PRISCILA PEDRA MENDONÇA

Perfil epidemiológico do câncer de boca em cães: estudo multicêntrico

São Paulo

2015

PRISCILA PEDRA MENDONÇA

Perfil epidemiológico do câncer de boca em cães: estudo multicêntrico

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Clínica Cirúrgica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Departamento:

Cirurgia

Área de concentração:

Clínica Cirúrgica Veterinária

Orientadora

Prof.ª Dr.ª Silvia Renata Gaido Cortopassi

São Paulo

2015

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo)

T.3088
FMVZ

Mendonça, Priscila Pedra
Perfil epidemiológico do câncer de boca em cães: estudo multicêntrico / Priscila Pedra Mendonça. -- 2015.
154 f. :il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Cirurgia, São Paulo, 2015.

Programa de Pós-Graduação: Clínica Cirúrgica Veterinária.
Área de concentração: Clínica Cirúrgica Veterinária.

Orientador: Prof.ª Dr.ª Silvia Renata Gaido Cortopassi.

1. Neoplasia oral. 2. Câncer oral. 3. Epidemiologia. 4. Fatores de risco. 5. Cão. I. Título.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

Comissão de Ética no Uso de Animais

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado "Perfil epidemiológico do câncer de boca em cães: estudo multicêntrico", protocolado sob o nº1628101114, sob a responsabilidade da Profa. Dra. Silvia Renata Gaido Cortopassi, foi aprovado "ad referendum" e está de acordo com os princípios éticos de experimentação animal da Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

We certify that the Research "Epidemiology of oral cancer in dogs: a multicenter study" protocol number 1628101114, under the responsibility Profa. Dra. Silvia Renata Gaido Cortopassi, was approved "ad referendum" and agree with Ethical Principles in Animal Research adopted by Ethic Committee in the Use of Animals of the School of Veterinary Medicine and Animal Science of University of São Paulo.

São Paulo, 19 de dezembro de 2014.

Denise Tabacchi Fantoni
Presidente

Av. Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva, nº87
Cidade Universitária "Armando de Salles Oliveira"
São Paulo/SP - Brasil
05508-270

Fone: +55 11 3091-7671/7576/0904
Fax: +55 11 3032-2234
E-mail: ceuavet@usp.br
http://www.fmvz.usp.br

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: MENDONÇA, Priscila Pedra

Título**: Perfil epidemiológico do câncer de boca em cães:** estudo multicêntrico

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Clínica Cirúrgica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Data: _____/_____/_____

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____Julgamento:_____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____Julgamento:_____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____Julgamento:_____

Aos meus pais e ao meu irmão,

Que sempre estiveram ao meu lado durante toda a minha jornada, pelo apoio incondicional em todos os momentos, confortando-me nas dificuldades e partilhando a felicidade.

Às minhas avós,

Pelo exemplo de garra, persistência, força de vontade e superação.

Aos meus pacientes,

Que contribuem não somente para o meu engrandecimento profissional, mas também para o meu crescimento pessoal trazendo-me contentamento diário e ensinando-me o que é respeito e gratidão.

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros votos de agradecimento,

À querida orientadora Profa. Dra. Silvia Renata Gaido Cortopassi, pela dedicação, carinho, atenção durante toda a minha vida acadêmica e por ter recebido meu trabalho de forma profissional e materna, ficando ao meu lado no momento de dificuldade.

Ao meu ex-orientador Prof. Dr. Marco Antonio Gioso, pela oportunidade de ter iniciado esse trabalho.

Um especial agradecimento à minha querida Prof. Dra. Maria Lúcia Zaidan Dagli, por ter iniciado a minha condução na vida científica, por ter me incentivado à pesquisa e por sempre estar ao meu lado contribuindo para o meu aprendizado.

À minha maravilhosa amiga Nívea Alves Biaggio, por sempre estar ao meu lado em quaisquer caminhos que eu siga, tornando-os mais agradáveis e por sua imensa contribuição a esse trabalho, mesmo estando a quilômetros de distância.

Ao meu amigo Rodrigo Fillipi Prazeres que esteve ao meu lado no início de tudo.

Ao meu amigo Cláudio Nazaretian Rossi, por sua atenção e conhecimento prestados a esse trabalho.

Aos meus queridos amigos Fernando Silveira Marques e Marcello Vannucci Tedarti, pela paciência e dedicação a mim e por seu conhecimento prestado a esse estudo.

À minha querida orientada Bruna Marchetti, pela sua dedicação em contribuir a esse trabalho.

Ao Departamento de Cirurgia dessa faculdade, pela oportunidade da realização desse projeto.

À Universidade Anhembi Morumbi e a seus responsáveis, por permitirem a colheita dos dados que perfazem esse trabalho e em especial à Profa. Ms. Adriana Tomoko Nishiya, pela paciência e ensinamentos.

Ao ODONTOVET e a seus responsáveis, por permitirem a colheita dos dados que perfazem esse estudo e em especial ao Prof. Dr. Daniel Ferro, pela paciência e ensinamentos.

Ao PROVET e a seus responsáveis, por permitirem a colheita dos dados que perfazem esse trabalho e em especial ao Prof. Ms. Rodrigo Ubukata pela atenção e ensinamentos.

Ao LOC e a seus responsáveis, por permitirem a colheita dos dados que perfazem esse trabalho e em especial ao Prof. Ms. Sérgio Silveira Camargo, pela paciência, ensinamento e por ter me acolhido não somente de maneira profissional, mas também paternal.

Agradeço à FAPESP e à CAPES pelo apoio financeiro.

E a todos aqueles que de alguma maneira contribuíram para esse trabalho.

"Nossa tarefa deveria ser nos libertarmos ... aumentando o nosso círculo de compaixão para envolver todas as criaturas viventes, toda a natureza e sua beleza."

Albert Einstein

RESUMO

MENDONÇA, P. M. **Perfil epidemiológico do câncer de boca em cães:** estudo multicêntrico**.** [Epidemiology of oral cancer in dogs: a multicentric study]. 2015. 154 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

A ocorrência frequente e a alta morbidade e mortalidade do câncer de boca nos cães conferem grande importância ao problema que se configura como relevante questão não só para o monitoramento, mas também para permitir caracterizar populações de risco e otimizar parâmetros que visem a prevenção, proteção e assistência ao paciente. Avaliar o perfil epidemiológico de uma amostra de conveniência de cães diagnosticados com câncer de boca de dois diferentes centros odontológicos e dois diferentes serviços oncológicos, no município de São Paulo entre janeiro de 2010 e dezembro de 2013. Estudo epidemiológico observacional ecológico, retrospectivo e prospectivo, multicêntrico de cães com neoplasia oral, avaliando as variáveis gênero, estado reprodutivo, idade, faixa etária, raça, peso, porte, localização e tamanho da neoformação oral e tipos histológicos mais frequentes e estadiamento clínico. Analisou-se 330 prontuários e os resultados apontam para a maior ocorrência das neoplasias malignas (67%), sendo mais frequente o melanoma (MM), seguida por neoplasias benignas (20%), sendo mais frequente o ameloblastoma (AMB), as demais lesões foram não-neoplásicas. Não houve predileção racial ou sexual, mas os animais intactos tiveram maior chance de acometimento por neoplasia maligna. A média de idade dos cães com neoplasia maligna foi de 11,22 anos e nas benignas 9,53 anos, sendo os animais geriátricos mais afetados. A média de peso para o câncer maligno foi de 17,13kg, tendendo para pequeno e médio porte, e benigno 22,4kg, tendendo para médio e grande porte, e os cães de pequeno porte apresentam maior chance de ocorrência de neoplasias malignas. A localização mais frequente foi a maxila (35,5%), e o tamanho médio das neoformações malignas foi de 3,52cm e as benignas 1,53cm. Dos pacientes com neoplasia maligna os geriátricos apresentam maior chance de morte e o estágio clínico IV foi o mais frequente. O tipo histológico que prevaleceu foi o MM para as neoplasias malignas, nos animais de pequeno e médio porte, e o AMB para as benignas, em médio e grande porte, os pacientes senis e geriátricos são mais acometidos por neoplasia maligna, assim como de pequeno porte e fêmeas castradas, sendo os pacientes geriátricos com maior chance de morte por neoplasia maligna e o estágio IV é o mais comum.

Palavras-chave: Neoplasia oral. Câncer oral. Epidemiologia. Fatores de risco. Cão.

ABSTRACT

MENDONÇA, P. M. **Epidemiology of oral cancer in dogs**: a multicentric study. [Perfil epidemiológico do câncer de boca em cães: estudo multicêntrico]. 2015. 154 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

The frequent occurrence and high morbidity and lethality of oral cancer in dogs attach great importance to the problem, which constitutes a relevant issue not only for monitoring, but also to allow characterize risk populations and optimize parameters for the prevention, protection and patient care. The aim of this study was to evaluate the epidemiological of a survey convenience sample of dogs diagnosed with oral cancer in two different dental centers and two different cancer services in the city of São Paulo between January 2010 and December 2013. Observational epidemiological ecological, retrospective and prospective and multicenter study with oral cancer dogs, assessing the variables gender, reproductive status, age, life stage, breed, weight, dog size, location and size of the oral tumor and more frequent histological types and clinical staging. Three hundred and third medical records were analyzed and the results point to a higher frequency of malignant neoplasms (67%), the most frequent malignant melanoma (MM), followed by benign neoplasms (20%), the most frequent ameloblastoma (AMB) other injuries were non-neoplastic. There was no breed or gender preference, but the unneutered dogs were more likely to involvement by malignancy. The average age of dogs with malignant neoplasm was 11.22 years and 9.53 years in benign, geriatric animals were the most affected. Mean weight for malignant cancer was 17,13kg, tending to small and medium size dog, and benign 22,4kg, tending to medium and large, and small dogs have higher odds of occurrence of malignant tumor. The most frequent site is the jaw (35.5%) and the average size of neoformation was 3,52cm malignant and benign 1,53cm. Of patients with malignant neoplasm, geriatric have higher odds of death and the clinical stage IV was the most frequent. The histological type that prevailed was the MM for malignant neoplasms in small and medium-sized animals, and the AMB for benign in medium and large, and the senile and geriatric patients are more affected by malignant tumor, as well as small and spayed females, geriatric patients at higher risk of death from malignant tumor and stage IV is the most common.

Keywords: Oral Neoplasm. Oral cancer. Epidemiology. Risk factors. Dog.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Drenagem linfática da cabeça e do pescoço do cão 38

Figura 2 – Distribuição da idade dos cães com câncer oral segundo comportamento biológico da lesão 74

Figura 3 – Distribuição do peso dos cães com câncer oral segundo comportamento biológico da lesão 80

Figura 4 – Distribuição do peso dos cães com câncer oral segundo comportamento biológico da lesão 85

Figura 5 – Distribuição da idade dos cães neoplasia benigna segundo o tipo histológico da lesão 91

Figura 6 – Distribuição da idade dos cães neoplasia benigna segundo o tipo histológico da lesão 93

Figura 7 – Distribuição do peso dos cães com câncer oral benigno segundo tipos histológicos 99

Figura 8 – Distribuição do peso dos cães com câncer oral malignos segundo o tipo histológico comparado à distribuição do peso dos cães com câncer oral benigno. 102

Figura 9 – Distribuição do peso dos cães com neoplasia oral benigna segundo o tipo histológico 109

Figura 10 – Distribuição do tamanho das neoplasias malignas segundo o tipo histológico comparado à distribuição do tamanho das neoplasias benignas dos cães com câncer oral 111

Figura 11 – Curva de Kaplan-Meier para tempo mediano de sobrevida conforme gênero dos cães com neoplasia oral maligna pertencentes à análise de sobrevivência 114

Figura 12 – Curva de Kaplan-Meier para tempo mediano de sobrevida conforme estado reprodutivo dos cães com neoplasia oral maligna pertencentes à análise de sobrevivência 115

Figura 13 – Curva de Kaplan-Meier para tempo mediano de sobrevida conforme faixa etária dos cães com neoplasia oral maligna pertencentes à análise de sobrevivência 117

Figura 14 – Curva de Kaplan-Meier para tempo mediano de sobrevida conforme estado reprodutivo dos cães com neoplasia oral maligna pertencentes à análise de sobrevivência 118

Figura 15 – Curva de Kaplan-Meier para tempo mediano de sobrevida conforme estado porte dos cães com neoplasia oral maligna pertencentes à análise de sobrevivência 120

Figura 16 – Curva de Kaplan-Meier para tempo mediano de sobrevida conforme localização anatômica da neoplasia oral maligna dos cães pertencentes à análise de sobrevivência 122

Figura 17 – Curva de Kaplan-Meier para tempo mediano de sobrevida conforme tipo histológico da neoplasia oral maligna dos cães pertencentes à análise de sobrevivência 124

Quadro 1 – Classificação das neoplasias orais odontogênicas benignas* em cães quanto à origem 41

Quadro 2 – Neoplasias odontogênicas benignas em cães de acordo com seu comportamento clínico..... 41

Quadro 3 – Classificação dos cães segundo o gênero e estado reprodutivo 61

Quadro 4 – Classificação dos cães segundo faixa etária baseada em diferentes estágios de vida..... 61

Quadro 5 – Classificação do porte dos cães segundo o peso 63

Quadro 6 – Classificação da localização da neoplasia na cavidade oral segundo à anatomia 63

Quadro 7 – Classificação das neoplasias odontogênicas segundo nova nomenclatura descrita por Basuki, Wilson e Dennis (2013) 64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Frequência relativa e absoluta da distribuição dos cães com neoformações na cavidade oral segundo o local da colheita dos dados e comportamento biológico das neoformações 68

Tabela 2 – Frequência relativa e absoluta da distribuição dos cães com câncer bucal segundo gênero, estado reprodutivo e comportamento biológico da neoplasia 70

Tabela 3 – Modelo múltiplo de regressão logística para associação da chance de ocorrência da neoplasia maligna segundo o comportamento biológico da lesão e o estado reprodutivo de todos os animais atendidos 70

Tabela 4 – Frequência relativa e absoluta da distribuição do estado reprodutivo dos cães com câncer bucal segundo o comportamento biológico da neoplasia atendidos no ODONTOVET e no PROVET 71

Tabela 5 – Modelo múltiplo de regressão logística para associação da chance de ocorrência da neoplasia maligna segundo o comportamento biológico da lesão e o estado reprodutivo dos animais atendidos no ODONTOVET e no PROVET 72

Tabela 6 – Modelo múltiplo de regressão logística para associação da chance de ocorrência da neoplasia maligna em fêmeas segundo seu estado reprodutivo atendidas no ODONTOVET e PROVET 73

Tabela 7 – Dados referentes a idade dos cães com neoformações na cavidade oral segundo comportamento biológico das lesões 73

Tabela 8 – Frequência relativa e absoluta da distribuição das faixas etárias dos cães com neoformações orais segundo o comportamento biológico das lesões 75

Tabela 9 – Modelo múltiplo de regressão logística para associação da chance de ocorrência da neoplasia oral maligna entre as faixas etárias filhote, adultos jovem e maduro, senil e geriátrico 76

Tabela 10 – Modelo múltiplo de regressão logística para associação da chance de ocorrência da neoplasia oral maligna entre a faixa etária senil e às faixas etárias senil e geriátrico 77

Tabela 11 – Frequência relativa e absoluta da distribuição das raças dos cães com neoformações orais segundo o comportamento biológico das lesões.....78

Tabela 12 – Dados referentes ao peso dos cães com neoformações na cavidade oral segundo comportamento biológico das lesões 79

Tabela 13 – Frequência relativa e absoluta da distribuição do porte dos cães com neoformações orais segundo o comportamento biológico das lesões.....81

Tabela 14 – Modelo múltiplo de regressão logística para associação da chance de ocorrência da neoplasia oral maligna entre os portes Pequeno e Médio em comparação ao porte Grande e Gigante junto.....82

Tabela 15 – Frequência relativa e absoluta da distribuição da localização anatômica das neoformações orais em cães segundo o gênero e comportamento biológico das lesões.....83

Tabela 16 – Dados referentes ao tamanho das neoplasias orais quanto ao comportamento biológico 84

Tabela 17 – Frequência relativa e absoluta da distribuição dos tipos histológicos segundo o comportamento biológico da lesão dos cães com neoplasia oral.....86

Tabela 18 – Frequência relativa e absoluta da distribuição dos tipos histológicos segundo o gênero e o estado reprodutivo dos cães com neoplasia oral benigna.....88

Tabela 19 – Frequência relativa e absoluta da distribuição dos tipos histológicos segundo o gênero e o estado reprodutivo dos cães com neoplasia oral maligna 89

Tabela 20 – Frequência relativa e absoluta da distribuição dos tipos histológicos das neoplasias orais benignas em cães segundo a idade e faixa etária.....90

Tabela 21 – Frequência relativa e absoluta da distribuição dos tipos histológicos das neoplasias orais malignas em cães segundo a idade e faixa etária 92

Tabela 22 – Modelo múltiplo de regressão logística para associação da chance de ocorrência de diferentes tipos histológicos de neoplasia oral maligna entre as diferentes faixas etárias 94

Tabela 23– Frequência relativa e absoluta da distribuição das raças dos cães com neoformações orais benignas segundo os tipos histológicos mais frequentes .. 96

Tabela 24 – Frequência relativa e absoluta da distribuição das raças dos cães com neoformações orais malignas segundo os tipos histológicos mais frequentes .. 97

Tabela 25 – Distribuição do peso dos cães com câncer oral maligno segundo o tipo histológico 98

