEAD, K. W. Neoplasia and allied conditions of the canine oropharynx. **Veterinary Annals**; v. 22, p. 248-269; 1982.

BOSTOCK, D. E. Classification and behaviour after surgery of canine “epulides.” **Journal of Comparative Pathology**, v. 97, p. 197–206, 1987.

BOSTON, S. E.; LU, X.; CULP, W. T. N.; MONTINARO, V.; ROMANELLI, G.; DUDLEY, R. M.; LIPTAK, J. M.; MESTRINHO, L. A.; BURACCO P. Efficacy of systemic adjuvant therapies administered to dogs after excision of oral malignant melanomas: 151 cases (2001-2012). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 245, n. 4, p. 401–407, 2014.

BRACKER, K. E.; TROUT, N. J. Use of a free cortical ulnar autograft following en bloc resection of a mandibular tumor. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 36, n. 1, p. 76–9, 2000.

BRADLEY, R. L.; MACEWEN, E. G. Mandibular resection for removal of oral tumors in 30 dogs and six cats. **Journal American Veterinary Medical Association**; v.184; p. 460-463; 1984.

BREGAZZI, V. S.; LARUE, S. M.; POWERS, B. E.; FETTMAN, M. J.; OGILVIE, G. K.; WITHROW, S. J. Response of feline oral squamous cell carcinoma to palliative radiation therapy. **Veterinary Radiology Ultrasound**; v.42; n.1; p. 77-79. 2001.

BRENNAN, J. A., BOYLE, J. O., KOCH, W. M., GOODMAN, S. N., HRUBAN, R. H., EBY, Y. J., COUCH, M. J., FORASTIERE, A. A., SIDRANSKY, D. Association between cigarette smoking and mutation of the p53 gene in squamous-cell carcinoma of the head and neck. **New England Journal Medicine**; v.332; n.11; p. 712-717. 1995.

BRISSOT, H. N.; EDERY, E. G. Use of indirect lymphography to identify sentinel lymph node in dogs: a pilot study in 30 tumours. **Veterinary and Comparative Oncology**, p. n/a-n/a, fev. 2016.

BRODEY, R. S. The use of naturally occurring cancer in domestic animals for research into human cancer: general considerations and a review of canine skeletal osteosarcoma. **The Yale journal of biology and medicine**, v. 52, n. 4, p. 345–61, 1979.

BRØNDEN, L. B.; ERIKSEN, T.; KRISTENSEN, A. T. Oral malignant melanomas and other head and neck neoplasms in Danish dogs - data from the Danish Veterinary Cancer Registry. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 51, n. 1, p. 54, 2009.

BROCKLEY, L. K.; COOPER, M. A.; BENNETT, P. F. Malignant melanoma in 63 dogs (2001-2011): the effect of carboplatin chemotherapy on survival. **New Zealand veterinary journal**, v. 61, n. 1, p. 25–31, 2013.

BROWN, J. S.; KALAVREZOS, N.; D’SOUZA, J.; LOWE, D.; MAGENNIS, P.; WOOLGAR, J. A. Factors that influence the method of mandibular resection in the management of oral squamous cell carcinoma. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 40, n. 4, p. 275–284, ago. 2002.

BYRNE, C. M., THOMPSON, J. F., JOHNSTON, H. Treatment of metastatic melanoma using electroporation therapy with bleomycin (electrochemotherapy). **Melanoma Research**; v. 15; p. 45–51. 2005.

CADIEU, P. E.; DE BRITO, C.; GILLARD, M.; ABADIE, J.; VERGIER, B.; GUILLORY, A.; DEVAUCHELLE, P.; DEGORCE, F.; LAGOUTTE, L.; HÉDAN, B.; GALIBERT, M.; GALIBERT, F.; ANDRÉ, C. Analyse comparée des mélanomes chez le chien et l'homme. **Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France**, n. 2, p. 213–220, 2014.

CAMARGO, L. P. DE; CONCEIÇÃO, L. G.; COSTA, P. R. D. S. Neoplasias melanocíticas cutâneas em cães: estudo retrospectivo de 68 casos (1996-2004). **Brazilian journal veterinary research animal science**, v. 45, n. 2, p. 138–152, 2008.

CAMPOS, S. N.; MENEZES, R. S.; FERREIRA, A. M. R.; ALMEIDA, E. C. P. Estudo retrospectivo de neoplasias melanocíticas em cães e gatos. **Congresso Medvep de Especialidades Veterinárias. Anais**. 2010.

CANCEDDA, S.; ROHRER, C.; BLEY; ARESU, L.; DACASTO, M.; LEONE, V. F.; PIZZONI, S.; GRACIS, M.; MARCONATO, L. Efficacy and side effects of radiation therapy in comparison with radiation therapy and temozolomide in the treatment of measurable canine malignant melanoma. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 14, n. 4, p. e146–e157, dez. 2016.

CARPENTER, L. G., WITHROW, S. J., POWERS, B. E., OGILVIE, G. K. Squamous cell carcinoma of the tongue in 10 dogs. **Journal of American Animal Hospital Association**; v. 29; n. 1; p.17-24. 1993.

CARVALHO, V. G. G. **Cirurgia ortognática em cães: técnica intra-oral de osteotomia sagital da mandíbula para correção de prognatismo e retrognatismo. Estudo em cadáveres**. [s.l.] Universidade de São Paulo, 2008.

CATCHPOLE, B.; STELL, A. J.; DOBSON, J. M. Generation of Blood-derived Dendritic Cells in Dogs with Oral Malignant Melanoma. **Journal of Comparative Pathology**, v. 126, n. 2–3, p. 238–241, fev. 2002.

CATCHPOLE, B.; GOULD, S. M.; KELLETT-GREGORY, L. M.; DOBSON, J. M. Development of a multiple-marker polymerase chain reaction assay for detection of metastatic melanoma in lymph node aspirates of dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 64, n. 5, p. 544–549, 2003.

CEMAZAR, M.; TAMZALI, Y.; SERSA, G.; TOZON, N.; MIR, L. M.; MIKLAVCIC, D.; LOWE, R.; TEISSIE, J. Electrochemotherapy in Veterinary Oncology. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, n. 4, p. 826–831, jul. 2008.

CHAMBERLAIN, T. P.; LOMMER, M. J. Clinical behavior of odontogenic tumors. In: ARZI, B.; VERSTRAETE, F. J. M. (Ed.). **Oral and maxillofacial surgery in dogs and cats**. First ed. Pennsylvania: Elsevier Ltd, p. 403–410. 2012.

CHATURVEDI, P. K.; BHUI, K.; SHUKLA, Y. Lupeol: Connotations for chemoprevention. **Cancer Letters**, v. 263, n. 1, p. 1–13, maio 2008.

CHÉNIER, S.; DORÉ, M. Oral malignant melanoma with osteoid formation in a dog. **Veterinary Pathology**, v. 36, n. 1, p. 74–76, 1999.

CHOISUNIRACHON, N.; JAROENSONG, T.; YOSHIDA, K.; SAEKI, K.; . MOCHIZUKI, M.; NISHIMURA, R.; SASAKI, N.; NAKAGAWA, T. Effects of low-dose cyclophosphamide with piroxicam on tumour neovascularization in a canine oral malignant melanoma-xenografted mouse model. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 13, n. 4, p. 424–432, dez. 2015.

CIEKOT, P. A., POWERS, B. E., WITHROW, S. J., STRAW, R. C., OGILVIE, G. K., LARUE, S. M. Histologically low-grade, yet biologically high-grade, fibrosarcomas of the mandible and maxilla in dogs: 25 cases (1982-1991). **Journal of American Veterinary Medical Association**; v. 204, n. 4, p. 610-615. 1994.

COHEN D., BRODEY, R.S., CHEN, S. M. “Epidemiologic aspects of oral and pharyngeal neoplasms of the dog.” **American Journal Veterinary Research**; v.25; p. 1776-1779. 1964  
COOPER, S. M.; DAWBER, R. P. R. The history of cryosurgery. **Journal of Royal Society of Medicine**, v. 94, n.4, p. 196-201, 2001.

COUTURE, C.; RAYBAUD-DIOGENE, H.; TETU, B.; BAIRATI, I.; MURRY, D.; ALLARD, J.; FORTIN, A. p53 and Ki-67 as markers of radioresistance in head and neck carcinoma. **Cancer**; v. 94, n. 3, p. 713-22. 2002.

COSTA-CASAGRANDE, T. A. **Avaliação de indicadores de prognóstico para mastocitoma canino : estereológico e de expressão gênica.** [s.l.] Universidade de São paulo, 2010.

COYLE, V. J.; GARRETT, L. D. Finding and treating oral melanoma, squamous cell carcinoma, and fibrosarcoma in dogs. **Veterinary Medicine**, v. 104, n. 6, p. 292–305, 2009.

CULP, W. T. N.; EHRHART, N.; WITHROW, S. J.; REBHUN, R. B.; BOSTON, S.; BURACCO, P.; REITER, A. M.; SCHALLBERGER, S. P.; ALDRIDGE, C. F.; KENT, M. S.; MAYHEW, P. D. Results of surgical excision and evaluation of factors associated with survival time in dogs with lingual neoplasia: 97 cases (1995-2008). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 242, n. 10, p. 1392–1397, 2013.

DAMY, S. B.; CAMARGO, R. S.; CHAMMAS, R.; DE FIGUEIREDO, L. F. P. Aspectos fundamentais da experimentação animal - aplicações em cirurgia experimental. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 1, p. 103–111, 2010.

DANK, G.; RASSNICK, K. M.; SOKOLOVSKY, Y.; GARRETT, L. D.; POST, G. S.; KITCHELL, B. E.; SELTON, R. K.; KLEITER, M.; NORTHRUP, N.; SEGEV, G. Use of adjuvant carboplatin for treatment of dogs with oral malignant melanoma following surgical excision. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 12, n. 1, p. 78–84, mar. 2014.

DASARI S.; TCHOUNWOU P. B. Cisplatin in concert therapy: molecular mechanisms of action. **European Journal Pharmacology**. v.5, p. 364 – 378. 2014.

DE AGUIAR, A. F.; KOWALSKI, JR., L. P.; DE ALMEIDA, O. P. (2007). Clinicopathological and immunohistochemical evaluation of oral squamous cell carcinoma in patients with early local recurrence. **Oral Oncology**. v.43, n. 6, p. 593-601. 2007.

DE ALMEIDA, E. M. P.; PICHE, C.; SIROIS, J.; DORE, M. Expression of cyclo-oxygenase-2 in naturally occurring squamous cell carcinomas in dogs. **The Journal of Histochemistry and Cytochemistry**, v. 49, n. 7, p. 867–875, 2001.

DE MATOS, A. J.; LOPES, C. C.; FAUSTINO, A. M.; CARVALHEIRA, J. G.; DOS SANTOS, M. S.; RUTTEMAN, G. R.; GARTNER M. D. E. F. MIB-1 labelling indices according to clinico-pathological variables in canine mammary tumours: a multivariate study. **Anticancer Research**; v. 26, n. 3A, p. 1821-1826. 2006.

DENNIS, M.; EHRHART, N.; DUNCAN, C.; BARNES, A.; EHRHART, E. Frequency of and risk factors associated with lingual lesions in dogs: 1196 cases (1995-2004). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 228, n. 10, p. 1533–1537, 2006.

DERVISIS, N. G. Introduction of veterinary oncology and diagnostic approach to the cancer patient. Proceedings, The 15th Congress of FAVA, 27-30 October, Bangkok, Thailand p.71-74. 2008.