Tabela 26 – Frequência relativa e absoluta da distribuição do porte dos cães com neoformações orais benignas segundo o tipo histológico 100

Tabela 27 – Distribuição do peso dos cães com câncer oral maligno segundo o tipo histológico 101

Tabela 28 – Frequência relativa e absoluta da distribuição do porte dos cães com neoformações orais benignas segundo o tipo histológico 103

Tabela 29 – Frequência relativa e absoluta da distribuição da localização anatômica das neoplasias orais benignas em cães segundo o tipo histológico 105

Tabela 30 – Frequência relativa e absoluta da distribuição da localização anatômica das neoplasias orais benignas em cães segundo o tipo histológico em relação à maxila e à mandíbula 105

Tabela 31 – Frequência relativa e absoluta da distribuição da localização anatômica das neoplasias orais malignas em cães segundo o tipo histológico 107

Tabela 32 – Dados referentes ao tamanho das neoplasias orais benignas quanto ao tipo histológico 108

Tabela 33 – Dados referentes ao tamanho das neoplasias orais malignas quanto ao tipo histológico 110

Tabela 34 – Frequência relativa e absoluta da distribuição da localização anatômica das neoplasias orais malignas em cães segundo o tipo histológico..... 112

Tabela 35 – Frequência relativa e absoluta da distribuição do gênero e estado reprodutivos da amostra de cães com neoplasia oral maligna pertencentes à análise de sobrevivência 113

Tabela 36 – Tempo mediano de sobrevida dos cães com neoplasia oral maligna segundo o gênero pertencentes à análise de sobrevivência..... 113

Tabela 37 – Tempo mediano de sobrevida dos cães com neoplasia oral maligna segundo o estado reprodutivo pertencentes à análise de sobrevivência..... 115

Tabela 38 – Frequência relativa e absoluta da distribuição do gênero e estado reprodutivos da amostra de cães com neoplasia oral maligna pertencentes à análise de sobrevivência 116

Tabela 39 – Tempo mediano de sobrevida dos cães com neoplasia oral maligna segundo o estado reprodutivo pertencentes à análise de sobrevivência..... 116

Tabela 40 – Frequência relativa e absoluta da distribuição de raça, definida e SRD, da amostra de cães com neoplasia oral maligna pertencentes à análise de sobrevivência 117

Tabela 41 – Tempo mediano de sobrevida dos cães com neoplasia oral maligna segundo raça definida e SRD pertencentes à análise de sobrevivência 118

Tabela 42 – Frequência relativa e absoluta da distribuição do porte da amostra de cães com neoplasia oral maligna pertencentes à análise de sobrevivência 119

Tabela 43 – Tempo mediano de sobrevida dos cães com neoplasia oral maligna segundo o porte pertencentes à análise de sobrevivência 120

Tabela 44 – Frequência relativa e absoluta da distribuição do porte da amostra de cães com neoplasia oral maligna pertencentes à análise de sobrevivência 121

Tabela 45 – Tempo mediano de sobrevida dos cães com neoplasia oral maligna segundo o porte pertencentes à análise de sobrevivência 122

Tabela 46 – Tempo mediano de sobrevida segundo ao tipo histológico da neoplasia oral maligna dos cães pertencentes à análise de sobrevivência 123

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

AAC	Ameloblastoma Acantomatoso Canino
AJCC	*American Joint Committee on Cancer*
AMB	Ameloblastoma
ATM	Articulação Temporo-mandibular
CANCEC	Carcinoma não-Carcinoma Espinocelular
CEC	Carcinoma espinocelular
COX-2	Cicloxigenase 2
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DP	Desvio Padrão
FAT	Fumaça Ambiental do Tabaco
FC	Fêmea Castrada
FCI	Federação Cinológica Internacional
FI	Fêmea Intacta
FMVZ	Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
FOP	Fibroma Odontogênico Periférico
FR	Frequência Relativa
FSA	Fibrossarcoma
HOVET	Hospital Veterinário
IC	Intervalo de Confiança
ILD	Intervalo Livre de Doença
IM	Índice Mitótico
IPN	Invasão Perineural
IVL	Invasão Linfática
Max	Máximo
MC	Macho Castrado
Med	Média
MI	Macho Intacto
Min	Mínimo
MM	Melanoma
MTC	Mastocitoma
n	Frequência Absoluta
NM	Não Mencionado
NNO	Neoplasia Não Odontogênica
NO	Neoplasia Odontogênica
OMS	Organização Mundial da Saúde

p	Valor de p (nível descritivo)
PEM	Plasmocitoma Extramedular
PLD	Período Livre de Doença
RC	Razão de Chance
RM	Ressonância Magnética
RR	Razão de Risco
RT-PCR	*Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*
SRD	Sem Raça Definida
STM	Sarcoma de Tecidos Moles
STMNFSA	Sarcoma de Tecido Mole não Fibrossarcoma
TC	Tomografia Computadorizada
TM	Tamanho Médio
TMS	Tempo Mediano de Sobrevida
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral alfa
TNM	*Tumor, node e metastasis*
UAM	Universidade Anhembi Morumbi
UICC	União Internacional Contra o Câncer
US	Ultrassonografia
USDA	Departamento de Agricultura do Estados Unidos
USP	Universidade de São Paulo

LISTA DE SÍMBOLOS

cm^3	centímetro cúbico
mm	milímetro
cm	centímetro
kg	quilograma
±	mais ou menos
>	maior

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 24
2 REVISÃO DE LITERATURA 26
2.1 EPIDEMIOLOGIA COMPARADA E INCIDÊNCIA 27
2.2 ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO 27
2.2.1 Fatores Extrínsecos 28
2.2.2 Fatores Intrínsecos 30
2.3 ESTADIAMENTO CLÍNICO 33
2.3.1 Classificação TNM 34
2.3.1.1 Os Princípios do TNM 35
2.3.1.1.1 Extensão Primária do Tumor (T) 36
2.3.1.1.2 Linfonodos Regionais (N) 37
2.3.1.1.3 Metástase a Distância (M) 39
2.4 NEOPLASIAS ORAIS ODONTOGÊNICAS 40
2.4.1 Ameloblastoma 43
2.4.1.1 Ameloblastoma acantomatoso 44
2.4.1.2 Ameloblastoma Central ou Intraósseo 45
2.4.2 Fibroma Odontogênico Periférico 46
2.5 NEOPLASIAS ORAIS NÃO ODONTOGÊNICAS 47
2.5.1 Melanoma 48
2.5.2 Carcinoma Espinocelular 51
2.5.3 Fibrossarcoma 53
2.5.4 Mastocitoma 55
2.5.5 Plasmocitoma 56
3 OBJETIVOS 58
3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 58
4 MATERIAL E MÉTODO 59
4.1 LOCAL 59
4.2 AMOSTRA 59
4.2.1 Grupos 60
4.2.2 Revisão dos Dados 60
4.2.2.1 Gênero e Estado Reprodutivo 60
4.2.2.2 Idade e Faixa Etária 61

4.2.2.3 Raças 62
4.2.2.4 Porte 62
4.2.2.5 Localização topográfica 63
4.2.2.6 Tamanho da Neoformação 64
4.2.2.7 Tipo Histológico 64
4.2.2.7.1 Neoformações Benignas 64
4.2.2.7.2 Neoplasias malignas 65
4.3 ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA 66
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA 66
5 RESULTADOS 68
5.1 DISTRIBUIÇÃO GERAL DOS CASOS 68
5.1.1 Gênero 69
5.1.1.1 Estado Reprodutivo 69
5.1.2 Idade 73
5.1.2.1 Faixa Etária 74
5.1.3 Raça 77
5.1.4 Peso 78
5.1.4.1 Porte 80
5.1.5 Localização Anatômica 82
5.1.6 Tamanho 83
5.1.7 Tipos Histológicos 85
5.1.7.1 Gênero e Estado Reprodutivo 86
5.1.7.1.1 Neoplasias Benignas 87
5.1.7.1.2 Neoplasias Malignas 88
5.1.7.2 Idade e Faixa Etária 89
5.1.7.2.1 Neoplasias Benignas 90
5.1.7.2.2 Neoplasias malignas 91
5.1.7.3 Raça 95
5.1.7.3.1 Neoplasias Benignas 95
5.1.7.3.2 Neoplasias Malignas 96
5.1.7.4 Peso e Porte 97
5.1.7.4.1 Neoplasias Benignas 98
5.1.7.4.2 Neoplasias malignas 100
5.1.7.5 Local 103

5.1.7.5.1 Neoplasias Benignas 104
5.1.7.5.2 Neoplasias Malignas 106
5.1.7.6 Tamanho 107
5.1.7.6.1 Neoplasias Benignas 107
5.1.7.6.2 Neoplasias Malignas 109
5.1.8 Estadiamento Clínico 111
5.1.9 Análise de Sobrevivência 112
5.1.9.1 Gênero 112
5.1.9.1.1 Estado Reprodutivo 114
5.1.9.2 Faixa Etária 115
5.1.9.3 Raça 117
5.1.9.4 Porte 119
5.1.9.5 Localização Anatômica 120
5.1.9.6 Tipo Histológico 122
6 DISCUSSÃO 125
7 CONCLUSÃO 133
REFERÊNCIAS 134
ANEXOS 151

1 INTRODUÇÃO

O Brasil, nas última décadas, está vivenciando um rápido processo de transição epidemiológica associado às mudanças nos costumes e hábitos, e ao processo de industrialização, os quais têm contribuído para uma maior exposição da população a fatores de risco ambientais e que interferem no perfil de morbimortalidade, aumentando a ocorrência das doenças crônico-degenerativas, e entre elas os diversos tipos de câncer (SCHRAMM et al., 2004; CERVI; HERMSDORFF; RIBEIRO, 2005; SILVA et al., 2013; INCA; MS, 2014).

A intrínseca relação do homem com os animais justifica um processo integrado de pesquisa e atenção à saúde dessas espécies e, somado ao fato de que a população idosa de animais também é acometida por doenças crônicas, sobretudo pelo câncer, essa relação pode contribuir com informações valiosas para promoção da saúde humana por meio do estudo dessas doenças nas espécies animais (TRAPP et al., 2010; ZINSSTAG et al., 2011).

Assim como no homem, as neoplasias nos animais estão associadas a diferentes fatores de riscos intrínsecos e extrínsecos como a poluição do ar, a exposição à fumaça de cigarro e aos inseticidas, hábitos alimentares, infecção viral, idade, raça, sexo, mutações espontâneas e/ou congênitas (PERERA, 1997; BERTONE; SNYDER; MOORE, 2003; SNYDER et al., 2004; DENNIS et al., 2006; BELLOWS, 2010; MELO et al., 2010; REIF, 2011; PAWLAK; OBMIŃSKA-MRUKOWICZ; RAPAK, 2013).

A cavidade oral e a orofaringe, conjuntamente, são o quarto local mais acometido por neoformações em cães, representando cerca de 6% a 7% de todas as neoplasias que acometem essa espécie (STOPIGLIA et al., 1992; BRØNDEN; ERIKSEN; KRISTENSEN, 2009; LIPTAK; WITHROW, 2012;). Em geral, os machos são mais acometidos que as fêmeas e a maioria dos casos atinge animais de idade média a avançada (TODOROFF; BRODEY, 1979; STOPIGLIA et al., 1992; HAHN et al., 1994a; WHITE, 2003; HENRY; HIGGINBOTHAM, 2010; LIPTAK; WITHROW, 2012).

Algumas raças apresentam maior risco de desenvolver o câncer oral, incluindo os *Cockers Spaniels*, Pastor Alemão, Pointer Alemão, *Golden retriever*, *Weimaraner*, *Poodles*, *Chow Chow* e o *boxer*, sendo também os cães sem raça definida (SRD) frequentemente acometidos (STOPIGLIA et al., 1992; REQUICHA, 2010; LIPTAK; WITHROW, 2012).

As neoplasias orais malignas mais prevalentes em cães são o melanoma (MM), o carcinoma espinocelular (CEC) e o fibrossarcoma (FSA), respectivamente, enquanto que o ameloblastoma (AMB) e o fibroma odontogênico periférico (FOP) são as neoplasias benignas

que ocorrem mais frequentemente (TODOROFF; BRODEY, 1979GUERRA et al., 1989; STOPIGLIA et al., 1992; FELIZZOLA; STOPIGLIA; ARAÚJO, 1999; REQUICHA, 2010; CHAMBERLAIN; LOMMER, 2012; LIPTAK; WITHROW, 2012; MCENTEE, 2012). Lesões inflamatórias e proliferativas como, por exemplo, granuloma eosinofílico, hiperplasia gengival e cistos odontogênicos, são diagnósticos diferenciais a serem considerados (MARRETTA, 1998; WHITE, 2003; HENRY; HIGGINBOTHAM, 2010).

As manifestações clínicas mais comuns associadas às neoplasias orais são a presença de aumento de volume local, hipo ou anorexia, halitose, perda de peso, salivação, disfagia, perda de dentes, edema de face, exoftalmia, epistaxe, dor ao abrir a boca e, ocasionalmente, linfadenopatia cervical (MARRETTA, 1998; WHITE, 2003 LIPTAK; WITHROW, 2012). O sangramento oral pode ser observado, porém sua localização não é evidenciada com facilidade, exigindo exame físico minucioso, fundamental para o achado de neoformações orais (WIGGS; LOBPRISE, 1997; LIPTAK; WITHROW, 2012).

O diagnóstico do câncer de boca pode ser realizado por meio de exame prévio citológico por punção por agulha fina, e diante da suspeita do caráter maligno da neoformação, a citologia dos linfonodos, a radiografia torácica e a ultrassonografia abdominal deve ser realizada previamente à realização de biópsia para exame histopatológico (LIPTAK; WITHROW, 2012).

O câncer de boca nos cães apresenta prognóstico desfavorável devido à alta proporção de formações malignas de caráter invasivo e metastático e à proximidade das estruturas vitais ao redor das neoformações, o que torna sua excisão cirúrgica com margens seguras muito complexa, somado a altas taxas de recidiva local (BRØNDEN; ERIKSEN; KRISTENSEN, 2009; LIPTAK; WITHROW, 2012).

Desta maneira, o presente estudo buscou caracterizar o perfil epidemiológico dos cães com câncer de boca e orofaringe, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2013, atendidos em quatro diferentes instituições, sendo dois centros odontológicos, quais sejam, o Laboratório de Odontologia Comparada - LOC, do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (VCI – FMVZ, USP) e o Centro Odontológico Veterinário - ODONTOVET, e dois serviços de oncologia, no Hospital Veterinário da Universidade Anhembi Morumbi (HOVET, UAM) e no Centro de Diagnóstico e Especialidades Veterinárias - PROVET, Unidade Divino Salvador, todas situadas na cidade de São Paulo, com o intuito de estabelecer um perfil epidemiológico multicêntrico do paciente canino com câncer bucal.

2 REVISÃO DE LITERATURA

O Brasil, assim como inúmeros países da América Latina, tem vivenciado um rápido processo de mudança no perfil de ocorrência e distribuição das doenças nas últimas décadas, o qual chamamos de transição epidemiológica (SCHRAMM et al., 2004; CERVI; HERMSDORFF; RIBEIRO, 2005; SILVA et al., 2013).

Mudanças nos costumes, hábitos e condições de vida que acompanham o processo de urbanização e industrialização mundial e o desenvolvimento tecnológico têm contribuído para maior exposição da população a fatores de risco ambientais e que interferem no perfil de morbimortalidade, aumentando a ocorrência das doenças crônico-degenerativas, e entre elas os diversos tipos de câncer (INCA, 2014).

Diante desses padrões complexos de mudança global, a relação inerente dos seres humanos aos animais de companhia, animais selvagens e seu ambiente social e ecológico, evidencia que se façam necessárias abordagens integradas para a saúde humana e animal e seus respectivos contextos sociais e ambientais (ZINSSTAG et al., 2011).

No Brasil, estudos mostram que, contrariamente aos países de primeiro mundo como a Dinamarca, Suécia, Estados Unidos e Japão, onde as principais causas de morte em cães e gatos são por doenças crônico-degenerativas, a principal causa de óbito ainda são as doenças infectocontagiosas; todavia, ao avaliarem a população idosa, as doenças crônico-degenerativas foram mais frequentes, sendo o câncer a mais comum (BENTUBO et al., 2007; SOUZA et al., 2009; TRAPP et al., 2010).

A relação intrínseca do homem aos animais justifica o processo integrado de pesquisa e atenção à saúde dessas espécies, de tal modo que essa relação possa contribuir com informações valiosas sobre a etiopatogenia de doenças, dentre as quais as crônico-degenerativas, tais quais os diversos tipos de câncer, tornando, assim, os animais de companhia potenciais fontes de estudo para promoção da saúde humana (ZINSSTAG et al., 2011).

No Brasil, a estimativa para os anos de 2014 e 2015 aponta para a ocorrência de aproximadamente 576 mil novos casos de câncer em humanos e, no que tange os casos de câncer bucal e labial, a última estimativa mundial apontou que ocorreriam, para o ano de 2012, cerca de 300 mil casos novos e 145 mil óbitos (INCA, 2014).

2.1 EPIDEMIOLOGIA COMPARADA E INCIDÊNCIA

Dados sobre incidência de neoplasias de cavidade oral em pequenos animais são escassos. Dorn et al. (1968) relataram a incidência do câncer bucal de 20,4 por 100.000 cães e, em 1976, a incidência anual de neoplasia de orofaringe foi de 129,8 por 100.000 cães nos Estados Unidos e Canadá. A cavidade oral e a faringe juntas são o quarto local mais acometido por neoformações malignas, representando cerca de 6% a 7% de todas as neoplasias que acometem os cães, sendo o câncer de boca 2,6 vezes mais comum nessa espécie se comparada aos gatos (STOPIGLIA et al., 1992; BRØNDEN; ERIKSEN; KRISTENSEN, 2009; LIPTAK; WITHROW, 2012).

2.2 ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO

O câncer de boca compreende as neoplasias situadas no lábio, língua, gengiva, assoalho da boca, palato, mucosa oral, glândulas salivares, tonsilas e faringe, e sua etiologia, no homem, está associada a fatores de risco extrínsecos ou ambientais e fatores intrínsecos, como hábitos alimentares e comportamentais como o tabagismo, etilismo, exposição à luz ultravioleta, má-higiene bucal, infecção viral, idade, raça, sexo, mutações espontâneas e/ou herdadas (PERERA, 1997; MELO et al., 2010).

Assim como no homem, as neoplasias nos animais estão associadas a diferentes fatores de risco, e, por compartilharem o mesmo ambiente com os humanos, estão, portanto, expostos aos mesmos fatores ambientais, como a poluição do ar, a fumaça de cigarro e vários produtos químicos, e devido a sua menor expectativa de vida, quando comparada aos seres humanos, o período de latência entre a exposição a uma substância, potencialmente carcinogênica, e o desenvolvimento do câncer, é menor nos animais, fazendo desses sentinelas para estudo de diferentes neoplasias no homem (REIF, 2011; PAWLAK; OBMIŃSKA-MRUKOWICZ; RAPAK, 2013).

2.2.1 Fatores Extrínsecos

Inúmeros estudos associam neoplasias em animais a fatores ambientais, entre essas o linfoma não-Hodgkin, câncer de cavidade nasal e de pulmões, mesotelioma, seminoma, e o câncer de bexiga, parecem estar correlacionados ao tabagismo passivo, à exposição a inseticidas, herbicidas, asbestos e a campos eletromagnéticos, ao nível de industrialização local e à poluição do ar, entretanto há escassa literatura sobre a relação entre fatores de risco ambientais às neoplasias de cavidade oral nos animais (GLICKMAN et al., 1989; OLSEN, 1992; REIF et al., 1992; CUMMINS, 1994; BUKOWSKI; WARTENBERG, 1997; REIF; BRUNS; LOWER, 1998; BERTONE, 2002; MARCONATO; GELAIN; COMAZZI, 2013; PAWLAK; OBMIŃSKA-MRUKOWICZ; RAPAK, 2013).

Ragland e Gorham (1967) correlacionaram a maior predisposição de cães que vivem em ambiente urbano ao CEC tonsilar, em oposição aos que vivem em ambiente rural, visto que cães atendidos em um hospital da área rural apresentavam menos CEC tonsilar do que o esperado, possivelmente devido a menor exposição a carcinógenos ambientais se comparado à área urbana (MCENTEE, 2012).

Bostock e Curtis (1984) avaliaram a variação da frequência das neoplasias de cavidade oral em cães ao longo do tempo e por localização (Estados Unidos, Inglaterra e Austrália) e, assim como Todoroff e Brodey (1979) e Guerra et al. (1989), houve maior prevalência do CEC, sugerindo, possivelmente, que carcinógenos ambientais locais desempenharam um papel na carcinogênese justificando essa prevalência (MCENTEE, 2012).

Outro fator comum que pode levar ao surgimento de neoplasias é a injúria crônica. Segundo Smith, Goldschmidt e McManus (2002), acredita-se que melanomas oriundos da mucosa bucal se originem a partir de uma reação hiperplásica do epitélio, em resposta à injúria crônica, tanto de natureza mecânica como inflamatória, causada por traumas, ou exposições química, solar e a hormônios, associados à susceptibilidade genética, resultando em mutações celulares.

Deste mesmo modo, Schrenzel et al. (1998) referem que, em cães, é possível que os baixos níveis de inflamação crônica podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento de plasmocitomas em animais geneticamente predispostos, criando um ambiente de recrutamento constante de células B e estimulação de citocinas.

Apesar de existir poucos estudos que avaliem hábitos alimentares ao risco de câncer oral em cães, alguns trabalhos sugerem que o consumo de certos vegetais pode prevenir ou

retardar o desenvolvimento do carcinoma de bexiga em cães e, que a dieta baseada em comida caseira, rica em carne bovina e suína, e pobre em frango, também está associada à ocorrência de neoplasia e displasia mamária em cadelas, principalmente no início da vida, ou seja, esses estudos evidenciam que hábitos alimentares são fatores de risco ou proteção para o câncer nessa espécie (SONNENSCHEIN et al., 1991; PÉREZ ALENZA et al., 1998, 2000; RAGHAVAN et al., 2005).

O CEC oral parece estar associado a hábitos alimentares em gatos; animais com dieta a base de ração e atum enlatados, apresentam uma susceptibilidade de 3 a 5 vezes maior ao CEC oral se comparado aos animais alimentados com dieta seca, sugerindo que hábitos alimentares são potenciais fatores de risco para o câncer oral nos animais e, que esses podem estar relacionados ao câncer oral em cães, necessitando de estudos que avaliam a associação desses hábitos ao câncer oral canino (BERTONE; SNYDER; MOORE, 2003).

Estudos epidemiológicos estabelecem o cão como modelo para a relação entre a exposição à fumaça ambiental do tabaco (FAT) e o risco de câncer em seres humanos (BERTONE-JOHNSON et al., 2008).

Trabalhos evidenciam correlação positiva entre o grau de tabagismo dos proprietários a níveis de cotinina, um metabólito da nicotina, na urina dos cães, assim como evidenciam associação entre a FAT e o câncer nasal canino, demonstrando que, assim como no homem, o tabagismo, mesmo que passivo, pode ser um fator de risco para o câncer nessa espécie (REIF; BRUNS; LOWER, 1998; BERTONE-JOHNSON et al., 2008).

Estudos sobre fatores ambientais e o risco de câncer em gatos apontaram que essa espécie é cerca de 4 vezes mais susceptíveis ao CEC oral quando expostos ao tabaco, associação essa que pode ser, talvez, extrapolada aos cães, uma vez que há relatos da correlação entre a FAT a outras neoplasias nessa espécie (BERTONE; SNYDER; MOORE, 2003; SNYDER et al., 2004).

Estudo recente relatou, pela primeira vez, danos precoces ao DNA causado pela exposição a agentes genotóxicos ambientais em cães (PÉREZ et al., 2014). Os autores estudaram a relação da exposição à FAT sobre o tecido da orofaringe em cães e concluíram que a fumaça do cigarro é um poluente ambiental com efeitos genotóxicos associados a danos ao DNA das células dessa espécie, danos esses que são fatores de risco associados ao câncer, e se tratando do tecido da orofaringe, ao câncer oral em cães.

Aparentemente, não há estudos recentes que associem a exposição a herbicidas ou pesticidas ao câncer bucal em cães, todavia, Bertone et al. (2003) e Bellows (2010) correlacionaram o uso de coleiras anti-pulgas como um importante fator de predisposição ao

CEC oral em gatos, associado possivelmente à proximidade do pesticida à cavidade oral, aumentando em 5 vezes o risco desses animais em desenvolver a neoplasia, correlações essas que devem ser investigadas também nos cães.

Um estudo que avaliou trabalhadores rurais expostos a herbicidas, associou que esses apresentavam oito vezes mais danos ao DNA de células do epitélio oral se comparado aos trabalhadores que usavam equipamento de proteção individual, evidenciando que os herbicidas são agentes mutagênicos e a exposição aos mesmos torna-se um fator de risco para o câncer oral (KHAYAT et al., 2013).

Nesse contexto, trabalhos correlacionaram câncer de bexiga e linfoma em cães expostos a herbicidas utilizados em gramados, assim como associam pesticidas ao câncer mamário em cadelas (GLICKMAN et al., 2004; RAGHAVAN et al., 2004; TRAPP et al., 2010; TAKASHIMA-UEBELHOER et al., 2012).

Desse modo, tanto herbicidas como pesticidas mostram-se como agentes carcinogênicos em cães, e associado ao fato de serem fatores de risco tanto para o câncer oral em humanos, como para gatos, possivelmente possam ser um fator de risco para o câncer bucal canino, necessitando de estudos que comprovem essa relação.

Agentes infecciosos podem estar correlacionados como fator de risco para o surgimento de neoplasias, e o papiloma oral está intimamente relacionado à infecção pelo *Papillomavirus* em cães, além de se observar a associação do vírus na progressão do carcinoma nessa espécie, evidenciando, assim, seu potencial carcinogênico (TEIFKE; LÖHR; SHIRASAWA, 1998; MCENTEE, 2012).

2.2.2 Fatores Intrínsecos

Em geral, os machos apresentam 2,4 vezes maior risco de desenvolverem neoplasia oral que as fêmeas, predileção essa que também tem sido mencionada em cães acometidos por MM, CEC tonsilar e FSA (COHEN et al., 1974; TODOROFF; BRODEY, 1979; VOS; VAN DER GAAG, 1987; MCENTEE, 2012).

Algumas raças, como por exemplo *Boxer*, *Cockers Spaniels*, Pastor alemão, *Poodles* apresentam maior risco de desenvolver o câncer oral (COHEN et al., 1974; VOS; VAN DER

GAAG, 1987; GUERRA et al., 1989; STOPIGLIA et al., 1992; RICHARDS et al., 2001; REQUICHA, 2010; LIPTAK; WITHROW, 2012).

Cohen et al. (1974) também citam o *Boston* e o *Fox terriers*, assim como Vos, Gaag e Van Der (1987) citam *Dachshund*, *Collie e Bouvier*, Guerra et al. (1989), o Pequinês e Liptak e Withrow (2012) descrevem o *Golden retriever*, *Weimaraner*, *Pointer* Alemão *e Chow* também com maior frequência de neoplasias de cavidade oral.

A raça *Jack russell terrier* foi associada, por Richards et al. (2001), a um menor risco de acometimento pelo câncer oral, e neste estudo, o Pastor alemão, apresentou menor risco à neoplasia de cavidade oral se comparado ao *Dobermann* e ao Labrador *retriever*, frequência que pode estar associada a prevalência de algumas raças em determinados locais.

Ainda que acometam animais jovens, a maioria dos casos atinge animais de idade média a avançada, com faixa etária variando de 6 a 12 anos, a exceção o FSA em raças de grande porte que são acometidos precocemente. (COHEN et al., 1974; TODOROFF; BRODEY, 1979; VOS; VAN DER GAAG, 1987; STOPIGLIA et al., 1992; HAHN et al., 1994a; WHITE, 2003; HENRY; HIGGINBOTHAM, 2010; LIPTAK; WITHROW, 2012).

Segundo Boston et al. (2014), o aumento do tamanho tumoral e da idade foram fatores prognósticos negativos para o MM oral canino, e a excisão completa de toda a massa neoplásica, independente da terapia sistêmica utilizada, melhorou o tempo de sobrevida dos cães.

Segundo Liptak e Withrow (2012), o porte pode estar supostamente relacionado a alguns tipos neoplásicos que acometem a cavidade oral dos cães, de maneira geral os MM são frequentemente observados em animais de pequeno porte, já o CEC e o FSA oral acometem comumente cães de grande porte.

Cães de médio a grande porte são também frequentemente afetados por neoplasias odontogênicas como o AMB e o FOP) (FIANI et al., 2011; SCHMIDT; KESSLER; TASSANI-PRELL, 2012).

O tipo histológico e grau de diferenciação celular são características neoplásicas intimamente ligadas ao comportamento biológico da doença, assim como, algumas características histológicas da lesão (FULTON et al., 2013; GROSS et al., 2005; NEMEC et al., 2012).

Segundo Nemec et al. (2012) e Fulton et al. (2013) o tipo histológico e grau do CEC, a presença de invasão perineural (IPN), invasão linfática (IVL), são considerados importantes fatores prognósticos para CEC oral em cães (NEMEC et al., 2012; FULTON et al., 2013).

O grau de diferenciação celular é de importância prognóstica em sarcomas de tecidos moles (STM); no entanto, este esquema de classificação não foi mostrado como tendo valor prognóstico nos STM orais (KUNTZ et al., 1997). Segundo Ciekot et al. (1994), mesmo que sua aparência histológica assemelha-se a STM de baixo grau, os FSA orais são localmente muito agressivos.

Aparentemente, a localização anatômica da neoplasia na cavidade oral é um fator prognóstico (LIPTAK; WITHROW, 2012; MCENTEE, 2012). Os pacientes acometidos por CEC com lesão rostral apresentam melhor prognóstico se comparados aos com lesão em região caudal da cavidade oral, sobretudo tonsilares, apresentando tempo de recidiva local ou para surgimento de metástase, e tempo sobrevida significantemente maior que os pacientes com CEC em porção caudal da cavidade oral (LIPTAK; WITHROW, 2012; MCENTEE, 2012; NEMEC et al., 2012).

O estadiamento clínico das neoplasias (OWEN, 1980) descreve a extensão anatômica da doença e sua disseminação e desta forma pode ser válido como fator prognóstico para avalição da mesma (DOBSON, 2011).

White et al. (1985) evidenciaram pior prognóstico, com diminuição da sobrevida em cães com câncer oral, conforme estadiamento clínico mais elevado e associaram a sobrevida ao tipo neoplásico, evidenciando pior prognóstico para cães acometidos por MM, FSA, CEC tonsilar e CEC não tonsilar nesta ordem.

Desse modo, MacEwen et al. (1986) evidenciaram uma sobrevida três vezes maior dos cães com MM oral em estágio I da doença se comparado aos cães com estágio II e III.

Do mesma maneira, Théon et al. (1997) evidenciaram menor tempo de sobrevida para pacientes com FSA oral, tratados com radioterapia, conforme estágio mais elevado da doença, ou seja, o estadiamento demonstrou valor prognóstico significativo nesse caso.

Hillman et al. (2010) observaram que em cães com mastocitoma (MCT) decorrentes da mucosa oral a presença de metástases em linfonodos regionais no momento do diagnóstico foi um fator prognóstico negativo.

Em contrapartida, Hahn et al. (1994) não associam o prognóstico ao estadiamento clínico em MM oral em cães, mas sim a fatores como volume tumoral, localização na cavidade oral e índice mitótico (IM), evidenciando que cães com neoformações em maxila ou mandíbula rostral, menores que 8 cm^3 e com IM inferior a 3, apresentavam melhor sobreviva e maior tempo de remissão da doença.

De modo geral, o prognóstico para as neoplasias de cavidade oral varia de ruim a excelente conforme o tipo neoplásico e fatores prognósticos inerentes a cada tipo neoplásico (LIPTAK; WITHROW, 2012; MCENTEE, 2012).

O MM oral apresenta prognóstico de ruim a bom e a principal causa da morte dos pacientes é por doença a distância (LIPTAK; WITHROW, 2012; MCENTEE, 2012).

O CEC bucal apresenta prognóstico bom a excelente, podendo levar a óbito tanto pela doença local quanto a distância (LIPTAK; WITHROW, 2012; MCENTEE, 2012).

O FSA oral apresenta bom prognóstico, baixa taxa de metástase nodal ou a distância, contudo é localmente agressivo, sendo essa a causa principal da morte dos pacientes (LIPTAK; WITHROW, 2012; MCENTEE, 2012).

O MCT oral apresenta prognóstico excelente quando submetido a diferentes terapias e a principal causa de óbito é a doença sistêmica (HILLMAN et al., 2010).

As neoplasias odontogênicas, como o AMB e FOP são localmente agressivos, porém após adequado controle da doença, raramente apresentam recidiva (CHAMBERLAIN; LOMMER, 2012; LIPTAK; WITHROW, 2012).

2.3 ESTADIAMENTO CLÍNICO

O estadiamento clínico descreve a extensão anatômica do câncer, ou seja, define o quanto a neoplasia se espalhou em um determinado momento, e é baseada na premissa de que a escolha do tratamento e a chance de sobrevivência estão relacionadas à extensão neoplásica em seu local primário e a possível invasão a órgãos ou tecidos adjacentes, à presença de metástase local ou para linfonodos regionais e à presença de metástase em órgãos distantes (GREENE; SOBIN, 2008; DOBSON, 2011).

Deste modo, um dos propósitos para a classificação e o estadiamento neoplásico é definir a extensão da doença local, regional e a distância em um dado momento, ajudando, assim, a direcionar o planejamento e a tomada de decisão quanto à conduta terapêutica, definindo um padrão, por meio do qual, a resposta ao tratamento pode ser avaliada, e estabelecer o adequado prognóstico dos pacientes (SOBIN; GOSPODAROWICZ; WITTEKIND, 2009; DOBSON, 2011; SOBRAL, 2014).

O estadiamento oncológico pode ser dividido em estadiamento clínico e estadiamento patológico (DOBSON, 2011). O estadiamento clínico é baseado em todas as informações obtidas por meio do exame físico, exames de imagens, biópsias entre outros exames prévios à intervenção cirúrgica; já o estadiamento patológico acrescenta informações adquiridas pelo exame microscópico da neoplasia (DOBSON, 2011).

O estadiamento clínico e patológico devem ser considerados complementares e não é incomum que haja uma diferença entre ambos, visto que a detecção da extensão microscópica da neoplasia pode não ser detectável pelo exame macroscópico ou com as ferramentas de imagem disponíveis para o clínico (DOBSON, 2011).