DHALIWALL, R. S.; KITCHELL, B. E.; MARRETA, S. M. Oral tumors in dogs and cats. Part I. Diagnosis and clinical signs **The Compendium Continuum Education Practice Veterinary**. v. 20, n. 9, p. 1001-1024. 1998.

DIBERNARDI, L.; DORE, M.; DAVIS, J. A.; OWENS, J. G.; MOHAMMED, S. I.; GUPTILL, C. F.; KNAPP, D. W. Study of feline oral squamous cell carcinoma: potential target for cyclooxygenase inhibitor treatment. **Prostaglandins Leukotic Essential Fatty Acids**. v. 76, n. 4, p. 245-50. 2007.

DORN, C.; TAYLOR, D.; FLYE, F.; HIBBARD, H. Survey of animal neoplasms in Alameda and Contra Costa Counties, California. II. Cancer morbidity in dogs and cats from Alameda County. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 40, n. 2, p. 307–318, fev. 1968.

DORN, C. R.; PRIESTER, W. A. Epidemiologic analysis of oral and pharyngeal cancer in dogs, cats, horses, and cattle. **Journal American Veterinary Medical Association**; v. 169, n. 11, p. 1202-1206. 1976.

DUBIELZIG, R. R.; THRALL, D. E. Ameloblastoma and Keratinizing Ameloblastoma in Dogs. **Veterinary Pathology**, v. 19, n. 6, p. 596–607, 1982.

DUJARDIN, N.; STAES, E.; KALIA, Y.; CLARYS, P.; GUY, R.; PREAT, V. In vivo assessment of skin electroporation using square wave pulses. **Journal Controlled Release**. v. 79, v. 1, p. 219 – 227. 2002.

DVORAK, L. D.; BEAVER, D. P.; ELLISON, G. W.; BELLAH, J. R.; MANN, F. A.; HENRY, C. J. Major glossectomy in dogs: a case series and proposed classification system. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 40, n. 4, p. 331–7, 2004..

ELLIS, A. E.; HARMON, B. G.; MILLER, D. L.; NORTHUP, N. C.; LATIMER, K. S.; UHL, E. W. Gingival osteogenic melanoma in two dogs. **Journal of veterinary diagnostic investigation**, v. 22, n. 1, p. 147–151, 2010.

EMMS, S. G.; HARVEY, C. E. Preliminary results of maxillectomy in the dog and cat. **Journal of Small Animal Practice**, v. 27, n. 5, p. 291–306, maio 1986.

ESPLIN, D. G. Survival of dogs following surgical excision of histologically well-differentiated melanocytic neoplasms of the mucous membranes of the lips and oral cavity. **Veterinary Pathology**, v.45, n. 6, p. 889-96. 2008.

STELL, G. G.; MCMILLAN, T. J.; PEACOCK, J. H. The 5Rs of radiobiology. **Internacional Journal of Radiation Biology**, v. 56, n. 6, p.1045-1048. 1989.

EVANS, S. M.; SHOFER, F. Canine oral non-tonsillar squamous cell carcinoma. Prognostic factors for recurrence and survival following orthovoltage radiation therapy. **Veterinary Radiology**, v. 29, p. 133–137, 1988.

EVERSOLE, L. R.; TOMICH, C. E.; CHERRICK, H. M. Histogenesis of odontogenic tumors. **Oral surgery, oral medicine, and oral pathology**, v. 32, n. 4, p. 569–81, 1971.

FAN, S.; TANG, Q-L.; LIN, Y-J.; CHEN, W-L.; LI, J-S.; HUANG, Z-Q.; YANG, Z-H.; WANG, Y-Y.; ZHANG, D-M.; WANG, H-J.; DIAS-RIBEIRO, E.; CAI, Q.; WANG, L. A review of clinical and histological parameters associated with contralateral neck metastases in oral squamous cell carcinoma. **International journal of oral science**, v. 3, n. 4, p. 180–191, 2011.

FARCAS, N.; ARZI, B.; VERSTRAETE, F. J. M. Oral and maxillofacial osteosarcoma in dogs: a review. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 12, n. 3, p. 169–180, set. 2014.

FARRAR, M.; SANDISON, A.; PESTON, D.; GAILANI, M. Immunocytochemical analysis of AE1/AE3, CK 14, Ki-67 and p53 expression in benign, premalignant and malignant oral tissue to establish putative markers for progression of oral carcinoma. **Brazilian Journal Biomedical Science**, v. 61, n. 3, p. 117-24. 2004.

FELIZZOLA, C. R.; STOPIGLIA, A. J.; DE ARAUJO, V. C.; DE ARAUJO, N. S. Evaluation of a modified hemimandibulectomy for treatment of oral neoplasms in dogs. **Journal Veterinary Dentistry**, v. 19; n. 3, p. 127-135. 2002.

FELIZZOLA, C. R.; STOPIGLIA, A. J.; DE ARAÚJO, N. S. Oral Tumors in dogs. Clinical aspects, exfoliative cytology and histopathology. **Ciência Rural**, v. 29, n. 3, p. 499–506, 1999.

FERRIS, D. G.; HO, J. J. Cryosurgery equipment: a critical review. **The Journal of Family Practice**, v. 35, n. 2, p. 185-193, 1992.

FIANI, N.; VERSTRAETE, F. J. M.; KASS, P. H.; COX, D. P. Clinicopathologic characterization of odontogenic tumors and focal fibrous hyperplasia in dogs: 152 cases (1995-2005). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.238, n.4, p.495-500, 2011.

FLICKINGER, I.; RÜTGEN, B. C.; GERNER, W.; CALICE, I.; TICHY, A.; SAALMÜLLER, A.; KLEITER, M. Radiation up-regulates the expression of VEGF in a canine oral melanoma cell line. **Journal of Veterinary Science**, v. 14, n. 2, p. 207, 2013.

- FOX, L. E.; GEOGHEGAN, S. L.; DAVIS, L. H. Owner satisfaction with partial mandibulectomy or maxillectomy for treatment of oral tumors in 27 dogs. **Journal American Animal Hospital Association**; v. 33, n. 1, p. 25–31. 1997.
- FRANCESCHI, S.; LEVI, F.; CONTI, E.; TALAMINI, R.; NEGRI, E.; DAL MASO, L.; BOYLE, P.; DECARLI, A.; LA VECCHIA, C. Energy intake and dietary pattern in cancer of the oral cavity and pharynx. **Cancer Causes Control**, v.10, n. 5, p. 439-444. 1999.
- FULTON, A. J.; NEMEC, A.; MURPHY, M. G.; KASS, P. H.; VERSTRAETE, F. J. M. Risk factors associated with survival in dogs with nontonsillar oral squamous cell carcinoma 31 cases (1990–2010). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 243, n. 5, p. 696–702, set. 2013.
- GAO, Y. H.; YANG, L. J.; YAMAGUCHI, A. Immunohistochemical demonstration of bone morphogenetic protein in odontogenic tumors. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 26, n. 6, p. 273–277, 1997.
- GARDNER, D. G. Epulides in the dog: a review. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 25, n. 1, p. 32–37, 1996.
- GARDNER, D. G.; BAKER, D. C. The relationship of the canine acanthomatous epulis to ameloblastoma. **Journal of Comparative Pathology**, v. 108, n. 1, p. 47–55, 1993.
- GARDNER, H.; FIDEL, J.; HALDORSON, G.; DERNELL, W.; WHEELER, B. Canine oral fibrosarcomas: a retrospective analysis of 65 cases (1998-2010). **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 13, n. 1, p. 40–47, mar. 2015.
- GAVER, R. C.; GEORGE, A. M.; DUNCAN G. F.; MORRIS, A. D.; DEEB, G.; FAULKNER, R. H. The disposition of carboplatin in the beagle dog. **Cancer Chemotherapy Pharmacology**, v. 21, p. 197–202. 1988.
- GHIPELLI, C. D. O. Estudo radiográfico e por tomografia computadorizada das formações orais em cães. 2008. 121f. **Dissertação** (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.
- GILLETTE, S. M.; GILLETTE E. L. Radiation therapy for head and neck cancers. **Seminars in veterinary medicine and surgery (small animal)**, v. 10, n. 3, p. 168-72. 1995.
- GIUFFRIDA, M. A. Type II error and statistical power in reports of small animal clinical trials. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 244, n. 9, p. 1075–80, 1 maio 2014.
- GOLDSCHMIDT, M. H. Benign and malignant melanocytic neoplasms of domestic animals. **American Journal Dermatopathology**, v. 7 (Suppl), p. 203–212, 1985.
- GOLDSCHMIDT, M. H.; SHOFER, F. S. **Skin tumors of the dog and cat**. [s.l.] Pergamon Press, 1998.

GOMES, C.; DE OLIVEIRA, L. O.; ELIZEIRE, M. B.; OLIVEIRA, M. B.; DE OLIVEIRA, R. T.; CONTESINI, E. A. Avaliação epidemiológica de cães com neoplasias orais atendidos no hospital de clínicas veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. **Ciência Animal Brasileira**, v. 10, n. 3, p. 835–839, 2009.

GORDON, I.; PAOLONI, M.; MAZCKO, C.; KHANNA, C. The comparative oncology trials consortium: Using spontaneously occurring cancers in dogs to inform the cancer drug development pathway. **PLoS Medicine**, v. 6, n. 10, p. 2–6, 2009.

GORREL, C.; PENMAN, S.; EMILY, P. **Handbook of Small Animal Oral Emergencies**. [s.l.] Elsevier, 1993.

GOTHELF, A.; MIR, L. M.; GEHL, J. Electrochemotherapy: results of cancer treatment using enhanced delivery of bleomycin by electroporation. **Cancer Treatment Review**. V.29; n.5; p. 371-387; 2003.

GRABENBAUER, G. G.; MUHLFRIEDEL, C.; RODEL, F.; NIEDOBITEK, G.; HORNUNG, J.; RODEL, C.; MARTUS, P.; IRO, H.; KIRCHNER, T.; STEININGER, H.; SAUER, R.; WEIDENBECHER, M.; DISTEL, L. Squamous cell carcinoma of the oropharynx: Ki-67 and p53 can identify patients at high risk for local recurrence after surgery and postoperative radiotherapy. **International Journal Radiation Oncology Biology Physics**, v. 48, n. 4, p. 1041-1050. 2000.

GRAF, R.; GRUNTZIG, K.; HASSIG, M.; AXHAUSEN, K. W.; FABRIKANT, S.; WELLE, M.; MEIER, D.; GUSCETTI, F.; FOLKERS, G.; OTTO, V.; POSPISCHIL, A. Swiss Feline Cancer Registry: A Retrospective Study of the Occurrence of Tumours in Cats in Switzerland from 1965 to 2008. **Journal of Comparative Pathology**, v. 153, n. 4, p. 266–277, nov. 2015.

GREEN, K.; BOSTON, S. E. Bilateral removal of the mandibular and medial retropharyngeal lymph nodes through a single ventral midline incision for staging of head and neck cancers in dogs: a description of surgical technique. **Veterinary and Comparative Oncology**, p. n/a-n/a, maio 2015.

GRIER, C. K.; MAYER, M. N. Radiation therapy of canine nontonsillar squamous cell carcinoma. **Canadian Veterinary Journal**, v. 48, n. 11, p. 1189-1191. 2007.

GRIMES, J. A.; MATZ, B. M.; CHRISTOPHERSON, P. W.; KOEHLER, J. W.; CAPPELLE, K. K.; HLUSKO, K. C.; SMITH, A. Agreement Between Cytology and Histopathology for Regional Lymph Node Metastasis in Dogs With Melanocytic Neoplasms. **Veterinary Pathology**, v.54, n.4, p.579-587. mar. 2017.

GROSENBAUGH, D. A.; LEARD, A. T.; BERGMAN, P. J.; KLEIN, M. K.; MELEO, K.; SUSANECK, S.; HESS, P. R.; JANKOWSKI, M. K.; JONES, P. D.; LEIBMAN, N. F.; JOHNSON, M. H.; KURZMAN, I. D.; WOLCHOK, J. D. Safety and efficacy of a xenogeneic DNA vaccine encoding for human tyrosinase as adjunctive treatment for oral malignant melanoma in dogs following surgical excision of the primary tumor. **American Journal of Veterinary Research**, v. 72, n. 12, p. 1631–1638, 2011.

GROSS, T. L.; IHRKE, P. J.; WALDER, E. J.; AFFOLTER, V. K. **Skin diseases of the dog and cat**. Oxford, UK: Blackwell Science Ltd, p. 1–944. 2005.

GUERRA, J. L.; DAGLI, M. L.; GODOY, L. F.; BIRMAN, E. G. A retrospective study of oral neoplasms in dogs: a survey from 1941 to 1986. **Revista da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo**, v. 26, n. 2, p. 207–212, 1989.

GULBAHAR, M. Y.; OZAK, A.; KABAK, Y. B.; KARAYIGIT, M. O.; GACAR, A. Oral metastatic melanoma with neurosarcomatous transformation in a dog. **Veterinary Journal of Ankara University**, v. 63, p. 89–92, 2016.

HAFIAN, H.; VENDEO, L.; SUKHANOVA, A.; NABIEV, I.; LEFEVRE, B.; PLUOT, M. Immunohistochemical study of DNA topoisomerase I, DNA topoisomerase II alpha, p53, and Ki-67 in oral preneoplastic lesions and oral squamous cell carcinomas. **Humane Pathology**, v. 35, n. 6, p. 745–751. 2004.

HAHN, K. A.; De NICOLA, D. B.; RICHARDSON, R. C.; HAHN, E. A. Canine oral malignant melanoma: Prognostic utility of an alternative staging system. **Journal of Small Animal Practice**, v. 35, n. 5, p. 251–256, maio 1994.

HAMMER, A. S.; WEEREN, F. R.; WEISBRODE, S. E.; PADGETT, S. L. Prognostic factors in dogs with osteosarcomas of the flat or irregular bones. **Journal American Animal Hospital Association**, v. 31, n. 4, p. 321–326. 1995.

HANSEN K.; KHANNA C. Spontaneous and genetically engineered animal models; use in preclinical cancer drug development. **European Journal Cancer**, v. 40, n. 6, p. 858–880. 2004.

HART, A. K. E.; KARAKLA, D. W.; PITMAN, K. T.; ADAMS, J. F. Oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in young adults: A report on 13 cases and review of the literature. **Otolaryngology Head Neck Surgery**, v. 120, n. 6, p. 828–833. 1999.

HARVEY, C. E. Oral surgery. Radical resection of maxillary and mandibular lesions. **Veterinary Clinics North America Small Animal Practice**, v. 16, n. 5, p. 983 - 993. 1986.

HAWAI, S. M.; AL-ZAYER, M.; ALI, M. M.; NIU, Y.; ALAWAD, A.; ALJOFAN, M.; ALJARBOU, A.; ALTUWAIJRI, S. Dogs: Active Role Model for Cancer Studies—A Review. **Journal of Cancer Therapy**, v. 4, n. 5, p. 989–995, 2013.

HAYES, A. M.; ADAMS, V. J.; SCASE, T. J.; MURPHY, S. Survival of 54 cats with oral squamous cell carcinoma in United Kingdom general practice. **Journal Small Animal Practice**, v. 48, n. 7, p. 394–399. 2007.

HEAD, K. W.; ELSE, R. W.; DUBIELZIG, R. R.. Tumors of the alimentary tract. In: D. J. Meuten (Ed.). **Tumors in Domestic Animals**. Ames, Iowa, Iowa State Press: P. 401- 425. 2002.

HERRING, E. S.; SMITH, M. M.; ROBERTSON, J. L. Lymph node staging of oral and maxillofacial neoplasms in 31 dogs and cats. **Journal Veterinary Dentistry**, v. 19, n. 3, p. 122–126. 2002.

- HEYMAN, S. J.; DIEFENDERFER, D. L.; GOLDSCHMIDT, M. H.; NEWTON, C. D. Canine axial skeletal osteosarcoma. A retrospective study of 116 cases (1986 to 1989). **Veterinary Surgery**, v.21, n. 4, p. 304-310. 1992.
- HILLMAN, L. A.; GARRETT, L. D.; DE LORIMIER, L-P.; CHARNEY, S. C.; BORST, L. B.; FAN, T. M. Biological behavior of oral and perioral mast cell tumors in dogs: 44 cases (1996-2006). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 237, n. 8, p. 936-942, 2010.
- HOFFMAN, S. L.; KRESSIN, D. J.; VERSTRAETE, F. J. M. Myths and misconceptions in veterinary dentistry. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 231, n. 12, p. 1818-1824, 15 dez. 2007.
- HOLMBERG, D. L.; FRIES, C.; COCKSHUTT, J.; VAN PELT, D. Ventral Rhinotomy in the Dog and Cat. **Veterinary Surgery**, v. 18, n. 6, p. 446-449. 1989.
- HOLMBERG, D. L. Sequelae of ventral rhinotomy in dogs and cats with inflammatory and neoplastic nasal pathology: a retrospective study. **The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne**, v. 37, n. 8, p. 483-5, ago. 1996.
- HORSTING, N.; A. VON REISWITZ, WOHLSEIN, P.; BULLERDIEK, J.; REIMANN, N.; NOLTE, I. Oropharyngeal tumors of dogs-a clinical study of 79 cases. **Berl Munch Tierarztl Wochenschr**, v.111, n. 7-8, p. 242-247. 1998.
- HSAN, K. M.; CHEN, C. C.; SHYUR, L. F. Current research and development of chemotherapeutic agents for melanoma. **Cancers**, v. 2, n. 2, p. 397-419, 9 abr. 2010.
- HUNTER, T. Oncoprotein networks. **Cell**, v. 88, p. 333-346. 1997.
- IHAN HREN, N.; MILJAVEC, M. Spontaneous bone healing of the large bone defects in the mandible. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 37, n. 12, p. 1111-1116, dez. 2008.
- IMPELLIZERI, J.; AURISICCHIO, L.; FORDE, P.; SODEN, D. M. Electroporation in veterinary oncology. **The Veterinary Journal**, v. 217, p. 18-25, nov. 2016.
- IUSSICH, S.; MANISCALCO, L.; DI SCIUVA, A.; IOTTI, B.; MORELLO, E.; MARTANO, M.; GATTINO, F.; BURACCO, P.; DE MARIA, R. PDGFRs expression in dogs affected by malignant oral melanomas: correlation with prognosis. **Veterinary and Comparative Oncology**, v.15, n.2, p.462-469.2017.
- JUNQUEIRA, L. C. U.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 11 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 1-524. 2008.
- KAPLAN, E. L.; MEIER, P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. **Journal of the American Statistical Association**, v. 53, n. 282, p. 457-481, jun. 1958.

KAWABE, M.; BABA, Y.; TAMAI, R.; YAMAMOTO, R.; KOMORI, M. MORI, T.; TAKENAKA, S. Profiling of plasma metabolites in canine oral melanoma using gas chromatography-mass spectrometry. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 77, n. 8, p. 1025–1028, 2015.

KAWABE, M.; MORI, T.; ITO, Y.; MURAKAMI, M.; SAKAI, H.; YANAI, T.; MARUO, K. Outcomes of dogs undergoing radiotherapy for treatment of oral malignant melanoma: 111 cases (2006–2012). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 247, n. 10, p. 1146–1153, 15 nov. 2015.

KESDANGSAKONWUT, S.; CHANKOW, K.; RUNGSIPIPAT, A. Disseminated oral melanoma with brain and gastrointestinal tract involvements in a cocker spaniel: A case report. **Thai Journal of Veterinary Medicine**, v. 45, n. 1, p. 141–145, 2015.

KESSLER, M. Mandibulectomy and maxillectomy as a treatment for bone invasive oral neoplasia in the dog – a retrospective analysis of 31 patients. **European Journal Companion Animal Practice**, v. 16, n. 1, p. 74-82, 2006.

KILLICK, D. R.; STELL, A. J.; CATCHPOLE, B. Immunotherapy for canine cancer - Is it time to go back to the future? **Journal of Small Animal Practice**, v. 56, n. 4, p. 229–241, abr. 2015.

KIMURA, K. C.; GÁRATE, A.P.; DAGLI, M. L. Z. Retrospective study of Neoplasms in Domestic Animals: a Survey Between 1993 and 2002 of the Service of Animal Pathology, Department of Pathology, School of Veterinary Medicine and Animal Science, University of Sao Paulo, Southeast Brazil. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, V. 5, n. 2, p. 60 – 69. 2012.

KINZEL, S., HEIN, S., STOPINSKI, T., KOCH, J., BUECKER, A., TREUSACHER, H. P., SCHMACHTENBERG, A., JANSEN, T., EBLE, M., KUPPER, W. Hypofractionated radiation therapy for the treatment of malignant melanoma and squamous cell carcinoma in dogs and cats. **Berl Munch Tierarztl Wochenschr**, v.116, n. 3-4, p. 134-8, 2003.

KIRPENSTEIJN, J.; WITHROW, S.J.; STRAW, R.C. Combined resection of the nasal planum and premaxilla in three dogs. **Veterinary Surgery** ; v.23, n.5, p.341–346. 1994

KIUPEL, M., TESKE, E., BOSTOCK, D. Prognostic factors for treated canine malignant lymphoma. **Veterinary Pathology**, v.36, n. 4, p. 292-300, 1999.

KLAHN, S. Chemotherapy Safety in Clinical Veterinary Oncology. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 44, n. 5, p. 941–963, set. 2014.

KLEIN, M. K. Multimodality therapy for head and neck cancer. **Veterinary Clinical North America Small Animal Practice**, v. 33, n. 3, p. 615-28, 2003.

KLOPFLEISCH, R.; KOHN, B.; GRUBER, A. D. Mechanisms of tumour resistance against chemotherapeutic agents in veterinary oncology. **The Veterinary Journal**, v. 207, p. 63–72, jan. 2016.