O estadiamento patológico é considerado o mais fidedigno por se tratar da observação direta da neoplasia, ao passo que o estadiamento clínico torna-se limitado por uma observação indireta da lesão (DOBSON, 2011). Contudo, o estadiamento patológico necessita da habilidade do patologista na identificação das células malignas presentes entre células saudáveis, e que estas estejam presentes no corte a ser analisado, sugerindo a utilização de métodos mais sensitivos como RT-PCR (*Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*), que utilizam triagem molecular de proteínas específicas para alguns tipos neoplásicos (DOBSON, 2011).

Vários sistemas de estadiamento clínico têm sido descritos para uso em pacientes humanos e veterinários para neoplasias em diversos locais (DOBSON, 2011). O sistema de estadiamento clínico ideal deve ser de fácil uso e memorização, reprodutivo, não subjetivo ou que não permita variação individual ou entre observadores e que tenha base em fatores de importância prognóstica (DOBSON, 2011).

2.3.1 Classificação TNM

Devido à falta de um acordo histórico na categorização das neoplasias e seus resultados terapêuticos em seres humanos, um sistema de estadiamento clínico baseado na extensão anatômica do câncer foi desenvolvida por Pierre Denoix (1950), um cirurgião parisiense, entre as décadas de 1940 e 1950, a chamada classificação TNM (*T: Tumor; N: Node; M: Metastasis*) (GREENE; SOBIN, 2009).

No período de 1960 a 1967 foram desenvolvidas novas pesquisas pela União Internacional Contra o Câncer (UICC) descrevendo a classificação TNM, e na década de 1980, a UICC juntamente com a *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) uniram esforços para promulgar a classificação TNM pelo mundo (GREENE; SOBIN, 2009; SOBIN; GOSPODAROWICZ; WITTEKIND, 2009). Posteriormente, entre o período de 1978 e 1979, como parte do programa da Organização Mundial da Saúde (OMS) em oncologia comparada, essa classificação foi adaptada aos animais domésticos por Laurence Nightingale Owen (OWEN, 1980).

2.3.1.1 Os Princípios do TNM

O sistema TNM é baseado no registro da extensão anatômica da neoplasia e em sua disseminação através de diferentes estágios e conforme localização primária (OWEN, 1980; DOBSON, 2011; SOBRAL, 2014).

A extensão primária do tumor (T) está relacionada às dimensões da neoplasia e é dividida em quatro classes (T_0 até T_3), sendo que T_0 significa que não foi detectado nenhuma neoformação, T_x significa que é impossível determinar completamente a extensão do tumor primário e T_{is} (*in situ*) é reservado às neoplasias que não ultrapassam a membrana basal (GREENE; SOBIN, 2008; DOBSON, 2011; ARZI; VERSTRAETE, 2012; SOBRAL, 2014).

A avaliação de presença de metástase é realizada nos linfonodos regionais (N) e em órgãos a distância (M), são compostos por duas categorias cada, ausência (N_0; M_0) ou presença (N_1; M_1) de tumores, e em casos de doença metastática a distância sem possibilidade de confirmação utilizamos a nomenclatura M_x (GREENE; SOBIN, 2008; SOBIN; GOSPODAROWICZ; WITTEKIND, 2009; DOBSON, 2011; ARZI; VERSTRAETE, 2012).

Após o resultado dos três tópicos do sistema TNM, é realizada a diferenciação em estágios que relaciona o resultado com o prognóstico do paciente, conforme o local de acometimento (veja anexos A, B, C e D) (GREENE; SOBIN, 2008).

2.3.1.1.1 Extensão Primária do Tumor (T)

A cavidade oral é de fácil acesso para o rastreio do câncer de boca, e uma avaliação inicial deve ser realizada já durante o exame físico (AIKEN, 2013). A extensão da neoplasia é geralmente baseada em três características: a profundidade da invasão, a disseminação na superfície e o seu tamanho (ARZI; VERSTRAETE, 2012).

O tamanho da neoformação é determinado pelo volume de tecido vital e necrose tumoral, produto de secreção, estruturas císticas, estroma e reação inflamatória (ARZI; VERSTRAETE, 2012). A inflamação pode ser frequentemente encontrada ao redor e na própria neoplasia e pode causar uma falsa impressão da dimensão tumoral e de invasão de tecidos adjacentes (ARZI; VERSTRAETE, 2012).

Essas características devem ser avaliadas já no exame inicial do paciente oncológico (DOBSON, 2011). Para neoplasia de tecidos moles superficiais, o exame físico pode fornecer tudo o que é necessário para a avaliação da lesão primária, contudo, em se tratando de neoplasias de cabeça e pescoço, há muitas estruturas adjacentes a serem consideradas, como ossos, vasos, nervos, órgãos, necessitando de investigações minuciosas (DOBSON, 2011).

Depois da realização de um diagnóstico prévio, exames de imagem são essenciais para o estadiamento da neoplasia primária, avaliando a disseminação na submucosa, a invasão de estruturas adjacentes e identificar metástase nodal ou a distância (AIKEN, 2013).

As radiografias além de avaliarem as características neoplásicas, avaliam a extensão da mesma e a possível presença de envolvimento ósseo, sendo indicado não somente radiografias de crânio, mas também radiografias intra-orais diante da suspeita de câncer bucal (SALISBURY, 2003; ARZI; VERSTRAETE, 2012; LIPTAK; WITHROW, 2012).

Diferentes padrões de imagem radiográfica podem sugerir certos tipos neoplásicos, o acometimento ósseo com padrão agressivo, evidenciando diferentes graus de reabsorção e proliferação, são evidentes quando mais de 40% do osso cortical foi comprometido, sugerindo uma lesão possivelmente maligna com pior prognóstico, porém a biópsia seguida do exame histopatológico são sempre necessários para o diagnóstico definitivo (ARZI; VERSTRAETE, 2012; LIPTAK; WITHROW, 2012).

A tomografia computadorizada (TC), comumente, é utilizada para avaliação de neoformações em maxila, visibilizando a região intranasal e possível extensão da neoformação à região periorbital, assim como em lesões situadas em mandíbula caudal, avaliando possível envolvimento da articulação temporo-mandibular (ATM)

(VERSTRAETE, 2005; ARZI; VERSTRAETE, 2012). Já a ressonância magnética (RM) e a ultrassonografia (US) podem ser úteis para a visualização de neoplasias com infiltração profunda em tecidos moles e linfonodos (VERSTRAETE, 2005).

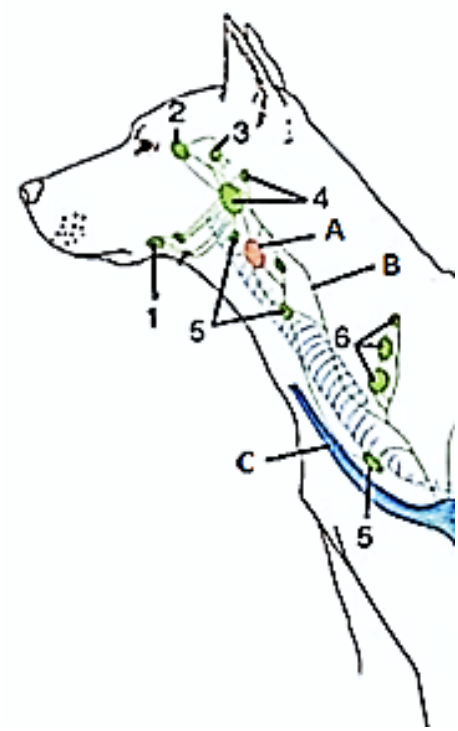
Assim, segundo Ghirelli (2008) a TC pode ser utilizada para melhor avaliação da cavidade oral em sua totalidade. Em seu estudo, Ghirelli (2008) a TC foi capaz de evidenciar osteólise em 54,7% dos casos de cães com tumor de boca, que ao exame radiográfico prévio, não demonstraram invasão local, porém essa sendo identificada à TC, evidenciando a importância desse meio diagnóstico para adequada avaliação do paciente com câncer bucal.

2.3.1.1.2 Linfonodos Regionais (N)

Linfonodos regionais compreendem todos os linfonodos que drenam uma região e os sentinelas são um conjunto variável, mas limitado, de linfonodos que são os primeiros a receberem a drenagem de algum local (PEPPER, 2001).

Segundo Dyce (2010a), a drenagem linfática da cabeça e pescoço do cão compreende os seguintes linfonodos, apresentados na Figura 1: linfonodos mandibulares, linfonodo parotídeo, linfonodos retrofaríngeos lateral e medial, linfonodos cervicais superficiais e linfonodos cervicais profundos médios e caudais.

Figura 1 – Drenagem linfática da cabeça e do pescoço do cão



Fonte: (DYCE; WENSING; SACK, 2010a)
Legenda: 1.Linfonodos mandibulares; 2. Linfonodo parotídeo; 3. Linfonodo retrofaríngeo lateral; 4. Linfonodos retrofaríngeos mediais; 5. Linfonodos cervicais profundos cranial e caudal; 6. Linfonodos cervicais superficiais; A. Glândula tireoide; B. Ducto traqueal; C. Veia jugular externa.

Como via de regra, os carcinomas causam metástase nodal, contudo, células neoplásicas intralinfáticas podem passar, diretamente, para o sistema venoso, através de comunicações venolinfáticas e vice-versa, fazendo com que haja padrões distintos de metástase conforme o tipo neoplásico, ou seja, nem todas as neoplasias causam metástase em linfonodos regionais (SLEEMAN, 2000; PEPPER, 2001).

A linfadenopatia pode caracterizar um foco de metástase; nesse caso, geralmente os linfonodos apresentam-se firmes, irregulares e por vezes fixos ao tecido circundante, podendo ou não estarem aumentados em sua dimensão, contudo também podem refletir apenas uma hiperplasia ou reatividade a fatores tumorais, a infecção ou a inflamação (ARZI; VERSTRAETE, 2012; FARESE; WITHROW, 2012).

Herring, Smith e Robertson (2002) observaram que apenas 17% dos linfonodos sensivelmente aumentados, de cães e gatos acometidos por neoplasia maxilo-faciais, apresentavam metástase.

Segundo Williams e Packer (2003), embora haja correlação significativa entre o tamanho do linfonodo e a presença de metástase no mesmo, essa associação não pareceu ser

clinicamente relevante, visto que 40% dos cães, com melanoma oral, com linfonodos de tamanho normal, apresentavam doença metastática microscópica, e dos que apresentavam metástase nodal, apenas 30% os apresentavam aumentados.

Desta maneira, sugere-se que o tamanho dos linfonodos por si só seja insuficiente para o estadiamento clínico do melanoma oral em cães, ou seja, o tamanho do linfonodo é importante, contudo, não é um critério suficientemente forte para indicar presença de metástase (WILLIAMS; PACKER, 2003).

Segundo Parodi et al. (1983), a relação da mobilidade e fixação é uma característica clinicamente mais importante que o tamanho do linfonodo, visto que a perda da mobilidade pode indicar invasão da cápsula nodal pela neoplasia, sendo associado a um pior prognóstico.

O acometimento dos linfonodos regionais reflete maior risco de metástase sistêmica, funcionando como excelentes indicadores do comportamento biológico da neoplasia primária, além de funcionarem como um reservatório de células neoplásicas para o surgimento de novas metástases (CADY, 1984; SLEEMAN, 2000; ARZI; VERSTRAETE, 2012).

No entanto, alguns estudos evidenciam que, a remoção cirúrgica profilática de tais linfonodos regionais não melhorou a taxa de cura em comparação com a manutenção dos mesmos, sugerindo que a metástase linfática prediz uma menor sobrevida, mas não é responsável pela mesma (GERVASONI et al., 2000; TANEJA; CADY, 2005; ARZI; VERSTRAETE, 2012).

2.3.1.1.3 Metástase a Distância (M)

Com poucas exceções, todas as neoplasias podem causar metástase, e a disseminação metastática de células tumorais é a principal responsável pela maioria das mortes pelo câncer, deste modo a avaliação de possível comprometimento metastático deve ser realizada não somente em linfonodos regionais, mas também a distância (PEPPER, 2001).

O comprometimento da cavidade abdominal é melhor avaliado por US, sendo considerado atualmente como padrão para tal avaliação, que pode ser beneficiada pelo uso de contrastes para melhor predizer e diferenciar lesões benignas e malignas (IVANCIĆ; LONG; SEILER, 2009; ARZI; VERSTRAETE, 2012; FORREST; KRAFT, 2012).

A TC e a RM, com ou sem contrastes, são excelentes alternativas para a detecção de metástase a distância, visto que são significativamente mais sensíveis se comparados ao exame de US e radiográfico, no entanto, requerem anestesia geral, levam mais tempo para sua execução e apresentam maior custo (ARZI; VERSTRAETE, 2012). Nemanic, London e Wisner (2006) mostraram que a TC é significantemente mais sensível para a detecção de nódulos de tecido mole se comparado à radiografia, evidenciando que apenas 9% dos nódulos pulmonares detectados à TC foram identificados pela radiografia torácica.

Os nódulos pulmonares são identificados à TC a partir de 1mm, enquanto que a radiografia é capaz de detectar, com segurança, nódulos somente a partir de 7-9mm, deste modo, a TC torácica deve ser considerada em todo paciente cuja neoplasia apresente potencial à metástase pulmonar, principalmente quando essa afeta o planejamento terapêutico (NEMANIC; LONDON; WISNER, 2006; ARZI; VERSTRAETE, 2012).

2.4 NEOPLASIAS ORAIS ODONTOGÊNICAS

As neoplasias odontogênicas (NO) são formações oriundas de restos de tecidos embrionários destinados ao desenvolvimento dos dentes e estruturas associadas (THOMA, 1951; EVERSOLE; TOMICH; CHERRICK, 1971; CHAMBERLAIN; LOMMER, 2012).

Inicialmente, sua classificação era baseada na capacidade do epitélio odontogênico induzir a diferenciação celular do tecido conjuntivo adjacente, contudo mostrava-se incompleta e confusa, visto que a maioria das NO tem propriedades indutivas (GARDNER, 1992; POULET; VALENTINE; SUMMERS, 1992; PHILIPSEN; REICHART, 2006; WALSH; DENHOLM; COOPER, 1987).

Atualmente, a classificação das NO é baseada no tecido de origem das mesmas (HEAD et al., 2003; BABA; CÂTOI, 2007; CHAMBERLAIN; LOMMER, 2012; AMORY et al., 2014;). Sendo classificadas em epiteliais quando originadas a partir de restos de epitélio odontogênico (restos de Malassez e restos de Serres, localizados no estroma do ligamento periodontal e gengiva, respectivamente), excluindo células mesenquimais odontogênicas; em mesenquimais, a partir de tecido odontogênico de 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

(EVERSOLE; TOMICH; CHERRICK, 1971; GARDNER, 1992; HEAD et al., 2003; VERSTRAETE, 2003; PHILIPSEN; REICHART, 2006; BABA; CÂTOI, 2007; CHAMBERLAIN; LOMMER, 2012).

Quadro 1 – Classificação das neoplasias orais odontogênicas benignas* em cães quanto à origem

	Origem	
Neoplasias Benignas	**Epitelial**	Ameloblastoma acantomatoso Ameloblastoma central Tumor odontogênico produtor de substância amiloide
	Mesenquimal	Fibroma odontogênico periférico Fibroma ameloblástico Fibro-odontoma ameloblástico Odontoma complexo Odontoma composto
	Mista	Cementoma Cementoblastoma Fibroma cementificante

Fonte: Head et al. (2003), Baba e Câtoi (2007), Chamberlain, Thomas e Lommer (2012) e Amory et al. (2014) adaptado por Mendonça (2015).
*As neoplasias odontogênicas malignas são extremamente raras em cães.

A etiopatogenia das NO ainda permanece desconhecida, sendo seu comportamento clínico variável (Quadro 2) entre proliferações de caráter benigno a lesões com características invasivas (VERSTRAETE, 2003).

Quadro 2 – Neoplasias odontogênicas benignas em cães de acordo com seu comportamento clínico

Baixo potencial de recorrência	Odontoma
Moderado potencial de recorrência	Fibroma odontogênico periférico
Localmente agressivo	Ameloblastoma central Ameloblastoma acantomatoso Tumor odontogênico produtor de substância amiloide

Fonte: Baba e Câtoi (2007) e Chamberlain, Thomas e Lommer (2012) adaptado por Mendonça (2015).

Histologicamente, as lesões neoplásicas odontogênicas podem mimetizar alguma fase de botão (ou broto) dentário em desenvolvimento, podendo haver tecido mole de origem

dental ou da polpa, ou conter elementos mineralizados do esmalte, dentina e/ ou cemento (THOMA, 1951; EVERSOLE; TOMICH; CHERRICK, 1971; CHAMBERLAIN; LOMMER, 2012).

As NO são incomuns nos animais, à exceção do fibroma odontogênico periférico (antigo *epulis* fibromatoso ou ossificante) e do ameloblastoma acantomatoso (antigo *epulis* acantomatoso) nos cães (GARDNER, 1992; POULET; VALENTINE; SUMMERS, 1992; CHAMBERLAIN; LOMMER, 2012).

De maneira geral, informações detalhadas sobre as NO são obtidas a partir de estudos em seres humanos; todavia, nem sempre esse conhecimento pode ser transferível aos animais, visto que a incidência, a morfologia e o comportamento biológico podem variar interespécies (GARDNER, 1992).

Assim sendo, a real incidência das NO é desconhecida, pois, apesar de inúmeros estudos que abordam essa análise, há poucos trabalhos atuais, e a discordância quanto à nomenclatura (tecido de origem) dessas lesões, associada à falta de identificação histopatológica, de inúmeras amostras que se quer são enviadas para diagnóstico, fazem dessa análise uma medida pouco precisa (COHEN et al., 1974; DORN; PRIESTER, 1976; TODOROFF; BRODEY, 1979; BOSTOCK, 1987; POULET; VALENTINE; SUMMERS, 1992; VERSTRAETE; LIGTHELMF; WEBERT, 1992; CHAMBERLAIN; LOMMER, 2012).