- KODRE, V.; CEMAZAR, M.; PECAR, J.; SERSA, G.; COR, A.; TOZON, N. Electrochemotherapy compared to surgery for treatment of canine mast cell tumours. **In vivo** (Athens, Greece), v. 23, n. 1, p. 55–62, 2009.
- KOSOVSKY, J. K., MATTHIESEN, D. T.; MARRETTA, S. M.; PATNAIK, A. K. Results of partial mandibulectomy for the treatment of oral tumors in 142 dogs. **Veterinary Surgery** v. 20, n. 6, p. 397- 401. 1991.
- KUBOTA Y.; TOMITA Y.; TSUKIGI M. A. case of perineal malignant melanoma successfully treated with electrochemotherapy. **Melanoma Research**. v. 15, p. 133–134, 2005.
- KUFLIK, E. G. Cryosurgery updated. **Journal of American Academy of Dermatology**, v. 31, n. 6, p. 925-944, 1994.
- KW, H. Tumors of the upper alimentary tract. **Bulletin World Health Organization**, v. 53, p. 145–167, 1976.
- LANG, J.; WORTMAN, J. A.; GLICKMAN, L. T.; BIERY, D. N.; RHODES, H. W. Sensitivity of radiographic detection of lung metastases in the dog. **Veterinary Radiology**, v. 27, n. 3, p. 74–78, maio 1986.
- LARUE, S. M.; GILLETTE E. L. Radiation therapy. In: S. J. Withrow and D. M. Vail (Eds.). **Small Animal Clinical Oncology**. Canada, Saunders Elsevier: p. 193-210, 2007.
- LARUE, S. M.; CUSTIS, J. T. Advances in Veterinary Radiation Therapy. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 44, n. 5, p. 909–923, set. 2014.
- LASCELLES, B. D.; HENDERSON R. A.; SEGUIN B. Bilateral rostral maxillectomy and nasal planectomy for large rostral maxillofacial neoplasms in six dogs and one cat. **Journal American Animal Hospital Association**, v.40, n.2, p.137–146. 2004 .
- LASCELLES, B. D.; THOMSON, M. J.; DERNELL, W. S. Combined dorsolateral and intraoral approach for the resection of tumors of the maxilla in the dog. **Journal American Animal Hospital Association**, v. 39, n. 3, p. 294–305. 2003.
- LEVISON, D.A.; PARRAT, D. **Skin Diseases of the Dog and Cat**. Oxford, UK: Blackwell Science Ltd, v. 318; 2005.
- LEWIS, J. R. Therapeutic Decision Making and Planning in Veterinary Dentistry and Oral Surgery. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 43, n. 3, p. 471–487, maio 2013.
- LIPTAK, J. M.; WITHROW, S. J. Cancer of the Gastrointestinal Tract. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. (Ed.). **Withrow and MacEwen’s Small Animal Clinical Oncology**. 5th ed. St. Louis: Elsevier - Saunders. p. 381–431. 2012.

LU, B.; CAO, H.; CAO, J.; HUANG, S.; HU, Q.; LIU, D.; SHEN, R.; SHEN, X.; TAO, W.; WAN, H.; WANG, D.; YAN, Y.; YANG, L.; ZHANG, J.; ZHANG, L.; ZHANG, L.; ZHANG, M. Discovery of EBI-907: A highly potent and orally active B-RafV600E inhibitor for the treatment of melanoma and associated cancers. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 26, n. 3, p. 819–823, fev. 2016.

MACEWEN, E. G. Spontaneous tumors in dogs and cats: models for the study of cancer biology and treatment. **Cancer Metastasis Review**. v. 9, n. 2, p. 125-136. 1990.

MACEWEN, E. G.; PATNAIK, A. K.; HARVEY, H. J.; HAYES, A. A.; MATUS, R. Canine oral melanoma: comparison of surgery versus surgery plus *Corynebacterium parvum*. **Cancer investigation**, v. 4, n. 5, p. 397–402, 1986.

MAEKAWA, N.; KONNAI, S.; OKAGAWA, T.; NISHIMORI, A.; IKEBUCHI, R.; IZUMI, Y.; TAKAGI, S.; KAGAWA, Y.; NAKAJIMA, C.; SUZUKI, Y.; KATO, Y.; MURATA, S.; OHASHI, K. Immunohistochemical Analysis of PD-L1 Expression in Canine Malignant Cancers and PD-1 Expression on Lymphocytes in Canine Oral Melanoma. **PLOS ONE**, v. 11, n. 6, p. 157-176, 8 jun. 2016.

MARTY, M.; SERSA, G.; GARBAY, JR. Electrochemotherapy—An easy, highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases: Results of ESOPE (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) study. **European Journal Cancer** , v. 4(Suppl); p. 3–13. 2006 .

MAS, A.; BLACKWOOD, L.; CRIPPS, P.; MURPHY, S.; DE VOS, J.; DERVISIS, N.; MARTANO, M.; POLTON, G.A Canine tonsillar squamous cell carcinoma -- a multi-centre retrospective review of 44 clinical cases. **The Journal of Small Animal Practice**, v. 52, n. 7, p. 359–364, 2011.

MASON, S. Palliative care in small animal oncology. **In Practice**, v. 38, n. 5, p. 203–217, 5 maio 2016.

MATZ, B. M. Current Concepts in Oncologic Surgery in Small Animals. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 45, n. 3, p. 437–449, maio 2015.

MCCAW, D. L., POPE, E. R., PAYNE, J. T., WEST, M. K., TOMPSON, R. V., TATE, D.. Treatment of canine oral squamous cell carcinomas with photodynamic therapy. **British Journal Cancer**, v. 82, n. 7, p. 1297-1299, 2000.

MCLEAN, J. L.; LOBETTI, R. G. Use of the melanoma vaccine in 38 dogs: The South African experience. **Journal of the South African Veterinary Association**, v. 86, n. 1, p. 1–4, 25 mar. 2015.

MCENTEE, M. C. Clinical behavior of nonodontogenic tumors. In: ARZI, B.; VERSTRAETE, F. J. M. (Ed.). **Oral and maxillofacial surgery in dogs and cats**. Pennsylvania: Elsevier, p. 387–402. 2012.

MEIER, V.; GUSCETTI, F.; ROOS, M.; OHLERTH, S.; PRUSCHY, M.; BLEY, C. R. Hypoxia-Related Marker GLUT-1, CAIX, Proliferative Index and Microvessel Density in Canine Oral Malignant Neoplasia. **PLOS ONE**, v. 11, n. 2, e149993, 23 fev. 2016.

MENDONÇA, P. P. **Perfil epidemiológico do câncer de boca em cães: estudo multicêntrico**. Dissertação [s.l.] Universidade de São Paulo, 2015.

MILLANTA, F.; FRATINI, F.; CORAZZA, M.; CASTAGNARO, M.; ZAPPULLI, V.; POLI, A. Proliferation activity in oral and cutaneous canine melanocytic tumours: correlation with histological parameters, location, and clinical behavior. **Research Veterinary Science**, v. 73, n. 1, p. 45- 51, 2002.

MIR, L. M.; DEVAUCHELLE, P.; QUINTIN-COLONNA, F.; DELISLE, F.; DOLIGER, S.; FRADELIZI, D.; BEHRADEK, J.; ORLOWSKI, S. First clinical trial of cat soft-tissue sarcomas treatment by electrochemotherapy. **British journal of cancer**, v. 76, n. 12, p. 1617–1622, 1997.

MODIANO, J. F.; RITT M. G.; WOJCIESZYN, J. The molecular basis of canine melanoma: pathogenesis and trends in diagnosis and therapy. **Journal Veterinary Internal Medicine** v. 13, n. 3, p. 163-74, 1999.

MOHAMMED, S. I.; KHAN, K. N. M.; SELLERS, R. S.; HAYEK, M. G.; DENICOLA, D. B.; WU, L.; BONNEY, P. L.; KNAPP, D. W. Expression of cyclooxygenase-1 and 2 in naturally-occurring canine cancer. **Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids**, v. 70, n. 5, p. 479–483, 2004.

MORENO-LOPEZ, L. A.; ESPARZA-GOMEZ, G. C.; GONZALEZ-NAVARRO, A.; CERERO-LAPIEDRA, R.; GONZALEZ-HERNANDEZ, M. J.; DOMINGUEZ-ROJAS, V. Risk of oral cancer associated with tobacco smoking, alcohol consumption and oral hygiene: a case- control study in Madrid, Spain. **Oral Oncology**, v. 36, n.2, p. 170-4, 2000.

MORTON, L. D.; BARTON, C. L.; ELISSALDE, G. S.; WILSON, S. R. Oral Extramedullary Plasmacytomas in Two Dogs. **Veterinary Pathology**, v. 23, p. 637–639, 1986.

MOULTON, J. E. **Tumors in domestic animals**. [s.l.] University of California Press, 1990.

MUNDAY, J. S.; TUCKER, R. S.; KIUPEL, M.; HARVEY, C. J. Multiple oral carcinomas associated with a novel papillomavirus in a dog. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 27, n. 2, p. 221–225, mar. 2015.

MURAKAMI, Y., TATEYAMA, S., RUNGSIPIPAT, A., UCHIDA, K., YAMAGUCHI, R. (2000). "Immunohistochemical analysis of cyclin A, cyclin D1 and P53 in mammary tumors, squamous cell carcinomas and basal cell tumors of dogs and cats." **Journal Veterinary Medical Science**, v. 62, n. 7, p. 743-750, 2000.

MURRAY, R. L.; AITKEN, M. L.; GOTTFRIED, S. D. The Use of Rim Excision as a Treatment for Canine Acanthomatous Ameloblastoma. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 46, n. 2, p. 91–96, mar. 2010.

MURPHY, S.; HAYES, A. M.; BLACKWOOD, L.; MAGLENNON, G.; PATTINSON, H.; SPARKES, A. H. Oral malignant melanoma - the effect of coarse fractionation radiotherapy alone or with adjuvant carboplatin therapy. **Vetetary Comparative Oncology**, v. 3, n. 4, p. 222-229, 2005.

MUSCATELLO, L. V.; LENZI, R.; PELLINI, R.; GIUDICE, M.; SPRIANO, G. Marginal mandibulectomy in oral cancer surgery: a 13-year experience. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, v. 267, n. 5, p. 759–764, 17 maio 2010.

MUSCATELLO, L. V.; AVALLONE, G.; BENAZZI, C.; SARLI, G.; PORCELLATO, I.; BRACHELENTE, C.; BRUNETTI, B. Oral Squamomelanocytic Tumour in a Dog: a Unique Biphasic Cancer. **Journal of Comparative Pathology**, v. 154, n. 2–3, p. 211–214, fev. 2016.

NAKAICHI, M.; YUNUKI, T.; OKUDA, M.; UNE, S.; TAURA, Y. Activity of matrix metalloproteinase-2 in canine oronasal tumors. **Research Veterinary Science** v. 82, n. 2, p. 271-279. 2007.

NAKHLEH, R. E.; WICK, M. R.; ROCAMORA, A.; SWANSON, P. E.; DEHNER, L. P. Morphologic diversity in malignant melanomas. **American journal of clinical pathology**, v. 93, n. 6, p. 731–740, 1990.

NEMEC, A.; ARZI, B.; MURPHY, B.; KASS, P. H.; VERSTRAETE, F. J. Prevalence and types of tooth resorption in dogs with oral tumors. **American journal of veterinary research**, v. 73, n. 7, p. 1057–66, jul. 2012.

NEMEC, A.; MURPHY, B.; KASS, P. H.; VERSTRAETE, F. J. M. Histological subtypes of oral non-tonsillar squamous cell carcinoma in dogs. **Journal of comparative pathology**, v. 147, n. 2-3, p. 111–20, 2012.

NGUYEN, S. M.; THAMM, D. H.; VAIL, D. M.; LONDON, C. A. Response evaluation criteria for solid tumours in dogs (v1.0): a Veterinary Cooperative Oncology Group (VCOG) consensus document. **Veterinary and comparative oncology**, v. 13, n. 3, p. 176–83, set. 2015.

NISHIYA, A. T.; MASSOCO, C. O.; FELIZZOLA, C. R.; PERLMANN, E.; BATSCHINSKI, K.; TEDARDI, M. V.; GARCIA, J. S.; MENDONÇA, P. P.; TEIXEIRA, T. F.; ZAIDAN DAGLI, M. L. Comparative Aspects of Canine Melanoma. **Veterinary Sciences**, v. 3, n. 7. 2016.

NORTHRUP, N. C.; SELTING, K. A.; RASSNICK, K. M.; KRISTAL, O.; O'BRIEN, M. G.; DANK, G.; DHALIWAL, R. S.; JAGANNATHA, S.; CORNELL, K. K.; GIEGER, T. L. Outcomes of cats with oral tumors treated with mandibulectomy: 42 cases. **Journal American Animal Hospital Association**, v. 42, n. 5, p. 350-360, 2006.

OAKES, M. G.; LEWIS, D. D.; HEDLUND, C.S.; HOSGOOD, G. Canine oral neoplasia. **Compendium Continuous Educational Practice Veterinary** , v.15, n. 1, p. 15-29, 1993.

O'BRIEN, M. G.; WITHROW, S. J.; STRAW, R. C. Total and partial orbitectomy for the treatment of periorbital tumors in 24 dogs and 6 cats: a retrospective study. **Veterinary Surgery**. v. 25, n. 6, p. 471–479. 1996.

OGILVIE, G. K.; OBRADOVICH, J. E.; ELMSLIE, R. E.; VAIL, D. M.; MOORE, A. S.; STAW, R. C. Tumors of the Oral Cavity. In: G.K. Ogilvie and A.S. Moore (Eds.). **Managing the Veterinary Cancer Patient, Veterinary Learning System**, p. 327-348, 1995.

OKAMOTO, Y. Systemic and local injections of lupeol inhibit tumor growth in a melanoma-bearing mouse model. **Biomedical Reports**, n. 16, p. 641–645, 28 maio 2013.

OLIVEIRA FILHO, R. S.; SILVA, A. M.; HOCHMAN, B.; OLIVEIRA, R. L.; ARCUSCHIN, L.; WAGNER, J.; YAMAGA, L. Y.; FERREIRA, L. M. Vital dye is enough for inguinal sentinel lymph node biopsy in melanoma patients. **Acta Cirurgica Brasileira**, v.21, p. 12-15, 2006.

OLIVEIRA, L. O.; OLIVEIRA, R. T. Associação de cirurgia e quimioterapia para tratamento de adenocarcinoma orofacial com linfonodo positivo em um cão. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 35, n. Supl 4, p. 1321–1322, 2007.

OTTNOD, J. M.; SMEDLEY, R. C.; WALSHAW, R.; HAUPTMAN, J. G.; KIUPEL, M.; OBRADOVICH, J. E. A retrospective analysis of the efficacy of Oncept vaccine for the adjunct treatment of canine oral malignant melanoma. **Veterinary and comparative oncology**, v. 11, n. 3, p. 219–229, 2013.

OWEN, L. TNM Classification of tumours in domestic animals. **World Health Organisation**, p. 46–47, 1980.

PANG, L. Y.; ARGYLE, D. J. Using naturally occurring tumours in dogs and cats to study telomerase and cancer stem cell biology. **Biochimica et biophysica acta**, v. 1792, n. 4, p. 380–91, abr. 2009.

PATNAIK, A. K.; EHLER, W. J.; MACEWEN, E. G. Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs. **Veterinary Pathology**. v. 21, n. 5, p. 469–474, 1984.

PATNAIK, A. K.; MOONEY, S. Feline melanoma: a comparative study of ocular, oral, and dermal neoplasms.. **Veterinary Pathology**. v. 25, n. 2, p. 105-112, 1988.

PAULINO, P. G.; BARBALHO, C. M.; COSTA, T. S.; SILVA, M. A.; FERNANDES, J. I. Avaliação epidemiológica de neoplasias em cavidade oral de cães diagnosticados por exame citológico e/ou histopatológico no Hospital Veterinário da UFRRJ. In: **Medvep Congresso de Especialidades Veterinárias**, 2015, Curitiba.

PEÑA, L. L.; NIETO, A. I.; PEREZ-ALENZA, D.; CUESTA, P.; CASTANO, M. Immunohistochemical detection of Ki-67 and PCNA in canine mammary tumors: relationship to clinical and pathologic variables. **Journal Veterinary Diagnostical Investigation**, v. 10, n. 3, p. 237-246, 1998.

PENWICK, R. C.; NUNAMAKER, D. M. Rostral mandibulectomy: a treatment for oral neoplasia in the dog and cat. **Journal American Animal Hospital Association**, v. 23, p. 19-25, 1987.

PIFFKO, J.; BANKFALVI, A.; OFNER, D.; JOOS, U.; BOCKER, W.; SCHMID, K. W. Immunohistochemical detection of p53 protein in archival tissues from squamous cell carcinomas of the oral cavity using wet autoclave antigen retrieval. **Journal Pathology**. v. 176, n.1, p. 69-75, 1995.

- PIRAS, L. A.; IUSSICH, S.; MANISCALCO, L.; GATTINO, F.; MARTANO, M.; MORELLO, E.; LORDA MAYAYO, S.; ROLIH, V.; CARAVAGLIA, F.; DE MARIA, R.; LARDONE, E.; COLLIVIGNARELLI, F.; MIGNACCA, D.; GIACOBINO, D.; FERRONE, S.; CAVALLO, F.; BURACCO, P. Prolongation of survival of dogs with oral malignant melanoma treated by en bloc surgical resection and adjuvant CSPG4-antigen electrovaccination. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 15, n. 3, p. 9913–1013, 2017.
- PIRES, I.; GARCIA, A.; PRADA, J.; QUEIROGA, F. L. COX-1 and COX-2 expression in canine cutaneous, oral and ocular melanocytic tumours. **Journal of Comparative Pathology**, v. 143, n. 2–3, p. 142–149, 2010.
- PHILIPSEN, H. P.; REICHART, P. A. Classification of odontogenic tumours . A historical review. **journal oral pathological medical**, v. 35, p. 525–529, 2006.
- PORRELO, A.; CARDELLI, P.; SPUGNINI, E. P. Pet Models in Cancer Research: General Principles. **Experimental Clinical Cancer Research**, v. 23, n. 2, p. 181–194, 2004.
- POULET, F. M.; VALENTINE, B. A.; SUMMERS, B. A. A Survey of Epithelial Odontogenic Tumors and Cysts in Dogs and Cats. **Veterinary Pathology**, v. 29, n. 5, p. 369–380, 1992.
- PROULX, D. R.; RUSLANDER, D. M.; DODGE, R. K.; HAUCK, M. L.; WILLIAMS, L. E.; HORN, B.; PRICE, G. S.; THRALL, D. E. A retrospective analysis of 140 dogs with oral melanoma treated with external beam radiation. **Veterinary Radiology Ultrasound**. v. 44, n.3, p.352- 359, 2003.
- PRICE, G. S.; FRAZIER, D. L. Use of body surface area (BSA)-based dosages to calculate chemotherapeutic drug dose in dogs: I. Potential problems with current BSA formulae. **Journal Veterinary Internal Medicine**, v. 12; p. 267–271. 1998.
- PRZEŹDZIECKI, R.; CZOPOWICZ, M.; SAPIERZYŃSKI, R. Accuracy of routine cytology and immunocytochemistry in preoperative diagnosis of oral amelanotic melanomas in dogs. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 44, n. 4, p. 597–604, dez. 2015.
- QUEIROGA F.; LOPES C. Tumores mamários caninos, pesquisa de novos factores de prognóstico. **Revista Portuguesa Ciências Veterinárias**, v. 97, n. 543, p. 119-127, 2002.
- RAGHAVAN, M.; KNAPP, D. W.; BONNEY, P. L.; DAWSON, M. H.; GLICKMAN, L. T. Topical flea and tick pesticides and the risk of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in Scottish Terriers. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 225, n. 3, p. 389–394, 2004.
- RAMOS-VARA, J. A.; BEISSENHERZ, M. E.; MILLER, M. A.; JOHNSON, G. C.; PACE, L. W.; FARD, A.; KOTTLER, S. J. Retrospective study of 338 canine oral melanomas with clinical, histologic, and immunohistochemical review of 129 cases. **Veterinary Pathology**, v. 37, n. 6, p. 597-608, 2000.

- RASSNICK, K. M.; RUSLANDER, D. M.; COTTER, S. M.; AL-SARRAF, R.; BRUYETE, D. S.; GAMBLIN, R. M.; MELEO, K. A.; MOORE, A. S. Use of carboplatin for treatment of dogs with malignant melanoma: 27 cases (1989–2000). **Journal of American Veterinary association**, v. 218, n. 9, p. 1444–1448, 2001.
- REGAN, R. C.; KAPLAN, M. S. W.; BAILEY, D. B. Diagnostic evaluation and treatment recommendations for dogs with substage-a high-grade multicentric lymphoma: Results of a survey of veterinarians. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 11, n. 4, p. 287–295, 2013
- REGAN, D.; GUTH, A.; COY, J.; DOW, S. Cancer immunotherapy in veterinary medicine: Current options and new developments. **The Veterinary Journal**, v. 207, n. October 2014, p. 20–28, jan. 2016.
- REIF, J. S.; COHEN, D. The environmental distribution of canine respiratory tract neoplasms. **Archives Environment Health**, v. 22, n. 1. p. 136-40, 1971.
- REQUICHA, J. F. M. F. Neoplasias da Cavidade Oral do Cão Estudo Retrospectivo de 14 Anos. 2010. 68f. **Dissertação** (Mestre Ciências Veterinárias) - Escola de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade de Trás-Os-Montes e Alto Douro, 2010.
- REQUICHA, J. F. M. F.; PIRES, M. A.; ALBUQUERQUE, C. M.; VIEGAS, C. A. Neoplasias Da Cavidade Oral Do Cão : Uma Revisão. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v. 37, n. 1, p. 22–30, 2015.
- RIBAS, C. R.; PRADO, A. M. B.; CAPRIGLIONE, L. G. A.; FRIESEN, R.; CEREDA, A. H. S.; FRANÇA, J. F.; DORNBUSCH, P.T. Aspectos clínicos e fatores prognósticos do melanoma oral de quatro cães. **Ciência Animal**. v. 25, n. 2, p.07-12, 2015.
- RICCARDO, F.; IUSSICH, S.; MANISCALCO, L.; LORDA MAYAYO, S.; LA ROSA, G.; ARIGONI, M.; DE MARIA, R.; GATTINO, F.; LANZARDO, F.; LARDONE, E.; MARTANO, M.; MORELLO, E.; PRESTIGIO, S.; FIORE, A.; QUAGLINO, E.; ZABARINO, S.; FERRONE, S.; BURACCO, P.; CAVALLO, F. CSPG4-specific immunity and survival prolongation in dogs with oral malignant melanoma immunized with human CSPG4 DNA. **Clinical Cancer Research**, v. 20, n. 14, p. 3753–3762, 2014.
- ROBINSON, N. G. Complementary and Alternative Medicine for Cancer: The Good, the Bad, and the Dangerous. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. (Eds.). **Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology**. 5th ed. St. Louis: Elsevier - Saunders. p. 280–292. 2012.
- RODRIGUEZ, F.; CASTRO, P.; RAMIREZ, G. A. Collision Tumour of Squamous Cell Carcinoma and Malignant Melanoma in the Oral Cavity of a Dog. **Journal of Comparative Pathology**, v. 154, p. 314–318, 2016.
- ROELS, S.; TILMANT, K.; DUCATELLE, R. PCNA and Ki67 Proliferation Markers as Criteria for Prediction of Clinical Behaviour of Melanocytic Tumours in Cats and Dogs. **Journal of Comparative Pathology**, v. 121, n. 1, p. 13–24, jul. 1999.

ROLIM, V. M.; CASAGRANDE, R. A.; WATANABE, T. T.; WOUTERS, A. T.; WOUTERS, F.; SONNE, L.; DRIEMEIER, D. Melanoma amelanótico em cães: estudo retrospectivo de 35 casos (2004-2010) e caracterização imuno-histoquímica. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 32, n. 4, p. 340–346, 2012.

ROSSETTO, V. J. V.; MORENO, K.; GROTTI, C. B.; REIS, A. C. F.; BRACARENSE, A. P. F. R. L. Frequencia de neoplasmas em cães diagnosticados por exame citológico: estudo retrospectivo em um hospital-escola. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 30, n. 1, p. 189–200, 2009.