Equivocadamente, as NO são chamadas de “epúlides” (singular *epulis*) (CHAMBERLAIN; LOMMER, 2012). O termo *epulis*, (derivado do grego *epi-oulon*, que significa “sobre a gengiva”), é descrito como um crescimento focal gengival, exofítico e, histologicamente, não específico (VERSTRAETE; LIGTHELMF; WEBERT, 1992; GARDNER, 1996; BASUKI; WILSON; DENNIS, 2013).

Devido ao mau emprego do termo, várias lesões são categorizadas como epúlide e, muitas vezes, errônea e inconsequentemente, consideradas como formações benignas da cavidade oral (VERSTRAETE; LIGTHELMF; WEBERT, 1992; CHAMBERLAIN; LOMMER, 2012). Em geral, os epúlides podem ser divididos em três diferentes grupos: 1. Lesões reativas; 2. Neoplasias odontogênicas e cistos; e 3. Neoplasias não-odontogênicas, sendo assim, necessário o exame histopatológico para distinguir a verdadeira natureza da lesão (VERSTRAETE; LIGTHELMF; WEBERT, 1992).

Embora o tradicional exame histopatológico seja o “padrão ouro” para o diagnóstico das NO, estudos contemporâneos evidenciaram a expressão de proteínas, naturalmente encontradas no esmalte dentário (amelogeninas), em NO de animais e humanos, sugerindo

que o uso de abordagens genéticas e critérios baseados em biologia molecular e imuno-histoquímica, seriam adequados para melhor classificação dessas lesões neoplásicas (GAO; YANG; YAMAGUCHI, 1997; YUASA et al., 1998; PHILIPSEN; REICHART, 2006; CHAMBERLAIN; LOMMER, 2012).

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

2.4.1 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; WALSH; DENHOLM; COOPER, 1987; POULET; VALENTINE; SUMMERS, 1992; CHAMBERLAIN; LOMMER, 2012; ; BASUKI; WILSON; DENNIS, 2013).

É considerado 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; POULET; VALENTINE; SUMMERS, 1992; VERSTRAETE, 2003). De maneira geral, o AMB ocorre em locais de suporte dos dentes da mandíbula, ossos maxilar e incisivo (POULET; VALENTINE; SUMMERS, 1992; VERSTRAETE; LIGTHELMF; WEBERT, 1992; GARDNER, 1996; VERSTRAETE, 2003; CHAMBERLAIN; LOMMER, 2012).

O AMB é uma neoplasia localmente invasiva, embora apresente aparência histopatológica benigna em animais, com crescimento lento e não haja relato de metastização (VERSTRAETE, 2003; WALSH; DENHOLM; COOPER, 1987; CHAMBERLAIN; LOMMER, 2012).

O estímulo para a transformação neoplásica do epitélio odontogênico para originar o AMB ainda é desconhecido, todavia, alguns estudos moleculares evidenciam a sobre-expressão de várias proteínas, incluindo o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), proteínas anti-apoptóticas e de outras moléculas que parecem aumentar as propriedades proliferativas e invasivas dessa lesão neoplásica (KUMAMOTO; OOYA, 2005; KUMAMOTO, 2006; CHAMBERLAIN; LOMMER, 2012).

O AMB pode apresentar uma variedade de padrões histológicos, desse modo é realizada uma diferenciação entre subtipos, como o AMB acantomatoso e o central (CHAMBERLAIN; LOMMER, 2012).

2.4.1.1 Ameloblastoma acantomatoso

O ameloblastoma acantomatoso canino (AAC) já foi previamente chamado de adamantinoma, epulis acantomatoso, ameloblastoma e ameloblastoma periférico, denominações que foram se diferenciando para melhor adaptação conforme o comportamento biológico e histológico da neoplasia (LANGHAM[1] et al., 1965 apud BASUKI et al., 2013, p. 535; DUBIELZIG et al., 1979; VERSTRAETE et al., 1992; GARDNER; BAKER, 1993; CHAMBERLAIN; THOMAS; LOMMER, 2012).

O AAC também pode se originar a partir de restos de epitélio odontogênico localizado na gengiva (restos de Serres) nas áreas de suporte dos dentes, e apesar de sua origem dar-se no epitélio gengival, também podem surgir internamente ao osso, acreditando-se que a origem do epitélio a sofrer a transformação neoplásica determina se as massas serão intra ou extra ósseas (GARDNER; BAKER, 1993; CHAMBERLAIN; LOMMER, 2012; AMORY et al., 2014).

De maneira típica, os AAC apresentam-se como massas gengivais exofíticas com superfície irregular e comportamento local agressivo e, frequentemente, invadem o osso da mandíbula ou maxila subjacente e sua característica óssea infiltrativa o diferencia do ameloblastoma central (CHAMBERLAIN; LOMMER, 2012; LIPTAK; WITHROW, 2012; SCHMIDT; KESSLER; TASSANI-PRELL, 2012; AMORY et al., 2014).

Alguns estudos mostram que raças como o Pastor de *shetland* e o *Old english sheepdog* são mais predispostos, entretanto, estudos mais recentes evidenciam maior frequência de raças como Golden *retriever*, Labrador *retriever*, *Jack Russel terrier*, Pastor alemão e cães sem SRD, contudo a predisposição racial não pode ser determinada em função da frequência geral das mesmas (YOSHIDA et al., 1999; LIPTAK; WITHROW, 2012; SCHMIDT; KESSLER; TASSANI-PRELL, 2012; AMORY et al., 2014).

Segundo Schmidt, Kessler e Tassani-Prell (2012), cães de médio e grande porte foram mais afetados pelo AAC, sendo apenas 6% os cães com menos de 10kg. A faixa etária dos cães acometidos varia de 7 a 10 anos segundo Liptak e Withrow (2012) e para Schmidt,

[1] LANGHAM, R. F.; KEAHEY, K. K.; MOSTOSKY, U. V; SCHIRMER, R. G. ORAL ADAMANTINOMAS IN THE DOG. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 146, p. 474–480, 1965

Kessler e Tassani-Prell (2012), a maior frequência dos cães ficou entre 6 a 14 anos, porém, para esses, cães com menos de 5 anos de idade também apresentaram uma relativa frequência.

Conforme Liptak e Withrow (2012), é improvável que haja uma predisposição sexual para o AAC e, segundo Fiani et al. (2011) e Schmidt, Kessler e Tassani-Prell (2012), são mais comumente encontrados na porção rostral da mandíbula, todavia, Amory et al. (2014) observaram maior e igual frequência para o AAC na maxila rostral e mandíbula caudal, compreendendo 20% dos casos estudados cada localidade.

Devido seu comportamento localmente agressivo e seu potencial de invasão óssea, presente entre 80 a 100% dos casos, o tratamento cirúrgico é o mais indicado, e a cura pode ser obtida por meio da excisão cirúrgica em bloco com margens de 1cm, o que muitas vezes necessita de mandibulectomia ou maxilectomia parcial, havendo possibilidade de recorrência local em 0 a 11% dos casos (CHAMBERLAIN; LOMMER, 2012; LIPTAK; WITHROW, 2012).

O AAC é muito responsivo à radioterapia com taxas de respostas 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, completamente excisado, é excelente com taxas de sobrevida de 1 ano, após a intervenção cirúrgica, variando de 72 a 100%, e maior que 87% para cães submetidos à radioterapia (CHAMBERLAIN; LOMMER, 2012; LIPTAK; WITHROW, 2012).

2.4.1.2 Ameloblastoma Central ou Intraósseo

O ameloblastoma central (AMC) é uma NO relativamente incomum nos cães (GARDNER, 1992; POULET; VALENTINE; SUMMERS, 1992). De maneira geral, apresenta-se como aumento de volume de aspecto grosseiro promovendo alteração óssea, todavia, a queixa pode ser apenas a observação de alteração de posição dentária ou maloclusão (CHAMBERLAIN; LOMMER, 2012).

Muitas vezes os animais mostram-se assintomáticos, visto que usualmente não causam dor e apresentam crescimento lento (GARDNER, 1992). Radiograficamente, apresentam-se como lesões osteolíticas com margens escleróticas bem definidas, ou lesão cística uni ou

multilocular ao redor das raízes dentárias, com aparente adelgaçamento cortical quando há acometimento mandibular (POULET; VALENTINE; SUMMERS, 1992; VERSTRAETE; LIGTHELMF; WEBERT, 1992; CHAMBERLAIN; LOMMER, 2012).

A mandibulectomia e a maxilectomia são o tratamento de escolha para o AMC, ocorrendo recidiva local em 100% dos casos cuja terapia fora a cirurgia não agressiva, e recidiva de 75% dos casos tratados com radioterapia, em contrapartida, 100% dos pacientes tratados com excisão cirúrgica radical permaneceram livres da doença até 28 meses após a intervenção (DUBIELZIG; THRALL, 1982).

O prognóstico é bom quando a terapia de escolha é a intervenção cirúrgica ampla, mostrando-se curativa (DUBIELZIG; THRALL, 1982; WALSH; DENHOLM; COOPER, 1987; CHAMBERLAIN; LOMMER, 2012).

2.4.2 Fibroma Odontogênico Periférico

O 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 (GORLIN; CHAUDHRY; PINDBORG, 1961; BOSTOCK, 1987; 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; VERSTRAETE; LIGTHELMF; WEBERT, 1992; CHAMBERLAIN; LOMMER, 2012; LIPTAK; WITHROW, 2012).

Conforme Yoshida et al. (1999) e Fiani et al. (2011), o FOP apresenta predileção pela porção rostral da maxila e pelo terceiro dente pré-molar. A faixa etária mais frequentemente acometida é a de 8 a 9 anos, com predisposição pelo acometimento dos machos (LIPTAK;

WITHROW, 2012; YOSHIDA et al., 1999). Segundo Fiani et al. (2011), os machos gonadectomizados, foram mais afetados, assim como a raça Golden *retriever*.

O objetivo terapêutico principal é o controle local da doença, visto que a ocorrência de metástase é rara, para tanto, o tratamento definitivo, dá-se pela excisão em bloco da neoplasia juntamente ao osso adjacente (BJORLING; CHAMBERS; MAHAFFEY, 1987; BOSTOCK, 1987; CHAMBERLAIN; LOMMER, 2012).

Em seu estudo, Bostock (1987) observou uma taxa de recorrência de 0 a 17,6% em FOP cuja resseção foi marginal, ou seja, não envolveu o osso adjacente, 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 também mostra-se eficaz para o controle local do FOP, com 86% dos animais apresentando período livre de doença (PLD) de 3 anos após a terapia (THÉON et al., 1997). Todavia a radioterapia é uma opção pouco empregada, visto que, a ressecção cirúrgica simples mostra-se eficaz na grande maioria dos casos (LIPTAK; WITHROW, 2012).

O prognóstico mostra-se bom em casos com completa excisão cirúrgica, sendo a mesma curativa, entretanto, a incompleta resseção e a recorrência local podem resultar em dificuldade de apreensão e mastigação do alimento, podendo até ocorrer o óbito secundário à malnutrição (BJORLING; CHAMBERS; MAHAFFEY, 1987; CHAMBERLAIN; LOMMER, 2012).

2.5 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 abordam apenas as NNO mais frequentes nesse estudo.

2.5.1 Melanoma

O MM é a neoplasia maligna originada dos melanócitos, células dendríticas derivadas dos melanoblastos neuroectodermais e da crista neural, que migram durante a embriogênese para a derme e epiderme, membranas mucosas e olhos (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001; SMITH; GOLDSCHMIDT; MCMANUS, 2002).

Os melanócitos são células produtoras de melanina, pigmento enegrecido, amarelado ou avermelhado, responsável pela pigmentação da pele, pelo, mucosas, epitélio pigmentar dos olhos, meninges e várias porções cerebrais (TEIXEIRA, 2011).

O MM é a neoplasia mais comum da cavidade oral do cão, local que compreende 79% dos melanomas que acometem essa espécie (VOS; VAN DER GAAG, 1987; STOPIGLIA et al., 1992; SMITH; GOLDSCHMIDT; MCMANUS, 2002; BERGMAN, 2007; GHIRELLI, 2008; REQUICHA, 2010). Sua frequência em cães com câncer oral varia de 14,4 a 45,5% (TODOROFF; BRODEY, 1979; VOS; VAN DER GAAG, 1987; GUERRA et al., 1989; STOPIGLIA et al., 1992; GHIRELLI, 2008; REQUICHA, 2010).

Todavia, alguns trabalhos a citam como a segunda neoplasia bucal mais frequente nos cães (TODOROFF; BRODEY, 1979; GUERRA et al., 1989). O MM oral ocorre também em gatos e humanos, mas é infrequente (BRØNDEN; ERIKSEN; KRISTENSEN, 2009; LIPTAK; WITHROW, 2012).

Os machos supostamente são mais predispostos ao melanoma oral segundo Todoroff e Brodey (1979) e Vos, Gaag e Van Der (1987), todavia Ramos-Vara et al. (2000), em um estudo com 328 cães com melanoma oral, e Teixeira (2011) não observaram tal predisposição.

As raças de pequeno porte e com mucosa oral pigmentada parecem ser mais afetadas pelo MM bucal (LIPTAK; WITHROW, 2012; MCENTEE, 2012). Os *Cockers spaniels*, *Poodles*, Pequinês, *Gordon setter*, *Chow Chow*, *Golden retriever*, *Dachshund* são raças frequentemente mais acometidas, bem como cães SRD (VOS; VAN DER GAAG, 1987; RAMOS-VARA et al., 2000). Conforme Ramos-Vara et al. (2000), raças como o Boxer e o Pastor alemão parecer ser menos afetados pela doença.

Apesar de raramente o MM acometer a língua, é a neoplasia mais frequente nesse local segundo Dennis et al. (2006), e raças de grande porte, e particularmente o *Chow Chow* e *Shar-pei* supostamente apresentam risco aumentado para o MM lingual (DENNIS et al., 2006; MCENTEE, 2012).

A faixa etária dos animais com MM oral é de 10,5 a 12 anos de idade, com média de 11,4 anos (TODOROFF; BRODEY, 1979; RAMOS-VARA et al., 2000; LIPTAK; WITHROW, 2012). O MM pode estar localizado em qualquer porção da cavidade oral, mas a gengiva é o local mais comum (TODOROFF; BRODEY, 1979; 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 e 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 MM apresentam características histológicas diversas, podendo ser divididos em três diferentes padrões conforme o formato das células constituintes: 1. Células epitelioides, apresentando formato redondo a poligonal; 2. Células fusiformes, que se assemelham a fibroblastos; e 3. Células mistas, com ambos tipos celulares (BABA; CÂTOI, 2007).

Desse modo, o diagnóstico pode ser dificultado, se a neoformação não contiver melanina, sendo classificada como MM amelânico 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).

A excisão local agressiva é o tratamento primário de escolha para o controle regional 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 significantemente 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 estudas 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*, DNA[2], 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 neoformações 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 do MM oral.

Deste modo, 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 a 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).

---

[2] ONCEPT é uma marcar registrada Merial. ©2009 Merial *Limited*.

2.5.2 Carcinoma Espinocelular

O CEC, também conhecido como carcinoma de células escamosas, é uma neoplasia originada da transformação maligna das células da camada espinhosa da epiderme (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).

Preferencialmente, 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). Segundo Nemec et al. (2012), houve diferença estatística entre a localização anatômica do CEC na cavidade oral, sendo 39,3% localizados na mandíbula, 32,1% na maxila e 16,7% na língua.

O CEC tonsilar é, em geral, estudado separadamente dos demais que acometem a cavidade oral, devido diferenças na distribuição geográfica e comportamento biológico da lesão tonsilar (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).

Todavia, Vos, Gaag e Van Der (1987) em seu estudo, referem que os machos foram 1,8 vezes mais afetados pelo CEC não tonsilar e 6 vezes pelo CEC tonsilar se comparados com às fêmeas, e Dennis et al. (2006), ao analisarem os fatores de risco em lesões linguais, observaram que fêmeas foram mais predispostas ao CEC lingual. Em humanos, o homem é supostamente mais afetado que as mulheres, possivelmente devido a hábitos como o tabagismo e o etilismo mais frequente nesse gênero e, o baixo estrogenismo está associado ao CEC esofágico em humanos (ARDUINO et al., 2008; CHANDANOS; LAGERGREN, 2009; NEMEC et al., 2012; WANG et al., 2010).

Raças como os Poodles, Labrador retriever e Samoyeda apresentaram maior frequência de CEC lingual segundo Dennis et al. (2006) e, conforme Vos, Gaag e Van Der (1987) o Pastor alemão e os Poodles foram mais frequentemente acometidos com 41,3 e 11,6% dos casos, respectivamente.

O CEC oral e de orofaringe, a exceção do tonsilar, apresenta diferentes subclassificações conforme características histológicas, assim, é subclassificado em CEC convencional, papilar, basolóide, adeno-escamoso e CEC de células fusiformes e, embora, a classificação histológica do CEC humano apresente diferente valor prognóstico conforme o subtipo, isso ainda não foi confirmado no comportamento biológico do CEC oral canino (NEMEC et al., 2012).