RUIZ, F. S.; ALESSI, A. C.; CHAGAS, C. A.; PINTO, G. A.; VASSALLO, J. Immunohistochemistry in veterinary pathology: a critical review. **Journal Brazilian Pathology Medical Laboratory**, v. 41, n. 4, p. 263-270, 2005.

SAAR, L. I.; GETTY, G. R. Lymphatic system of the carnivore. In: G. R. Getty (Ed.). **Sisson and Grossman's The anatomy of the domestic animals**. WB Saunders, Philadelphia 2 ed. p. 1551-1566. 1986.

SALEEM, M. Lupeol, a novel anti-inflammatory and anti-cancer dietary triterpene. **Cancer Letters**, v. 285, n. 2, p. 109–115, nov. 2009.

SALISBURY, S.K. Aggressive cancer surgery and aftercare. In: W.B. Morrison (Ed.). **Cancer in dogs and cats: medical and surgical management**. Teton New Media, Jackson, Wyoming. p. 249-301. 2002.

SALISBURY, S. K.; RICHARDSON, D. C.; LANTZ, G. C. Partial maxillectomy and premaxillectomy in the treatment of oral neoplasia in the dog and cat. **Veterinary Surgery** v.15, n.1, p.16–26. 1986.

SALISBURY, S. K.; THACKER, H. L.; PANTZER, E. E. Partial maxillectomy in the dog. Comparison of suture material and closure techniques. **Veterinary Surgery**, v. 14, n. 4, p. 265–276. 1985.

SARBU, L.; KITCHELL, B. E.; BERGMAN, P. J. Safety of administering the canine melanoma DNA vaccine (Oncept) to cats with malignant melanoma – a retrospective study. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 19, n. 2, p. 224–230, fev. 2017.

SCOTT, D. W.; MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E. Structure and Function of the Skin. In: SCOTT, D. W.; MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E. (Eds.). **Muller & Kirk's small animal dermatology**. 6th. ed. Philadelphia: Elsevier, p. 1–70. 2001.

SCHMIDT, A.; KESSLER, M.; TASSANI-PRELL, M. Computed tomographic characteristics of canine acanthomatous ameloblastoma - a retrospective study in 52 dogs. **Tierärztliche Praxis**. Ausgabe K, Kleintiere/Heimtiere, v. 40, n. 3, p. 155–160, 2012.

SCHMIDT, A.; KESSLER, M.; TASSANI-PRELL, M. Evaluation of piroxicam for the treatment of oral squamous cell carcinoma in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 218, n. 11, p. 1783–1786, 2001.

SCHRENZEL, M. D.; NAYDAN, D. K.; MOORE, P. F. Leukocyte differentiation antigens in canine cutaneous and oral plasmacytomas. **Veterinary Dermatology**, v. 9, n. 1, p. 33–41, 1998.

SERSA, G. The state-of-the-art of electrochemotherapy before the ESOPE study: Advantages and clinical uses. **European Journal Cancer**, v. 4 (Suppl); p. 52–59. 2006.

SERSA, G.; MIKLAVCIC, D.; CEMAZAR, M. Electrochemotherapy in treatment of tumours. **European Journal of Surgical Oncology**. v.34; p.232–240. 2008.

SILVA, K.L.F. **Estudo da proliferação celular em tumores melanocíticos caninos**. [s.l.] Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, 2013.

SILVEIRA, L. M. G.; BRUNNER, C. H. M.; CUNHA, F. M.; FUTEMA, F.; CALDERARO, F. F.; KOZLOWSKI, D. Utilização de eletroquimioterapia em neoplasias de origem epitelial ou mesenquimal localizadas em pele ou mucosas de cães. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 47, n. 1, p. 55–66, 2010.

SMEDLEY, R. C.; SPANGLER, W. L.; ESPLIN, D. G.; KITCHELL, B. E.; BERGMAN, P. J.; HO, H. Y.; BERGIN, I. L.; KIUPEL, M. Prognostic markers for canine melanocytic neoplasms: a comparative review of the literature and goals for future investigation. **Veterinary Pathology**, v.48, p. 54–72. 2011.

SMITH, S. H.; GOLDSCHMIDT, M. H.; MCMANUS, P. M. A Comparative Review of Melanocytic Neoplasms. **Veterinary Pathology**, v. 39, n. 6, p. 651–678, 2002.

SMITH, S. H.; GOLDSCHMIDT, M. H.; MCMANUS, P. M. Multicentric Oral Plasmacytoma in 3 Dogs. **Journal of veterinary dentistry**, v. 29, n. 2, p. 96–110, 2012.

STOPIGLIA, A. J.; FELIZZOLA, C. R.; DAGLI, M. L. Z.; XAVIER, J. G.; GUERRA, J. L.; BIRMAN, E. Estudo clínico e anátomo-patológico das formações neoplásicas e não neoplásicas da cavidade bucal de cães. **Comunicações Científicas da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da USP**, v. 16, n. 1/2, p. 33–39, 1992.

SIMONS, K. W. J. **Oral tumours in dogs: a retrospective study of 110 cases (2002-2014)**, 2015. Mestrado. Faculdade de Medicina Veterinária. Universidade de Utrecht. Disponível em: <<https://dspace.library.uu.nl/handle/1874/312606>>. Acesso em: 13 fev. 2017.

SIMPSON, R. M.; BASTIAN, B. C.; MICHAEL, H. T.; WEBSTER, J. D.; PRASAD, M. L.; CONWAY, C. M.; PRIETO, V. M.; GARY, J. M.; GOLDSCHMIDT, M. H.; ESPLIN, D. G.; SMEDLEY, R. C.; PIRIS, A.; MEUTEN, D. J.; KLUPEL, M.; LEE, C. C.; WARD, J. M.; DWYER, J. E.; DAVIS, B. J.; ANVER, M. R.; MOLINOLO, A. A.; HOOVER, S. B.; RODRIGUEZ-CANALES, J.; HEWITT, S. M. Sporadic naturally occurring melanoma in dogs as a preclinical model for human melanoma. **Pigment Cell & Melanoma Research**, v. 27, n. 1, p. 37–47, jan. 2014.

SKINNER, O. T.; BOSTON, S. E.; SOUZA, C. H. D. M. Patterns of lymph node metastasis identified following bilateral mandibular and medial retropharyngeal lymphadenectomy in 31 dogs with malignancies of the head. **Veterinary and Comparative Oncology**, p. 1–9, maio 2016.

SNOJ, M.; RUDOLF, Z.; CEMAZAR, M. Successful sphincter-saving treatment of anorectal malignant melanoma with electrochemotherapy, local excision and adjuvant brachytherapy. **Anticancer Drugs**, v. 16, p. 345–348, 2005.

SOBCZYŃSKA-RAK, A.; POLKOWSKA, I.; SILMANOWICZ, P. Elevated Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) levels in the blood serum of dogs with malignant neoplasms of the oral cavity. **Acta Veterinaria Hungarica**, v. 62, n. 3, p. 362–371, set. 2014.

SOLTERO-RIVERA, M.; ENIGLES, J. B.; REITER, A. M.; REETZ, J.; LEWIS, J. R.; SANCHEZ, M. D. Benign and Malignant Proliferative Fibro-osseous and Osseous Lesions of the Oral Cavity of Dogs. **Veterinary Pathology**, v. 52, n. 5, p. 894–902, set. 2015.

SNOJ, M. Electrochemotherapy of tumors. **Current Oncology**, v. 16, n. 2, p. 34–35, 2009.

SMEDLEY, R. C.; SPANGLER, W. L.; ESPLIN, D. G.; KITCHELL, B. E.; BERGMAN, P. J.; HO, H. Y.; BERGIN, I. L.; KIUPEL, M. Prognostic Markers for Canine Melanocytic Neoplasms: A Comparative Review of the Literature and Goals for Future Investigation. **Veterinary Pathology**, v. 48, n. 1, p. 54–72, 1 jan. 2011.

SMITH, S. H.; GOLDSCHMIDT, M. H.; MCMANUS, P. M. A comparative review of melanocytic neoplasms. **Veterinary pathology**, v. 39, n. 6, p. 651–678, 2002.

SPUGNINI, E. P.; BALDI, A.; VINCENZI, B.; BONGIORNI, F.; BELLELLI, C.; CITRO, G.; PORRELLO, A. Intraoperative versus postoperative electrochemotherapy in high grade soft tissue sarcomas: a preliminary study in a spontaneous feline model. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 59, n. 3, p. 375–381, 20 dez. 2006.

SPUGNINI, E. P.; FANCIULLI, M.; CITRO, G.; BALDI, A. Preclinical models in electrochemotherapy: the role of veterinary patients. **Future Oncology**, v. 8, n. 7, p. 829–837, jul. 2012.

SPUGNINI, E. P.; VINCENZI, B.; BALDI, F.; CITRO, G.; BALDI, A. Adjuvant electrochemotherapy for the treatment of incompletely resected canine mast cell tumors. **Anticancer Research**, v. 26, n. 6 B, p. 4585–4589, 2006.

SPUGNINI, E.; AZZARITO, T.; FAIS, S.; FANCIULLI, M.; BALDI, A. Electrochemotherapy as First Line Cancer Treatment: Experiences from Veterinary Medicine in Developing Novel Protocols. **Current Cancer Drug Targets**, v. 16, n. 1, p. 43–52, 18 dez. 2015.

SPUGNINI, E. P.; BALDI, F.; MELLONE, P.; FEROCCE, F.; DÁVINO, A.; BONETTO, F.; VINCENZI, B.; CITRO, G.; BALDI, A. Patterns of tumor response in canine and feline cancer patients treated with electrochemotherapy: preclinical data for the standardization of this treatment in pets and humans. **Journal of translational medicine**, v. 5, p. 48, 2007.

SPUGNINI, E. P.; VINCENZI, B.; CITRO, G.; SANTINI, D.; DOTSINSNK, I.; MUDROV, N.; MONTESARCHIO, V.; LAIETA, M. T.; ESPOSITO, V.; BALDI, A. Adjuvant electrochemotherapy for the treatment of incompletely excised spontaneous canine sarcomas. **In Vivo**, v. 21, n. 5, p. 819–822, 2007.

SPUGNINI, E. P.; DOTSIANSKI, I.; MUDROV, N. ; BUFALINI, M.; GIANNINI, G.; CITRO, G.; FEROCCE, F.; BALDI, A. Adjuvant electrochemotherapy for incompletely excised anal sac carcinoma in a dog. **In vivo**, v. 22, n. 1, p. 47–9, 2008.

SPUGNINI, E. P.; MENICAGLI, F.; PETTORALI, M.; BALDI, A. Ultrasound guided electrochemotherapy for the treatment of a clear cell thymoma in a cat. **Open Veterinary Journal**, v. 7, n. 1, p. 57–60, 2017.

SULAIMON, S. S.; KITCHELL, B. E. The biology of melanocytes. **Veterinary Dermatology**, v. 14, n. 2, p. 57–65, abr. 2003.

SUZUKI, D. O. H.; BERKENBROCK, J. A.; DE OLIVEIRA, K. D.; FREYTAG, J. O.; RANGEL, M. M. M. Novel application for electrochemotherapy: Immersion of nasal cavity in dog. **Artificial Organs**, v. 41, n. 8, p. 767-773, dez. 2016.

TEIXEIRA, T. F. **Melanomas melânicos e amelânicos da cavidade bucal de cães: aspectos epidemiológicos, morfológicos e moleculares.** [s.l.] Universidade de São Paulo, 2011.

TEIXEIRA, T. F. Retrospective study of melanocytic neoplasms in dogs and cats. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v. 3, n. 2, p. 100–104, 2010.