Os CEC aparecem, em geral, como massas avermelhadas proliferativas, friáveis e vasculares com ou sem ulceração e, biologicamente, em cães é pouco metastático, e essa parece estar relacionado à localização anatômica da lesão, 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 alta taxa de metástase, sobretudo se localizado em tonsilas (MCENTEE, 2012; NEMEC et al., 2012).

Segundo Liptak e Withrow (2012) e Nemec 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 tonsilar apresenta maior taxa de metástase em comparação aos demais CEC orais, provavelmente, devido ao fato das tonsilas serem ricamente supridas por vasos linfáticos eferentes, drenando não somente para o linfonodo mandibular ipsilateral, mas bem como para o contralateral e retrofaríngeos, além disso, pode causar metástase a distância em pulmões, fígado, baço, pericárdio e coração, costelas, rins, mediastino cranial e linfonodo pancreático (MCENTEE, 2012).

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 TC ajudam na determinação da extensão da doença para melhor planejamento terapêutico (MCENTEE, 2012).

O controle da doença a longo prazo torna-se possível com a ressecção local agressiva da lesão, com margem mínima de 2cm, e muitas vezes por meio da mandibulectomia ou maxilectomia (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 sobrevida de 1 ano entre 84 a 91% dos casos, com 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).

A principal preocupação no tratamento das lesões neoplásicas bucais é o controle local da doença (LIPTAK; WITHROW, 2012). Contudo, a quimioterapia é indicada para o CEC tonsilar em cães devido seu maior potencial metastático (LIPTAK; WITHROW, 2012). Porém, embora a cirurgia, a quimioterapia e a radioterapia pareçam aumentar o TMS de cães com diagnóstico de CEC tonsilar, não existe nenhum tratamento altamente eficaz para o controle dessa doença em cães, que apresentam TMS de 179 dias (MAS et al., 2011).

Os cães com CEC gengival e tonsilar 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 médico de 102 dias em 29,4% dos pacientes tratados (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 a distância (EVANS; SHOFER, 1988; KOSOVSKY et al., 1991; LIPTAK; WITHROW, 2012).

2.5.3 Fibrossarcoma

O STM é um termo geral que descreve neoplasias mesenquimais decorrentes de tipos de células específicas, tais como FSA (GARDNER et al., 2013). Os FSA são lesões mesenquimais malignas compostas por células fusiformes ou fibroblastos (GARDNER et al., 2013).

O FSA é o terceiro câncer bucal mais frequente em cães, e sua frequência entre as neoplasias orais varia 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). Em seu estudo, Requicha (2010) apontou o FSA

como a segunda neoplasia oral mais frequente, acometendo 33,3% dos casos. O FSA também acomete a cavidade oral dos gatos, sendo o segundo câncer bucal mais comum nessa espécie (LIPTAK; WITHROW, 2012).

Em 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). Vos, Gaag e Van Der (1987) também demonstraram maior frequência para raças como o Boxer, Poodles e Dachshund.

O FSA oral afeta cães jovens, com 25% dos animais com idade inferior a 5 anos, apresentando faixa etária entre 7,3 a 8,6 anos de idade e, supostamente, há predileção para machos (TODOROFF; BRODEY, 1979; LIPTAK; WITHROW, 2012; MCENTEE, 2012). As lesões são mais frequentemente encontradas em gengiva e palato duro (TODOROFF; BRODEY, 1979). Conforme Frazier et al. (2012), cerca de pouco mais da metade (55,1%) das lesões estão situadas na mandíbula e 44,8% em maxila.

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).

Ainda que histologicamente sejam de baixo grau, biologicamente os FSA orais comportam-se como STM de alto grau, são localmente agressivos, com envolvimento ósseo em 60 a 72% das lesões, mesmo que não possuam características histológicas de malignidade e, muitas vezes são inicialmente diagnosticados como de baixo grau, benignos ou mesmo lesões não neoplásicas (CIEKOT et al., 1994; LIPTAK; WITHROW, 2012). Embora de localmente agressivo, metástase a distância e a linfonodos regionais ocorrem em menos de 30% dos cães (LIPTAK; WITHROW, 2012).

A resposta à cirurgia é boa com recidivas em 31 a 60% dos casos (LIPTAK; WITHROW, 2012). Segundo Frazier et al. (2012), o ILD para cães com recidiva pós cirúrgica foi de 282 dias e a raça *Golden retriever*, ou mestiços dessa raça, são supostamente mais propensos a recidiva local e, de maneira geral o ILD para cães acometidos por FSA oral submetidos a 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.

O TMS pós cirúrgica varia de 10 a 12 meses, com 21 a 50% dos pacientes vivos após 1 ano da intervenção cirúrgica (LIPTAK; WITHROW, 2012). Contudo em seu estudo, Frazier et al. (2012) evidenciaram um TMS de 743 dias com 87,7% dos pacientes vivos após 1 ano e 57,8% após 2 anos da intervenção cirúrgica.

O FSA parece não responder bem à radioterapia, 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). No entanto, sobreviventes de longo prazo têm sido relatados sendo, assim utilizada, em caráter paliativo e curativo da doença (GARDNER et al., 2013).

O prognóstico para cães com FSA oral é bom quando da possibilidade terapêutica, apresentando TMS de 18 a 26 meses e, em geral, a causa da morte é devido a doença local, visto a imensa agressividade local da doença (LIPTAK; WITHROW, 2012).

2.5.4 Mastocitoma

O MCT é a transformação maligna dos mastócitos, células do sistema hematopoiético localizadas próximas aos epitélios, como componentes do tecido conjuntivo, e que apresentam papel central na imunidade natural e adquirida (DE MORA; PUIGDEMONT; TORRES, 2006; KIRSHENBAUM, 2000).

O MCT é a neoplasia cutânea mais comum do cão, todavia o MCT oral canino é relativamente raro, variando de 0,7 a 7% nessa espécie (GUERRA et al., 1989; DENNIS et al., 2006; BABA; CÂTOI, 2007; LONDON; THAMM, 2012; MCENTEE, 2012; CULP et al., 2013).

Segundo Baba e CâtoI (2007), o MCT oral pode apresentar-se como uma extensão do MCT cutâneo, especialmente os que acometem os lábios, mas podem também se desenvolverem a partir do epitélio oral. Acomete principalmente os lábios (27,3 a 66,7%), a mucosa oral (22,2 a 35,7%), a gengiva (22,2 a 28,6%), a língua (2,9 a 28,6%), o palato duro (11,1%) e o assoalho da cavidade oral (7,1%) (HILLMAN et al., 2010; MCENTEE, 2012).

Em geral, afeta animais com faixa etária entre 3 a 10 anos e média de 7,7 anos de idade (MCENTEE, 2006; HILLMAN et al., 2010). 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).

O TMS, segundo Hillman et al. (2010), é de 52 meses quando tratado, seja por cirurgia, quimioterapia, radioterapia, injeção intralesional de corticoide ou a combinação dessas, com taxa de sobrevida após 1, 2 e 3 anos da terapia de 68%, 54% e 54% dos pacientes, respectivamente.

Contudo, cães com linfonodos metastáticos no momento do diagnóstico tiveram TMS significantemente menor, de 14 meses, contudo a sobrevida pôde ser prolongada com a associação de diferentes terapias (HILLMAN et al., 2010).

O prognóstico para o MCT oral é excelente, com TMS de mais de 50 meses para pacientes submetidos a terapia e mais de 50% dos pacientes vivos após 3 anos da mesma, e a principal causa de óbito é a doença sistêmica, com a mastocitose ocorrendo em 48% e metástase a distância em 43% dos pacientes em óbito (HILLMAN et al., 2010).

2.5.5 Plasmocitoma

Os plasmócitos são células do sistema hematopoiético produtoras de anticorpos, originadas da linhagem linfocitária, por meio da diferenciação de linfócitos tipo B após ativados por antígenos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008).

Os plasmocitomas, também chamados de plasmocitoma de tecidos moles ou plasmocitoma extramedular (PEM), e plasmocitoma ósseo extramedular, quando originado no tecido ósseo, é a transformação maligna monoclonal, ocasionalmente biclonal, dos plasmócitos situados externamente à medula óssea, e sem correlação com mieloma múltiplo (WRIGHT; ROGERS; MANSELL, 2008; VAIL, 2012).

Uma das causas do PEM oral nos cães seria explicada pela inflamação crônica causada pela doença periodontal em cães geneticamente predispostos, devido ao constante recrutamento de células B e estimulação de citocinas (SCHRENZEL; NAYDAN; MOORE, 1998; SMITHSON et al., 2012).

Em cães, o PEM pode ocorrer em várias localizações como a 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 22 a 28% de todos os PEM, que ocorrem nessa espécie, situam-se na cavidade oral (SMITHSON et al., 2012).

Segundo Wright, Rogers e Mansell (2008), os PEM que acometem a cavidade oral estão situados principalmente na mandíbula (46%), língua (25%), maxila e palato duro (18,75%) e nos lábios (6,2%) e, conforme Smithson et al. (2012) supostamente, são mais frequentes na porção rostral da cavidade oral.

O PEM oral parece acometer principalmente cães com faixa etária de 8 a 10,7 anos, com média de 9,5 anos idade, não há predileção sexual e as raças frequentemente acometidas

são o *Golden retriever*, *Yorkshire* e cães sem SRD (MORTON et al., 1986; SCHRENZEL; NAYDAN; MOORE, 1998; 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).

A intervenção cirúrgica ampla parece ser curativa para os cães, contudo 100% das excisões com margens comprometidas evidenciaram recidiva local com ILD médio de 50 dias (23 a 690 dias) (WRIGHT; ROGERS; MANSELL, 2008). 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. (SCHRENZEL; NAYDAN; MOORE, 1998; WRIGHT; ROGERS; MANSELL, 2008).

Há poucas informações sobre o tratamento do PEM oral canino com quimioterapia ou radioterapia; apesar de serem sensíveis a essas terapias faltam estudos que avaliem a eficácia das mesmas (CLARK et al., 1992; MCENTEE, 2012).

O prognóstico para o PEM oral canino 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).

3 OBJETIVOS

Avaliar o perfil epidemiológico de cães com câncer de boca atendidos no Laboratório de Odontologia Comparada – LOC do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (VCI – FMVZ, USP), no Centro Odontológico Veterinário - ODONTOVET, no Hospital Veterinário da Universidade Anhembi Morumbi (HOVET, UAM) e no Centro de Diagnóstico e Especialidades Veterinárias - PROVET, Unidade Divino Salvador, situados na cidade de São Paulo, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2013.

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Traçar o perfil epidemiológico dos cães com câncer bucal acometidos por neoplasias orais benignas e malignas, e cada tipo histológico mais frequente, quanto à frequência absoluta e relativa de cães acometidos, segundo às seguintes variáveis: gênero e estado reprodutivo, idade e faixa etária, raça, peso e porte, localização anatômica da neoformação na cavidade oral e tamanho da neoformação;
- Definir os principais fatores de risco associados às neoplasias benignas e malignas orais de maneira geral e segundo cada tipo histológico mais frequente segundo às variáveis acima estudadas;
- Classificar os pacientes com neoplasias orais malignas conforme sistema de estadiamento clínico TNM (OWEN, 1980) e apontar a frequência relativa de indivíduos segundo cada estágio;
- Avaliar o tempo de sobrevida global em pacientes com neoplasias orais malignas e a frequência relativa desses pacientes vivos após 1 ano da intervenção cirúrgica segundo tipo histológico.

4 MATERIAL E MÉTODO

Foi realizado um estudo epidemiológico observacional do tipo ecológico, retrospectivo e prospectivo, multicêntrico entre o período de 01 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2013.

4.1 LOCAL

O estudo foi realizado no em quatro diferentes instituições situadas na cidade de São Paulo:

I. Centros Odontológicos
   - Laboratório de Odontologia Comparada - LOC, do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (VCI – FMVZ, USP)
   - Centro Odontológico Veterinário – ODONTOVET

II. Serviços Oncológicos
   - Hospital Veterinário da Universidade Anhembi Morumbi (HOVET, UAM)
   - Centro de Diagnóstico e Especialidades Veterinárias - PROVET, Unidade Divino Salvador

4.2 AMOSTRA

Utilizou-se uma amostra de conveniência, na qual foram incluídos pacientes com neoformações de cavidade oral, de caráter proliferativo benigno, maligno e não neoplásico, e outras neoformações do tipo inflamatórias ou reacionais.

Todos os pacientes incluídos no estudo tiveram diagnóstico confirmado por meio de exame histopatológico das lesões, excluindo dessa análise os que não o possuíam.

4.2.1 Grupos

Os pacientes foram agrupados em três diferentes grupos conforme diagnóstico histológico:

- Grupo Benigno: pacientes com neoformações proliferativas neoplásicas benignas
- Grupo Maligno: pacientes com neoformações proliferativas neoplásicas malignas
- Grupo Outros: pacientes com neoformações proliferativas não-neoplásicas, inflamatórias ou reacionais.

4.2.2 Revisão dos Dados

Foram revisados todos os registros médicos de cães atendidos a partir de 01 de janeiro de 2010 até 31 dezembro de 2013 com neoformação em cavidade oral.

Os registros de pacientes acometidos por neoplasias orais foram revistos, e dados como raça, sexo, idade, peso, porte, tipo histológico, localização na cavidade oral, presença de metástase em linfonodos regionais e a distância, diâmetro tumoral e estadiamento clínico do paciente, quando possíveis, foram coletados.

4.2.2.1 Gênero e Estado Reprodutivo

Os cães foram agrupados segundo o gênero feminino, para as cadelas fêmeas (F) e masculino, para os cães machos (M), e subgrupados quanto ao estado reprodutivo, sendo destacados quando os mesmos eram gonadectomizados, com o termo ‘castrado’ conforme exemplificado no quadro 3.

Vale ressaltar que nesse estudo não considerou-se idade à castração, visto que não havia essa informação nos registros na maioria das vezes.

Registros cujo gênero do paciente não tenha sido informado, foram categorizados como gênero ‘não mencionado’ (NM).

Quadro 3 – Classificação dos cães segundo o gênero e estado reprodutivo

Sigla	***Gênero e estado reprodutivo***
FI	Fêmea intacta (não-gonadectomizada)
FC	Fêmea Castrada (gonadectomizada)
MI	Macho intacto (não-gonadectomizado)
MC	Macho Castrado (gonadectomizado)

4.2.2.2 Idade e Faixa Etária

Os animais foram avaliados quanto a sua idade e categorizados segundo diferentes faixas etárias baseadas na associação dessa a diferentes estágios de vida dos cães, apresentados no quadro 4*Quadro 4* (BARTGES et al., 2012; FOSTER, 2014).

Quadro 4 – Classificação dos cães segundo faixa etária baseada em diferentes estágios de vida

Estágio de Vida	***Faixa Etária***
Filhote	Menos de 1,5 ano de idade
Adulto Jovem	1,5 anos até 3 anos de idade
Adulto Maduro	Maiores de 3 anos até 6 anos de idade
Sênior	Maiores de 6 anos até 10 anos de idade
Geriátrico	Maiores de 10 anos de idade

Fonte: Bartges et al. (2012) e Foster (2014) adaptado por Mendonça, 2015.

Para a classificação dos cães, segundo diferentes faixas etárias, foram desconsideradas as variações individuais de expectativa de vida inerentes a cada raça e/ou porte.

Registros cuja idade do paciente não tenha sido informada, foram categorizados como idade ‘NM’.

Raças

As raças foram classificadas segundo a Federação Cinológica Internacional (FCI) acrescida da raça *Pit Bull*, não reconhecida por essa (GRANDJEAN; VAISSAIRE; VAISSARE, 2006).

O termo '*Cockers'* foi utilizado para abranger as raças *Cocker* americano e *Cocker spaniel* inglês, visto que na maioria dos registros essa distinção não foi mencionada. O mesmo se fez para o termo '*Poodles*', abrangendo o grande *Poodle*, o médio, o anão e o miniatura (*toy*) também não mencionados nos registros.

Registros cuja raça do paciente não tenha sido informada, foram categorizados como raça 'NM'.

4.2.2.3 Porte

O porte dos animais com raça definida foi estabelecido segundo FCI e os cães sem SRD foram agrupados aos diferentes portes conforme o peso (Quadro 5 – Classificação do porte dos cães segundo o peso), classificação também estabelecida por essa mesma instituição e, nesse caso, desconsiderou-se o escore de condição corporal e altura dos animais, dados esses não mencionados nos registros.

Cães SRD cujo porte não tenha sido informado, foram categorizados como porte 'NM'.

Quadro 5 – Classificação do porte dos cães segundo o peso

Porte	***Peso***
Pequeno	Menor ou igual a 10kg
Médio	Maior que 10kg até 25kg
Grande	Maior que 25 kg até 45kg
Gigante	Maior que 45kg até 90kg

Fonte: Adaptado de Grandjean, Vaissaire e Vaissare (2006).

4.2.2.4 Localização topográfica

A localização da neoformação foi definida segundo a divisão anatômica da cavidade oral e não quanto ao tecido por meio do qual é originada, pois inúmeras vezes o tecido de origem da formação não foi mencionado nos registros, a classificação da localização da neoplasia na cavidade oral, segundo à localização anatômica está exemplificada no quadro 6.

Quadro 6 – Classificação da localização da neoplasia na cavidade oral segundo à anatomia

Local
Assoalho Bucal
Bochecha (Mucosa oral)
Glândula salivar
Lábio
Língua
Mandíbula
Maxila
Orofaringe
Palato

Fonte: Dyce, Wensing e Sack, 2010b adaptado por Mendonça, 2015.

Os registros, cuja localização da neoformação na cavidade oral não tenha sido informada, foram categorizados como localidade ‘NM’.

O termo ‘*Palato’* foi utilizado para abranger o palato duro e mole, visto que na maioria dos registros, cuja a localização da neoformação se encontrava no palato, essa distinção não foi mencionada.

4.2.2.5 Tamanho da Neoformação

Considerou-se como tamanho da neoformação a maior dimensão linear, em centímetros, mencionada nos registros de anamnese ou laudo histopatológico.

Os registros, cujo tamanho da neoformação oral não tenha sido informado, foram categorizados como tamanho ‘NM’.

4.2.2.6 Tipo Histológico

Os animais foram agrupados segundo comportamento biológico das lesões, conforme item 4.2.1, e por sua vez esses foram reagrupados conforme tipo histológico. Não levou-se em conta o grau de diferenciação células dessas neoplasias, uma vez que esse dado não era preciso nos registros.

4.2.2.7.1 Neoformações Benignas

As neoformações benignas odontogênicas foram classificadas, quando necessário, segundo a nomenclatura descrita por Basuki, Wilson e Dennis (2013) como evidenciado no quadro 7 e as análises estatísticas foram baseadas em tipos histológicos com maior frequência de casos.

Quadro 7 – Classificação das neoplasias odontogênicas segundo nova nomenclatura descrita por Basuki, Wilson e Dennis (2013)

Nomenclatura Antiga	***Nomenclatura Atual***
Epulis Fibromatoso de origem periodontal *Epulis* Fibromatoso *Epulis* Ossificante	Fibroma Odontogênico Periférico
Adamantinoma *Epulis* Acantomatoso Ameloblastoma Periférico Ameloblastoma Acantomatoso	Ameloblastoma

Fonte: (BASUKI; WILSON; DENNIS, 2013).

Todos os tipos de AMB foram classificados como uma única categoria.

4.2.2.7.2 Neoplasias malignas

As neoplasias malignas foram agrupadas segundo a classificação histológica, e as análises estatísticas foram baseadas em tipos histológicos com maior frequência de casos.

I. Melanomas

Os MM melânicos e amelânicos foram agrupados como único grupo histológico, para as diversas análises, contudo a frequência absoluta e relativa de cada um foi avaliada.

II. Carcinomas

Os carcinomas foram agrupados como carcinomas espinocelular (CEC), seja tonsilar ou não-tonsilar, e carcinomas não-carcinoma espinocelular (CANCEC), sendo este último grupo contemplado por todos os demais carcinomas diagnosticados.

III. Fibrossarcomas e Sarcomas de Tecidos Moles

Os STM foram agrupados em FSA e os demais STM diagnosticados foram agrupados em STM não-fibrossarcoma (STMNFSA).

IV. Outras formações

Todas as demais neoformações proliferativas não-neoplásicas, inflamatórias ou reativas, como displasia odontogênica, hiperplasia gengival, granulomas de células gigantes periférico, processos inflamatórios e cistos dentígeros e radiculares foram agrupados como 'Outros'.

4.3 ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA

O tempo de mediano de sobrevida (TMS) foi avaliado nos pacientes com neoplasias orais malignas, e definido como o tempo desde a data da cirurgia até a data do óbito, seja por causa natural ou a eutanásia, em dias.

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 19 de dezembro de 2014 para a última consulta da saúde do animal.

O TMS foi analisado através da avaliação dos registros ou contato por correio eletrônico (*e-mail*) ou por telefone com os proprietários.

A análise de sobrevivência foi avaliada para as variáveis gênero, faixa etária, estado reprodutivo, raça (definida e SRD), porte, localização anatômica e quanto aos diferentes tipos histológicos, não foi considerando o estadiamento clínico TNM e o tratamento preconizado: animais submetidos apenas à cirurgia *versus* animais submetidos à cirurgia e quimioterapia adjuvantes.

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

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. As variáveis, cuja frequência absoluta for inferior a 10 animais,

serão agrupadas e categorizadas como “Outros”. Os dados serão analisados por testes paramétricos ou não paramétricos dependendo da distribuição encontrada.

A análise de sobrevida foi analisado 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 desfecho (malignidade, tipo histológico e localização) foram avaliadas de forma univariada para significância de 5% em relação às variáveis independentes: sexo, peso, raca, idade, estado reprodutivo, tamanho e localização anatômica.

Os testes t de student e ANOVA foram usados em amostras paramétricas e os testes de Mann-Whitney, Kruskal-Walls e Chi-quadrado para amostras não paramétricas. O nível de significância a ser adotado foi de 0,05 (α=5%) e níveis descritivos (p) inferiores a esse valor serão considerados significantes. Foi utilizando o pós teste de Tukey. A aderência à Normalidade foi realizada através do teste de Shapiro-Wilk e a homogeneidade de variâncias foi feita com o Teste de Bartlett.

O modelo de regressão logística binomial foi usado para avaliar os fatores associados à presença o ou ausência de malignidade variável dependente, qualitativa, dicotômica que considera neoplasia benigna (“B”=0) ou neoplasia maligna (“M”=1).

Foi utilizada a técnica *stepwise forward* para modelagem, utilizando as variável com associação com $p<0,20$.

A análise estatística foi realizada através do Software R 3.0.2 (*BR Fundantion for Statistical Computing*) e do Prism 5 Versão 5.00 (*GraphPad Software*).

Como o objetivo desse estudo é traçar o perfil epidemiológico dos cães com câncer bucal, as análises estatísticas foram realizadas apenas nos grupos com câncer bucal benigno e maligno; no grupo outras, referentes a lesões não neoplásicas, foram desconsideradas, sendo informado apenas a frequência relativa e absoluta das mesmas.

5 RESULTADOS

Foram incluídos 330 registros de cães com neoformação em cavidade oral nesse estudo, os centros odontológicos contribuíram com 64% dos casos (n=211/330), sendo 107 registros provenientes do LOC e 104 do ODONTOVET e, os serviços oncológicos contribuíram com 36% dos registros incluídos (n=119/330), os quais 88 casos foram do PROVET e os demais 31 casos foram da UAM.

5.1 DISTRIBUIÇÃO GERAL DOS CASOS

De todas as neoformações avaliadas, a maior frequência foi de neoplasias malignas com 67% dos casos (n=221/330), seguida das neoformações benignas com 20% (n=65/330) e as outras formações totalizando 13% das lesões (n=44/330). A tabela 1 resume a frequência relativa e absoluta conforme os diferentes locais de análise dos dados e comportamento biológico das neoformações segundo os locais de aquisição dos registros.

Tabela 1 – Frequência relativa e absoluta da distribuição dos cães com neoformações na cavidade oral segundo o local da colheita dos dados e comportamento biológico das neoformações

Local	**Neoformações**						
	Benignas		**Malignas**		**Outras**		
	n	**FR**	**n**	**FR**	**n**	**FR**	**Total**
LOC	20	31%	58	27%	29	66%	**107**
ODONTOVET	39	60%	50	23%	15	35%	**104**
PROVET	2	4%	86	39%	-	-	**88**
UAM	4	7%	27	13%	-	-	**31**
Total	**65**	**20%**	**221**	**67%**	**44**	**13%**	**330**

Fonte: (MENDONÇA, 2005).
n = Frequência absoluta; FR = Frequência relativa; LOC = Laboratório de Odontologia Comparada; UAM = Universidade Anhembi Morumbi.

5.1.1 Gênero

Segundo o gênero, quarenta e nove por cento dos pacientes eram machos (n=162/330) e cinquenta e um por cento eram fêmeas (n=168/330). Verificou-se que a frequência de machos e fêmeas na população estudada foi estatisticamente igual (p=0,1005), e o mesmo se observou ao avaliar o gênero e comportamento biológico da neoplasia (p=0,0609), ou seja, não há associação estatisticamente significativa entre as variáveis gênero e comportamento biológico tumoral.

5.1.1.1 Estado Reprodutivo

Analisando apenas os machos, observou-se que 78% eram intactos (n=126/162) e 22% eram machos castrados (n=36/162), das fêmeas avaliadas, sessenta e três por cento eram intactas (n=106/168) e o restante 37% eram fêmeas castradas (n=62/168). A tabela 2 sumariza os dados para as variáveis gênero, comportamento biológico neoplásico, bem como o estado reprodutivo dos animais.

Tabela 2 – Frequência relativa e absoluta da distribuição dos cães com câncer bucal segundo gênero, estado reprodutivo e comportamento biológico da neoplasia

Estado Reprodutivo		Machos							Fêmeas					
		Total			MI		MC		Total		FI		FC	
				FR	n	FR	n	FR	n	FR	n	FR	n	FR
Comportamento Biológico	**Benignas**	65	26	40%	20	77%	6	23%	39	60%	18	46%	21	54%
	Malignas	221	114	52%	90	79%	24	21%	107	49%	69	64%	38	36%
	Outras	44	22	50%	16	73%	6	27%	22	50%	19	86%	3	14%
	Total	**330**	**162**	**49%**	**126**	**78%**	**36**	**22%**	**168**	**51%**	**106**	**63%**	**62**	**37%**

Fonte: (MENDONÇA, 2005).
n = Frequência absoluta; FR = Frequência relativa; MI = Macho Intacto; MC = Macho Castrado; FI = Fêmea Intacta; FC = Fêmea Castrada.

Ao analisar a chance de ocorrência de neoplasia maligna comparada à benigna em relação ao estado reprodutivo dos cães com neoplasia oral, observou-se que os animais intactos foram significantemente mais afetados que os animais castrados (P=0,0390), e que os cães castrados apresentam quase a metade da chance de desenvolver o câncer oral maligno quando comparados aos não castrados (RR=0,55; 95% IC; 0,31-0,98), sugerindo supostamente que a castração seja um fator de proteção contra o câncer oral maligno canino. A tabela 3 sumariza os dados que avaliam a razão de chance de ocorrência de neoplasia maligno ao estado reprodutivo dos animais.

Tabela 3 – Modelo múltiplo de regressão logística para associação da chance de ocorrência da neoplasia maligna segundo o comportamento biológico da lesão e o estado reprodutivo de todos os animais atendidos

Estado Reprodutivo	Comportamento Biológico					
	Benigno	Maligno	Total	RC	IC (95%)	
Intacto	38	159	197	1,00	-	-
Castrado	27	62	89	0,55	0,31	0,98
Total	**65**	**221**	**286**			

Fonte: (MENDONÇA, 2005).
RC = Razão de Chance; IC = Intervalo de Confiança.

Diante desse contexto, verificou-se que, nos registros do LOC e da UAM, dados referentes ao estado reprodutivo dos animais não eram precisos, pois por vezes foram negligenciados, deste modo, nova análise foi realizada considerando apenas os registros provenientes da ODONTOVET e do PROVET, locais em que esses dados foram fidedignos,

visto que em todos os registros foi observado menção sobre o estado reprodutivo dos pacientes.

Esses locais atenderam juntamente 63% das neoplasias benignas (n=41/65), dos quais 34% (n=14/41) eram animais intactos e 66% (n=27/41) eram castrados, das neoplasias malignas compreenderam 62% (n=136/221) dos casos, os quais 55% (n=55/136) eram cães intactos e 45% (n=61/136) castrados, totalizando que aproximadamente 50% (n=89/177) dos pacientes, atendidos em ambos os locais, eram intactos e os demais (n=88/177) castrados. A tabela 4 resume a frequência relativa e absoluta dos cães com câncer bucal segundo comportamento biológico das neoformações e estado reprodutivo dos cães com câncer oral atendidos no ODONTOVET e no PROVET.

Tabela 4 – Frequência relativa e absoluta da distribuição do estado reprodutivo dos cães com câncer bucal segundo o comportamento biológico da neoplasia atendidos no ODONTOVET e no PROVET

Estado Reprodutivo			**Comportamento Biológico**			
			Benigno		**Maligno**	
	Total	**FR**	**n**	**FR**	**n**	**FR**
Intacto	**89**	50%	14	34%	75	55%
Castrado	**88**	50%	27	66%	61	45%
Total	**177**	62%	**41**	**63%**	**136**	**62%**
			65		**221**	

Fonte: (MENDONÇA, 2005).
n = Frequência absoluta; FR = Frequência relativa.

Ao analisar a chance de ocorrência de neoplasia maligna comparada à benigna em relação ao estado reprodutivo dos cães com neoplasia oral, observou-se que os animais intactos ainda continuaram a ser significantemente mais afetados por neoplasias malignas que os animais castrados (p=0,0211), e que os cães castrados apresentam menos da metade da chance de desenvolver o câncer oral maligno quando comparados aos não castrados (RC=0,43; 95% IC; 0,20-0,87), e assim, continuando a sugerir que supostamente a castração seja um fator de proteção contra o câncer oral maligno canino.

A tabela 5 sumariza os dados que avaliam a razão de chance de ocorrência de neoplasia oral maligna ao estado reprodutivo dos animais avaliados no ODONTOVET e no PROVET.

Tabela 5 – Modelo múltiplo de regressão logística para associação da chance de ocorrência da neoplasia maligna segundo o comportamento biológico da lesão e o estado reprodutivo dos animais atendidos no ODONTOVET e no PROVET

Estado Reprodutivo	**Comportamento Biológico**				
	Benigno	**Maligno**	**Total**	**RC**	**IC (95%)**
Intacto	14	75	89	1,00	-
Castrado	27	61	88	0,43	0,20
Total	**41**	**136**	**177**		

Fonte: (MENDONÇA, 2005).
RC = Razão de Chance; IC = Intervalo de Confiança.

Levando em consideração os cães oriundos desses dois locais, avaliou-se a chance de ocorrência do câncer bucal maligno para machos e fêmeas em relação ao estado reprodutivo separadamente. Constatou-se que não houve associação estatisticamente significativa entre estado reprodutivo dos machos (p=0,8077) e a ocorrência da neoplasia, ou seja, machos castrados ou intactos não apresentam diferença estatisticamente significativa (p=0,7805) para a chance de ocorrência do câncer oral maligno, ou seja, o estado reprodutivo dos machos não é um fator de risco ou proteção para ocorrência de neoplasia oral maligna nessa amostra avaliada.

Todavia, quando apenas as fêmeas foram avaliadas, verificou-se que houve associação estatisticamente significativa entre estado reprodutivo e a ocorrência de neoplasias orais malignas (p=0,0133), e que fêmeas castradas apresentam um quarto da chance de desenvolver o câncer oral maligno quando comparadas às intactas (RC=0,25; 95% IC; 0,07-0,76), ou seja, supostamente a castração para as fêmeas é um fator de proteção contra o câncer oral.

Ou seja, a castração é um fator de proteção para o conjunto amostral de pacientes machos e fêmeas estudados. Ao avaliá-los, por gênero, observa-se que em machos não há associação significante e nas fêmeas a castração permanece como fator de proteção. Destaco que o fator de proteção em relação às neoplasias malignas das benignas, e não em relação ao surgimento tumoral.

A tabela 6 sumariza os dados que avaliam a razão de chance de ocorrência de neoplasia oral maligna ao estado reprodutivo das fêmeas atendidas no ODONTOVET e no PROVET.

Tabela 6 – Modelo múltiplo de regressão logística para associação da chance de ocorrência da neoplasia maligna em fêmeas segundo seu estado reprodutivo atendidas no ODONTOVET e PROVET

Estado Reprodutivo das Fêmeas	Comportamento Biológico					
	Benigno	**Maligno**	**Total**	**RC**	**IC (95%)**	
Intactas	4	29	33	1,00	-	-
Castradas	21	37	58	0,25	0,07	0,76
Total	**25**	**66**	**91**			

Fonte: (MENDONÇA, 2005).
RC = Razão de Chance; IC = Intervalo de Confiança.

5.1.2 Idade

Os animais acometidos por neoplasias benignas tiveram média de idade de 8,94 (±3,14) anos e os pelas malignas de 11,22 (±3,30) anos; os pacientes com lesões não neoplásicas tiverem média de idade de 9,53 (±3,60) anos. A tabela 7 resume os dados referentes a idade dos animais acometidos por neoformações orais segundo o comportamento biológico das lesões.

Tabela 7 – Dados referentes a idade dos cães com neoformações na cavidade oral segundo comportamento biológico das lesões

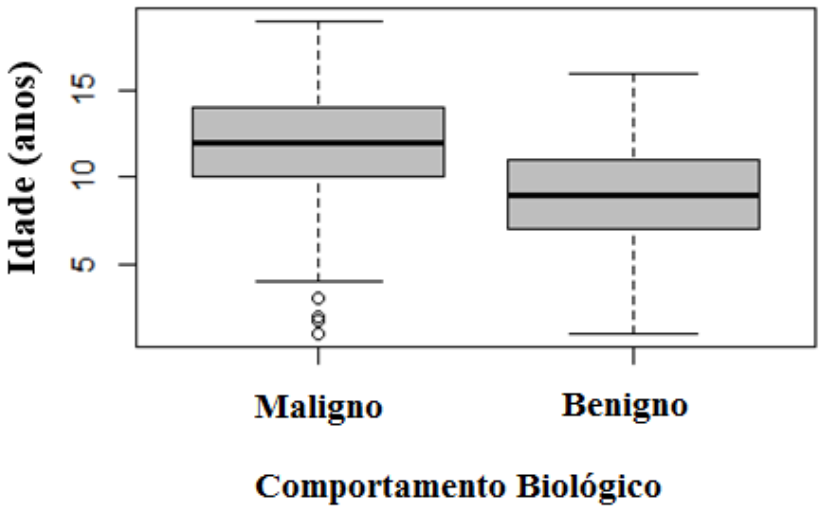
Comportamento Biológico	Idade [ano(s)]				
	Média	**±DP**	**Mediana**	**Min**	**Max**
Benigno	8,94	3,14	9	1	16
Maligno	11,22	3,30	12	1	19
Outros	9,53	3,60	9	3	18

Fonte: (MENDONÇA, 2005).
DP = Desvio Padrão; Min = valor mínimo; Max = Valor máximo.