TEIXEIRA, F. V.; SANTOS, R. R. DOS; DINIZ, D. G. A. Estudo da cinética de liberação in vitro de nanocápsulas revestidas com quitosana contendo lupeol associado à paclitaxel. **Revista de Biotecnologia & Ciência**, v. 1, n. 2, 2013.

THÉON, A. P.; RODRIGUEZ, C.; GRIFFEY, S.; MADEWELL, B. R. Analysis of prognostic factors and patterns of failure in dogs with periodontal tumors treated with megavoltage irradiation. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 210, n. 6, p. 785–788, 1997.

TIEMESSEN, I. Thoracic metastases of canine mammary gland tumors. **Veterinary Radiology**, v. 30, n. 6, p. 249–252, nov. 1989.

TODOROFF, R. J.; BRODEY, R. S. Oral and pharyngeal neoplasia in the dog: a retrospective survey of 361 cases. **Journal American Veterinary Medical Association**, v. 175, n. 6, p. 567–571, 1979.

TOLLETT, M. A.; DUDA, L.; BROWN, D. C.; KRICK, E. L. Palliative radiation therapy for solid tumors in dogs: 103 cases (2007-2011). **American Veterinary Medical Association**, v. 248, n. 1, p. 72–82, 2016.

TOZON, N.; LAMPREHT TRATAR, U.; ZNIDAR, K.; SERSA, G.; TEISSIE, J.; CEMAZAR, M. Operating Procedures of the Electrochemotherapy for Treatment of Tumor in Dogs and Cats. **Journal of Visualized Experiments**, n. 116, p. 1–7, 24 out. 2016.

TREGGIARI, E.; GRANT, J. P.; NORTH, S. M. A retrospective review of outcome and survival following surgery and adjuvant xenogeneic DNA vaccination in 32 dogs with oral malignant melanoma. **The Journal of veterinary medical science**, v. 78, n. 5, p. 845–50, 1 jun. 2016.

- TUOHY, J. L.; MILGRAM, J.; WORLEY, D. R.; DERNELL, W. S. A review of sentinel lymph node evaluation and the need for its incorporation into veterinary oncology. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 7, n. 2, p. 81–91, jun. 2009.
- TUOHY, J. L.; SELMIC, L. E.; WORLEY, D. R.; EHRHART, N. P.; WITHROW, S. J. Outcome following curative-intent surgery for oral melanoma in dogs: 70 cases (1998-2011). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 245, n. 11, p. 1266–73, 2014.
- UMPHLET, R. C.; JOHNSON, A. L.; EURELL, J. C. The effect of partial rostral hemimandibulectomy on mandibular mobility and temporomandibular joint morphology in the dog. **Veterinary Surgery**, v.17, n. 4, p. 186 – 193. 1988.
- VAIL, D. M. Hematopoietic Tumors - Section D - Myeloma-Related Disorders. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. (Eds.). **Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology**. 5th ed. St. Louis: Elsevier – Saunders. p. 665–678. 2012.
- VAIL, D. M.; MACEWEN, E. G. Spontaneously Occurring Tumors of Companion Animals as Models for Human Cancer. **Cancer Investigation**, v. 18, n. 8, p. 781–792, 11 jan. 2000.
- VERGANTI, S.; BERLATO, D.; BLACKWOOD, L.; AMORES-FUSTER, I.; POLTON, G. A.; ELDERS, R.; DOYLE, R. TAYLOR, A.; MURPHY, S. Use of Oncept melanoma vaccine in 69 canine oral malignant melanomas in the UK. **Journal of Small Animal Practice**, v. 58, n. January, p. 10–16, jan. 2017.
- VERSTRAETE F. J. M. Mandibulectomy and Maxilectomy. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**. V.35; p. 1009 -1039; 2005.
- VERSTRAETE, F. J. M. Oral pathology. In: SLATTER, D. H. (Ed.). **Textbook of small animal surgery**. 3rd. ed. Philadelphia: WB Saunders Co. p. 2638–2651. 2003.
- VERSTRAETE, F. J. M.; LIGTHELMF, A. J.; WEBERT, A. The histological nature of epulides in dogs. **Journal of Coomparative Pathology**, v. 106, p. 169–182, 1992.
- VETERINARY CO-OPERATIVE ONCOLOGY GROUP (VCOG). Veterinary Co-operative Oncology Group - Common Terminology Criteria for Adverse Events (VCOG-CTCAE) following chemotherapy or biological antineoplastic therapy in dogs and cats v1.0. **Veterinary and comparative oncology**, v. 2, n. 4, p. 195–213, dez. 2004.
- VOLKER, M. K.; LUSKIN, I. R. Oral osteoma in 6 dogs. **Journal of veterinary dentistry**, v. 31, n. 2, p. 88–91, jun. 2014.
- VOS, J. H.; VAN DER GAAG, I. Canine and feline oral-pharyngeal tumours. **Zentralblatt für Veterinärmedizin**. Reihe A, v. 34, n. 6, p. 420–427, 1987.
- WALLACE, J.; MATTHIESEN, D. T.; PATNAIK, A.K. Hemimaxillectomy for the treatment of oral tumors in 69 dogs. **Veterinary Surgery**. v.21, n.5, p.337–341. 1992.

WEBSTER, J. D.; DENNIS, M. M.; DERVISIS, N.; HELLER, J.; BACON, N. J.; BERGMAN, P. J.; BIENZLE, D.; CASSALI, G.; CASTAGNARO, M.; CULLEN, J.; ESPLIN, D. G.; PEÑA, L.; GOLDSCHMIDT, M. H.; HAHN, K. A.; HENRY, C. J.; HELLMÉN, E.; KAMSTOCK, D.; KILPENSTEIJN, K.; KITCHELL, B. E.; AMORIM, R. L.; LENZ, S. D.; LIPSCOMB, T. P.; MCENTEE, M.; MCGILL, L. D.; MCKNIGHT, C. A.; MCMANUS, P. M.; MOORE, A. S.; MOORE, P. F.; MOROFF, S. D.; NAKAYAMA, H.; NORTHRUP, N. C.; SARLI, G.; SCASE, T.; SORENMO, K.; SCHULMAN, F. Y.; SHOIEB, A. M.; SMEDLEY, R. C.; SPANGLER, W. L.; TESKE, E.; THAMM, D. H.; VALLI, V. E.; VERNAU, W.; VON EULER, H.; WITHROW, S. J.; WEISBRODE, S. E.; YAGER, J.; KIUPEL, M. Recommended guidelines for the conduct and evaluation of prognostic studies in veterinary oncology. **Veterinary pathology**, v. 48, n. 1, p. 7–18, jan. 2011.

WILLIAMS, L. E.; PACKER, R. A. Association between lymph node size and metastasis in dogs with oral malignant melanoma: 100 cases (1987 – 2001). **Journal of American Veterinary Medical Association**. v. 222, n. 9, p. 1234-1236, 2003.

WHITE, R. A. S. Mandibulectomy and maxillectomy in the dog: long term survival in 100 cases. **Journal of Small Animal Practice**, v. 32, n. 2, p. 69–74, 1991.

WHITE, R. A. S. Mast cell tumors. In: DOBSON, J. M.; LASCELLES, B. D. X. (Ed.). **BSAVA: manual of canine and feline oncology**. Gloucester: BSAVA. p. 161–167. 2003.

WHITE, R. A. S.; JEFFERIES, A. R.; FREEDMAN, L. S. Clinical staging for oropharyngeal malignancies in the dog. **Journal of Small Animal Practice**, v. 26, n. 10, p. 581–594, 1985.

WITHERS, H. R. The four R's of radiotherapy. **Advances in Radiation Biology**. v.5, p.241-271; 1975.

WOODWARD, T. M. Recurrent ossifying epulis in a dog. **Journal of veterinary dentistry**, v. 19, n. 2, p. 82–85, 2002.

WRIGHT, Z. M.; ROGERS, K. S.; MANSELL, J. Survival data for canine oral extramedullary plasmacytomas: a retrospective analysis (1996-2006). **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 44, n. 2, p. 75–81, 2008.

YANG, L. X.; DOUPLE, E. B.; O'HARA, J. A.; WANG, H. J. Production of DNA double-strand breaks by interactions between carboplatin and radiation: a potential mechanism for radiopotential. **Radiation research**. v.143; n.3; p. 309-315. 1995.

YEATES, J. W. Ethical principles for novel therapies in veterinary practice. **Journal of Small Animal Practice**, v. 57, n. 2, p. 67–73, fev. 2016.

YOKOE, I.; AZUMA, K.; HATA, K.; MUKAIYAMA, T.; GOTO, T.; TSUKA, T.; IMAGAWA, T.; ITOH, N.; MURAHATA, Y.; OSAKI, T.; MINAMI, S.; OKAMOTO, Y.. Clinical systemic lupeol administration for canine oral malignant melanoma. **Molecular and Clinical Oncology**, p. 89–92, 30 out. 2014.

YOSHIDA, K.; YANAI, T.; IWASAKI, T.; SAKAI, H.; OHTA, J.; KATI, S.; MIKAMI, T. A.; LACKNER, A.; MASEGI, T. Clinicopathological study of canine oral epulides. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 61, n. 8, p. 897–902, 1999.

ZOUBOULIS, C. C. Cryosurgery in dermatology. **European Journal of Dermatology**, v. 8, n.7, p. 466-474, 1998.

## APÊNDICE

**Tabela 1. Cães com melanoma e informações obtidas na consulta. (Continua)**

NOME	SEXO	IDADE	RAÇA	LOCAL	TAMANHO	METÁSTASE PRÉVIA	ESTÁGIO
Iuri	Macho	13	Cocker	Mucosa Jugal	1 cm	N	<b>I</b>
Liv	Fêmea	15	Lhasa Apso	Mandibula	> 4 cm	N	<b>II</b>
Wilsinho	Macho	12	Yorkshire	Mandibula	> 4 cm	Linfonodos Cervicais	<b>III</b>
Hully	Macho	16	Poodle	Mandibula	> 4 cm	Linfonodos Cervicais / SNC	<b>IV</b>
Bonno	Macho	12	Labrador	Maxila	> 4 cm	Linfonodo, Pulmão	<b>IV</b>
Toby	Macho	16	Srd	Mandibula	> 4 cm	Linfonodos Cervicais	<b>III</b>
Tina	Fêmea	16	Poodle	Palato Mole	> 4 cm	Suspeito LN	<b>III</b>
Pacheco	Macho	10	Labrador	Mandibula	> 4 cm	N	<b>III</b>
Bruna	Fêmea	13	Cocker	Mandibula	> 2 cm	Linfonodo Submandibular	<b>III</b>
Pixe	Macho	13	Cocker	Mandibula	> 2 cm	Suspeito LN	<b>III</b>
Teckel	Macho	15	Daschund	Maxila	> 4 cm	Linfonodos Cervicais/Pulmões	<b>IV</b>
Whoopy	Fêmea	13	Pug	Maxila	> 4 cm	Linfonodos /Pulmão	<b>IV</b>
Bebeto	Macho	15	Fox Paulistinha	Maxila	> 4 cm	N	<b>II</b>
Toddy	Macho	13	Daschund	Maxila	> 4 cm	N	<b>II</b>
Duquesa	Fêmea	14	Daschund	Maxila	> 2 cm	Suspeito LN	<b>III</b>

Big	Macho	11	Daschund	Maxila	> 4 cm	Linfonodos Cervicais/SNC	<b>IV</b>
Whisky	Macho	13	Golden Retriever	Maxila	> 4 cm	N	<b>IV</b>
Reddy	Macho	18	Poodle	Mandibula	> 4 cm	Linfonodos Cervicais/Pulmões	<b>IV</b>
Spike	Macho	10	Labrador	Maxila	> 2 cm	LN/Abdomen	<b>IV</b>
Zeus	Macho	8	Rottweiler	Maxila	> 4 cm	Suspeito LN	<b>III</b>
Capitu	Fêmea	12	Poodle	Mandibula	>2 cm	Linfonodo, Pulmão	<b>IV</b>
Tigre	Macho	18	Srd	Maxila	> 4 cm	LN / Pulmonar	<b>IV</b>
Chico	Macho	12	Srd	Mandibula	> 2 cm	N	<b>II</b>
Dumbo	Macho	17	Daschund	Mandibula	>4 cm	Linfonodo Submandibular	<b>III</b>
Janis Joplin	Fêmea	9	Schnauzer	Mandibula	> 4 cm	N	<b>III</b>
Zoar	Fêmea	13	Lhasa Apso	Maxila	> 2 cm	N	<b>III</b>
Tati	Fêmea	9	West Highland	Palato Mole	> 4 cm	N	<b>III</b>
Lourinho	Macho	11	Srd	Maxila	> 4 cm	N	<b>III</b>
Mel	Fêmea	7	Poodle	Mandibula	> 4 cm	Linfonodo Submandibular	<b>III</b>
Kaue	Macho	8	Poodle	Mandibula	> 2 cm	N	<b>II</b>
Princesa	Fêmea	7	Rottweiler	Palato Mole	> 4cm	Linfonodo Submandibular	<b>III</b>
Dora	Fêmea	11	Rottweiler	Maxila	> 2 cm	N	<b>II</b>
Penelope	Fêmea	9	Cocker	Mandibula	> 4 cm	Linfonodo Submandibular	<b>III</b>
Todinho	Macho	12	Pinscher	Mandibula	> 4 cm	Pulmão	<b>IV</b>
Preta	Fêmea	13	Rottweiler	Maxila	> 2 cm	N	<b>II</b>
Petucho	Macho	15	Srd	Mandibula	2 cm	N	<b>I</b>

Vitoria	Fêmea	10	Labrador	Palato Mole	> 4 cm	N	III
Tevez	Macho	8	Srd	Maxila	> 2 cm	N	III
Lassigui	Fêmea	10	Pitbull	Maxila	> 2 cm	N	III
Doguinho	Macho	14	Pinscher	Mandibula	> 4 cm	Linfonodo Submandibular	III
Kessie	Fêmea	14	Poodle	Maxila	> 4 cm	N	III
Adotadinho	Macho	9	Srd	Maxila	> 4 cm	N	III
Axel	Macho	11	Pug	Maxila	> 4 cm	N	III
Ze Carlos	Macho	11	Poodle	Mandibula	2 cm	N	II
Kim	Fêmea	9	Golden Retriever	Mucosa Jugal	> 2 cm	N	II
Pingo	Macho	8	Daschund	Mucosa Jugal	> 2 cm	Pulmão	IV
Kitty	Fêmea	10	Yorkshire	Maxila	> 4 cm	Linfonodo	III
Thor	Macho	11	Rottweiler	Maxila	> 4 cm	N	III
Cindy	Fêmea	8	Rottweiler	Maxila	> 4 cm	N	III
Nina Alana	Fêmea	10	Poodle	Palato Mole	> 4 cm	N	III
Tita	Fêmea	13	Srd	Maxila	> 4 cm	Linfonodo	III
Tunico	Macho	14	Srd	Mandibula	> 2 cm	N	III
Nina Sidney	Fêmea	10	Yorkshire	Maxila	> 4 cm	N	IV
Ze Polo	Macho	12	Labrador	Mandibula	> 4 cm	N	III
Ze Bob	Macho	12	Cocker	Maxila	> 4 cm	N	III
Snoopy	Macho	11	Srd	Maxila	> 4 cm	N	III
Luke	Macho	9	Poodle	Mandibula	> 2 cm	N	II
Sheik	Macho	15	Poodle	Maxila	> 4 cm	N	III
Rufus	Macho	13	Srd	Mucosa Jugal	2 cm	N	II

Spot	Macho	15	Golden Retriever	Mandibula	> 4 cm	Pulmão	IV
Wind	Macho	15	Lhasa Apso	Maxila	> 4 cm	Pulmão	III
Ariel	Macho	13	Shihtzu	Mandibula	> 4 cm	Linfonodos	IV
Fritz	Macho	15	Poodle	Mandibula	2 cm	N	II

**Tabela 2 Cães com melanoma e informações avaliadas após o tratamento. (Continua)**

NOME	Data início TTO	TTO	Margem Cirúrgica	Protocolo Radioterapia	Resposta	TLD	TS	Evolução
Iuri	22/11/11	Cir/QT/RT	SIM	3fx 1x/sem 800 cgy	RP	368	438	Morte metástase SNC
Liv	20/01/12	QT/RT		3fx 1x/sem 800 cgy	RC	150	210	Morte metástase pulmonar
Wilsinho	03/03/12	QT/RT		3fx 1x/sem 800 cGy	NT	N	6	Morte sepse
Hully	23/03/12	RT		3 fx 1 x/sem 800 cgy	NT	N	60	Morte metástase SNC
Bonno	31/03/12	QT			RP	N	149	Morte metástase pulmonar
Toby	21/04/12	QT/RT		3 fx 1x/ sem 800 cgy	RC	210	629	Morte edema cardiogênico
Tina	05/05/12	QT/RT		3 fx 1x/ sem 800 cgy	RP	N	90	Morte metástase pulmonar
Pacheco	05/06/12	Cir/QT	SIM		RC	1549	1549	Em acompanhamento e remissão
Bruna	16/07/12	QT/RT		4 fx 1x/sem 800 cGy	RP	N	150	Morte por metástase pulmonar
Pixe	25/07/12	QT/RT		4 fx 1x/sem 800 cGy	RP	N	280	contato perdido
Teckel	11/08/12	RT		4 fx 1x/sem 800 cGy	DE	N	60	Morte metástase pulmonar

Whoopy	01/09/12	QT/RT		3 fx 1x/sem 800 cGy	NT	N	30	Morte metástase pulmonar
Bebeto	26/12/12	QT/RT		3 fx 1 x/sem 800 cgy	RC	210	240	Morte metástase pulmonar
Toddy	29/04/13	Cir/QT/RT	NÃO	4 fx 1x/sem 800 cGy	RC	210	699	Morte metástase pulmonar
Duquesa	13/05/13	QT/RT		3 fx 1 x/sem 800 cgy	RP	N	180	Morte metástase pulmonar
Big	29/06/13	QT/RT		4 fx 1x/sem 800 cGy	NT	N	30	Morte metástase SNC
Whisky	19/07/13	Cir/QT/RT	NÃO	3 fx 1 x/ sem 800 cgy	RC	379	463	Morte metástase pulmonar
Reddy	07/08/13	RT		3 fx 1x/sem 800 cGy	RP	N	21	Morte metástases diversas
Spike	23/10/13	QT/RT		3 fx 1 x/sem 800 cgy	RP	N	130	morte metástase abdominal e evolução oral
Zeus	07/12/13	QT/RT		4 fx 1x/sem 800 cGy	RP	N		contato perdido
Capitu	12/12/13	Cir	NÃO		RP	15	51	Morte metástase pulmonar
Tigre	28/12/13	QT/RT		3 fx 1x/sem 800 cGy	NT	N	90	Morte metástase pulmonar e cardíaca
Chico	24/01/14	ELQT			RC	120	381	Morte metástase
Dumbo	12/02/14	Cir	NÃO		RP	20		Morte por metástase pulmonar
Janis Joplin	08/04/14	Cir/QT/RT	NÃO	4 fx 1x/sem 800 cGy	RP	N		Contato perdido
Zoar	16/04/14	Cir/QT/RT	NÃO	3 fx 1 x/sem 800 cgy	RC	512	512	Morte pneumonia
Tati	16/04/14	QT/RT		4 fx 1x/sem 800 cGy	RP	N	27	Morte pelo tumor

Lourinho	19/04/14	Cir/QT/RT	NÃO	3 fx 1 x/sem 800 cgy	RP	N	87	Morte metástase hepática
Mel	11/07/14	Cir	NÃO		RP		14	Morte metástases diversas
Kaue	18/07/14	Cir	NÃO		RP		16	Morte por metástase pulmonar
Princesa	22/07/14	Cir	NÃO		RP		21	Morte metástases diversas
Dora	19/08/14	Cir	NÃO		RP		23	Morte por metástase pulmonar
Penelope	28/08/14	Cir/QT	NÃO		RP	105	107	Eutanásia devido a metástases e recidiva tumoral
Todinho	10/09/14	QT/RT		3 fx 1x/sem 800 cGy	RC	150	241	Morte metástase SNC
Preta	15/09/14	Cir	NÃO		RP		32	Morte por metástase pulmonar
Petucho	31/10/14	Cir/QT	NÃO		RC		671	Em acompanhamento e remissão
Vitoria	12/11/14	ELQT/QT			RP	N	222	Morte metástase pulmonar
Tevez	09/12/14	Nenhum			DE			Eutanásia devido a neoplasia inoperável e metástases
Lassigui	22/12/14	cirurgia	SIM		RC	619	619	Em acompanhamento e remissão
Doguinho	20/01/15	Nenhum			DE			Eutanásia devido a neoplasia inoperável e metástases
Kessie	29/01/15	cirurgia	NÃO		RP		15	Morte metástases diversas

Adotadinho	30/01/15	cirurgia	NÃO		RP	18		Morte por metástase pulmonar
Axel	12/02/15	ELQT			RP	528	528	Morte pela doença
Ze Carlos	10/03/15	cir/QT	SIM		RC	541	541	Em acompanhamento e remissão
Kim	02/04/15	ELQT			RC	155		Contato perdido em setembro 2015
Pingo	18/06/15	Cir/QT	NÃO		RP	N	99	Morte por metástase pulmonar
Kitty	22/06/15	QT/RT		3 fx 1x/sem 800 cGy	RP	N	108	Morte metástase pulmonar
Thor	11/09/15	Cir/QT	NÃO		RC	158	216	Morte metástases diversas
Cindy	11/09/15	Cir/QT	NÃO		RC		356	Em acompanhamento e remissão
Nina Alana	19/09/15	QT/RT		3 fx 1x/sem 800 cGy	RP	N	244	Morte metástase
Tita	28/09/15	QT/RT		3 fx 1x/sem 800 cGy	RC	90	184	Morte metástase SNC
Tunico	29/09/15	cirurgia	NÃO		RP	37		Morte metástases diversas
Nina Sidney	23/10/15	QT/RT		3 fx 1x/sem 800 cGy	RP	N	166	Morte metástase
Ze Polo	20/01/16	QT/RT		3 fx 1x/sem 800 cGy	RC	225	225	Em acompanhamento e remissao
Ze Bob	02/02/16	QT/RT		3 fx 1x/sem 800 cGy	RP	N	212	Em acompanhamento
Snoopy	31/03/16	Cir/QT	NÃO		RP	N	52	Morte por metástase pulmonar

Luke	18/04/16	cir/QT	SIM		RC	136	136	Em acompanhamento e remissão
Sheik	19/04/16	Nenhum			DE			Eutanásia devido a neoplasia inoperável e metástases
Rufus	18/05/16	Cir/QT	SIM		RC		106	Em acompanhamento
Spot	20/07/16	ELQT			RP	22	22	Morte metástases diversas
Wind	21/07/16	QT/RT		3 fx 1x/sem 800 cGy	RP	N	42	Em acompanhamento
Ariel	23/07/16	ELQT			DE	N	48	Morte metástase
Fritz	11/08/16	ELQT			RC	46	21	Em acompanhamento em remissão