Ao avaliar a distribuição da idade entre as neoplasias benignas e malignas, observou-se que a idade dos pacientes com neoplasia benigna segue uma distribuição normal (p=0,3524); já a idade dos pacientes com neoplasia maligna não segue distribuição normal (p=7,49E-05), e, consequentemente, ao se observar a idade de ambos os grupos, simultaneamente, notou-se que também não segue uma distribuição normal (p=3,32E-04).

Foi possível constatar que houve uma diferença significativa estatisticamente entre as variáveis idade e o comportamento biológico da lesão (p=3,74E-07). A figura 2 apresenta a tendência central da distribuição das idades segundo o comportamento biológico das neoplasias, nota-se que a maioria dos pacientes encontram-se acima dos 5 anos de idade, e que pacientes com neoplasias malignas são mais velhos que do que pacientes com neoplasias benignas.

Figura 2 – Distribuição da idade dos cães com câncer oral segundo comportamento biológico da lesão



Fonte: (MENDONÇA, 2005).

5.1.2.1 Faixa Etária

Ao inferir uma associação entre faixa etária (Quadro 4) e comportamento biológico das neoplasias, verificou-se que as faixas etárias referentes aos filhotes e adultos jovens contemplavam poucos indivíduos, dessa maneira, agregou-se a essas à faixa etária correspondente aos adultos maduros.

Analisando os cães acometidos por neoplasias de caráter benigno, observou-se que 14% (n=9/65) dos animais afetados estão na faixa etária dos filhotes e adultos (0 até 6 anos),

quarenta e nove por cento (n=32/65) foram considerados animais senis (> 6 até 10 anos) e trinta e sete por cento (n=24/65) foram considerados geriátricos (> 10 anos).

Entre os cães com neoplasias bucais de caráter maligno, notou-se que 6% (n=13/221) dos animais afetados estão na faixa etária dos filhotes e adultos (0 até 6 anos), dezenove por cento (n=42/221) foram considerados animais senis (> 6 até 10 anos) e setenta e cinco por cento (n=166/221) foram considerados geriátricos (> 10 anos).

Dos cães acometidos por lesão não neoplásica em cavidade oral, observou-se que 16% (n=7/44) dos animais estão na faixa etária dos filhotes e adultos (0 até 6 anos), trinta e nove por cento (n=17/44) foram considerados animais senis (> 6 até 10 anos) e quarenta e cinco por cento (n=20/44) foram considerados geriátricos (> 10 anos).

Dessa maneira, constatou-se que 9% (n=29/330) dos animais com neoformações em cavidade oral foram considerados filhotes ou adultos, vinte e oito por cento (n=91/330) senis e sessenta e quatro por cento (n=210/330) geriátricos.

A tabela 8 resume os dados referentes à distribuição dos cães com neoformações orais segundo as diferentes faixas etárias e comportamento biológico das neoformações orais

Tabela 8 – Frequência relativa e absoluta da distribuição das faixas etárias dos cães com neoformações orais segundo o comportamento biológico das lesões

Faixa etária				**Comportamento Biológico**					
				Benigno		**Maligno**		**Outros**	
		Total	**FR**	**n**	**FR**	**n**	**FR**	**n**	**FR**
Filhote, adultos jovem e maduro	**(0 até 6 anos)**	29	9%	9	14%	13	6%	7	16%
Senil	**(> 6 até 10 anos)**	91	28%	32	49%	42	19%	17	39%
Geriátrico	**(> 10 anos)**	210	64%	24	37%	166	75%	20	45%
Total		**330**		**65**		**221**		**44**	

Fonte: (MENDONÇA, 2005).
n = Frequência absoluta; FR = Frequência relativa

Ao inferir uma associação entre as variáveis faixa etária e comportamento biológico da lesão, observou-se que houve associação estatisticamente significativa entre as mesmas (p=1,607E-05), isso podemos constatar observando a que maioria (64%; n=210/330) dos pacientes estão na faixa etária dos geriátricos de modo geral, o mesmo ocorre para os pacientes com neoplasia maligna (75%; n=166/221); já os pacientes com neoformações benignas apresentam quase a metade dos pacientes como senis (49%; n=32/65).

Ao calcular-se a razão de chance, essa sugere que há uma maior chance de animais da categoria Geriátricos possuírem neoplasia maligna, cerca de 5,24 vezes, comparativamente aos animais da categoria filhote, adultos jovem e maduro (RC=5,24; 95% IC; 2,29-11,96), e ainda ao calcular-se a razão de chance, essa sugere que há uma maior chance de animais da categoria senil possuírem neoplasia maligna, cerca de 1,52 vezes, comparativamente aos animais da categoria filhote, adultos jovem e maduro (RC=1,52; 95% IC; 0,69-3,33).

A tabela 9 sumariza os dados que avaliam a razão de chance de ocorrência de neoplasia maligna, comparando as faixas dos cães senis e geriátricos à faixa etária dos filhotes, adultos jovem e maduro.

Tabela 9 – Modelo múltiplo de regressão logística para associação da chance de ocorrência da neoplasia oral maligna entre as faixas etárias filhote, adultos jovem e maduro, senil e geriátrico

Faixa etária		**Comportamento Biológico**					
		Benigno	**Maligno**	**Total**	**RC**	**IC (95%)**	
Filhote, adultos jovem e maduro	**(0 até 6 anos)**	9	13	22	1	-	-
Senil	**(> 6 até 10 anos)**	32	42	74	1,52	0,69	3,33
Geriátrico	**(> 10 anos)**	24	166	190	5,24	2,29	11,95
Total		**33**	**179**	**212**			

Fonte: (MENDONÇA, 2005).
RC = Razão de Chance; IC = Intervalo de Confiança

Ainda sugere-se que há uma maior chance de animais da categoria Geriátricos possuírem neoplasia maligna, cerca de 3,45 vezes, comparativamente aos animais da categoria senil (RC=3,45; 95% IC; 1,80-6,59).

A tabela 10 sumariza os dados que avaliam a razão de chance de ocorrência de neoplasia oral maligna, comparando a faixa etária senil à faixa etária dos cães geriátricos.

Tabela 10 – Modelo múltiplo de regressão logística para associação da chance de ocorrência da neoplasia oral maligna entre a faixa etária senil e às faixas etárias senil e geriátrico

Faixa etária		**Comportamento Biológico**					
		Benigno	**Maligno**	Total	**RC**	**IC (95%)**	
Senil	**(> 6 até 10 anos)**	32	42	74	1	-	-
Geriátrico	**(> 10 anos)**	24	166	190	3,45	1,8	6,59
Total		**56**	**208**	264			

Fonte: (MENDONÇA, 2005).
RC = Razão de Chance; IC = Intervalo de Confiança.

5.1.3 Raça

Quando a amostra foi analisada, observou-se que 34 diferentes raças, mais os cães SRD, foram mencionados. Setenta e oito por cento dos animais (n=257/330) tinham raça definida, e os demais 22% (n=72/330) eram cães SRD, apenas um único caso da amostra não teve sua raça mencionada e, para as demais análises, foi agrupado aos cães com raça definida.

Os mais frequentemente acometidos foram os cães *Poodles* com 14% (n=45/330), *Cockers* 42% (n=13/330), *Dachshund* 8% (n=26/330), *Boxer* 6% (n=17/330), Labrador *retriever* 6% (n=17/330) e o *Rottweiler* com 4% (n=10/330), as demais raças (*Akita, American Starfordshire, Beagle, Bichon Frisé, Bulldog* inglês, *Collie,* Dálmata, *Mastiff, Pug, Rhodesian ridgeback, Weimaraner* e *West Highland White terrier*, cada raça com n=1/330; *Bernese, Bull terrier* e *Shar-Pei*, cada raça com n=2/330); *Scottish terrier,* n=3/330; *Basset hound, Terrier* brasileiro e *Shih Tzu,* cada raça com n=4/330; *Lhasa Apso* e *Pinscher,* cada raça com n=5/330; *Chow* n=6/330; Maltês, n=7/330; *Yorkshire,* n=8/330; Golden *retriever*, Pastor alemão, *Pit Bull* e *Schnauzer,* cada raça com n=9/330) compreenderam 31% (n=101/330) dos casos e os cães SRD foram acometidos 22% (n=32/330).

Na avaliação apenas dos cães com neoplasias benignas, observou-se que a raça *Boxer* foi a mais frequente com 13% (n=8/65) e os cães SRD foram acometidos em 25% (n=16/65). Quando apenas os cães com neoplasias malignas foram avaliados, detectou-se que cães *Poodles* foram os mais frequentes com 16% (n=34/221) e os cães SRD foram acometidos em 21% (n=46/221).

Quando apenas os cães com lesões não neoplásicas foram considerados, notou-se que também os cães *Poodles* foram os mais frequentes com 12% (n=5/44) e os cães SRD foram

acometidos em 23% (n=10/44). Ao inferir sobre a associação entre raça, definida e não definida, ao comportamento biológico das neoplasias, observou-se que não há associação estatisticamente significativa entre essas variáveis (p=0,6294).

A tabela 11 sumariza a distribuição dos dados quanto a raça e o comportamento biológico das lesões dos cães com neoformação em cavidade oral.

Tabela 11 – Frequência relativa e absoluta da distribuição das raças dos cães com neoformações orais segundo o comportamento biológico das lesões

Raças			**Comportamento Biológico**					
			Benigno		**Maligno**		**Outros**	
	n	**FR**	**n**	**FR**	**n**	**FR**	**n**	**FR**
SRD	72	22%	16	25%	46	21%	10	23%
Poodles	45	14%	6	10%	34	16%	5	12%
Cockers	42	13%	3	5%	34	16%	5	12%
Dachshund	26	8%	5	8%	19	9%	2	5%
Boxer	17	6%	8	13%	6	3%	3	7%
Labrador *retriever*	17	6%	4	7%	12	6%	1	3%
Rottweiler	10	4%	-	-	10	5%	-	-
Outras raças	101	31%	23	36%	60	28%	18	41%
Total	**330**		**65**		**221**		**44**	

Fonte: (MENDONÇA, 2005).
n = Frequência absoluta; FR = Frequência relativa; SRD = Sem Raça Definida.

5.1.4 Peso

Os animais acometidos por neoplasias benignas tiveram média de peso de 22,40 (±11,51) kg e os pelas malignas de 17,13 (±12,98) kg; os pacientes com lesões não neoplásicas tiverem peso médio de 21,23 (±13,91) kg.

A tabela 12 sumariza os dados referentes ao peso dos animais acometidos por neoformações orais segundo o comportamento biológico das lesões.

Tabela 12 – Dados referentes ao peso dos cães com neoformações na cavidade oral segundo comportamento biológico das lesões

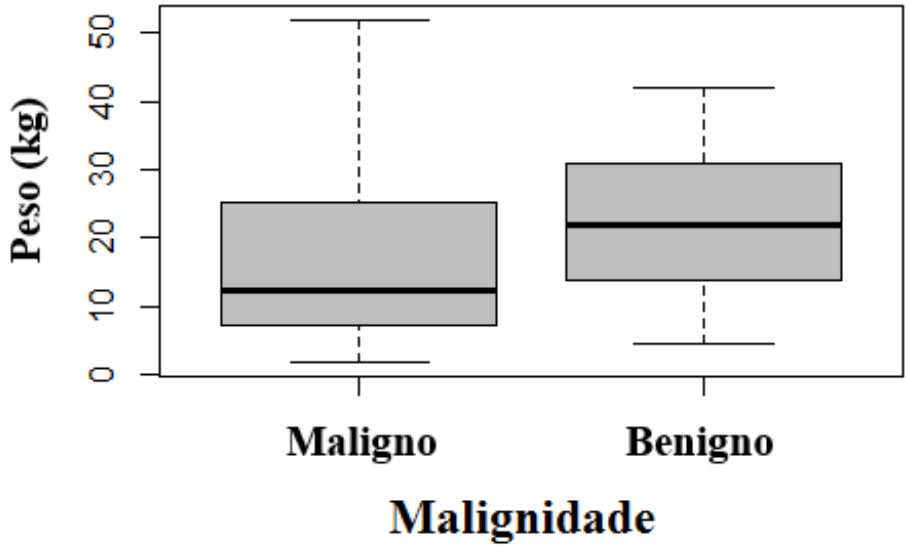
Comportamento Biológico	Peso				
	Média	**±DP**	**Mediana**	**Min**	**Max**
Benigno	22,4	11,51	22	4,5	42
Maligno	17,13	12,98	12,3	1,8	51,9
Outros	21,23	13,91	16	10,7	37

Fonte: (MENDONÇA, 2005).
DP = Desvio Padrão; Min = valor mínimo; Max = Valor máximo

Ao avaliar a distribuição do peso entre as neoplasias benignas e malignas, observou-se que peso dos pacientes com neoplasia benigna segue uma distribuição normal (p=0,1191), e o peso dos pacientes com neoplasia maligna não segue distribuição normal (p=1,35E-09), e ao observar o peso de ambos os grupos vimos que também não segue uma distribuição normal (p=2,7E-09).

Assim, foi possível constatar que houve uma diferença estatisticamente significativa entre as variáveis peso e o comportamento biológico da lesão (p=0,01211), o peso entre os animais acometidos por neoplasias benignas difere dos acometidos por neoplasias malignas, como podemos ver na figura 3 que apresenta a tendência central da distribuição do peso segundo o comportamento biológico da neoplasia, nota-se que pacientes com neoplasias malignas possuem menor peso que pacientes com neoplasias benignas.

Figura 3 – Distribuição do peso dos cães com câncer oral segundo comportamento biológico da lesão



Fonte: (MENDONÇA, 2005).

5.1.4.1 Porte

Ao inferir uma associação entre porte dos animais (Quadro 5) e comportamento biológico das neoplasias, verificou-se que a categoria porte gigante contemplava poucos indivíduos, dessa maneira, agregou-se essa à categoria de animais de porte grande.

O porte pequeno representou 29,1% (n=96/330) da amostra avaliada, o médio 30,3% (n=100/330) e os animais de porte grande e gigante 26,4% (n=87/330). Dos casos avaliados 14,2% (n=47/330) não foram passíveis de classificação segundo o porte, pois tratavam-se de animais SRD cujo o peso não foi mencionado. A tabela 13 sumariza os dados referentes ao porte dos cães com neoplasia oral e o comportamento biológico das lesões.

Tabela 13 – Frequência relativa e absoluta da distribuição do porte dos cães com neoformações orais segundo o comportamento biológico das lesões

Porte			Comportamento Biológico					
	Total	FR	Benigno		Maligno		Outros	
			n	FR	n	FR	n	FR
Pequeno	**96**	29,1%	13	20,0%	70	31,7%	13	29,5%
Médio	**100**	30,3%	18	27,7%	71	32,1%	11	25,0%
Grande/ Gigante	**87**	26,4%	26	40,0%	51	23,1%	10	22,7%
NM	**47**	14,2%	8	12,3%	29	13,1%	10	22,7%
Total	**330**		**65**		**221**		**44**	

Fonte: (MENDONÇA, 2005).
n = Frequência absoluta; FR = Frequência relativa; SRD = Sem Raça Definida; NM = Não Mencionado.

Ao inferir uma associação entre as variáveis porte e comportamento biológico da neoplasia, benigno e maligno, observou-se que há associação estatisticamente significativa (p= 0,04544) entre essas variáveis, compatível com a mesma diferença observada quando avaliou-se o peso dos animais.

Quando observa-se a figura 3, vê-se que os cães com neoplasia benigna apresentam tendência central para o médio e grande porte, ao passo que os acometidos por neoplasia maligna para pequeno e médio porte.

Ao calcular-se a razão de chance, essa sugere que há uma maior chance de animais da categoria pequenos possuírem neoplasia maligna, cerca de 3, 39 vezes (RC=3,39; 95% IC; 1,26-9,15), e da categoria médio porte, cerca de 1,70 vezes (RC=1,70; 95% IC; 0,73-3,94), comparativamente aos animais da categoria Grande e Gigante juntas.

A tabela 14 sumariza os dados que avaliam a razão de chance de ocorrência de neoplasia oral, seja de caráter benigno ou maligno, comparando a faixa etária filhotes, adultos jovem e maduro à faixa etária dos cães geriátricos.

Tabela 14 – Modelo múltiplo de regressão logística para associação da chance de ocorrência da neoplasia oral maligna entre os portes Pequeno e Médio em comparação ao porte Grande e Gigante junto

Porte	**Comportamento Biológico**					
	Benigno	**Maligno**	Total	**RC**	**IC (95%)**	
Pequeno	13	70	83	3,39	1,26	9,15
Médio	18	71	89	1,7	0,73	3,94
Grande e Gigante	26	51	77	1	-	-
Total	**31**	**141**	**172**			

Fonte: (MENDONÇA, 2005).
RC = Razão de Chance; IC = Intervalo de Confiança.

5.1.5 Localização Anatômica

Ao observar a amostra, viu-se que os locais mais frequentemente acometidos por neoplasias em geral foram a maxila com 35,5% (n=117/330) das neoformações; a mandíbula com 31,2% (n=103/330) e o lábio com 11,8% (n=39/330); as demais lesões estavam localizadas na língua, palato, assoalho bucal, bochecha, na mandíbula e maxila simultaneamente e orofaringe correspondendo a 13,9% (n=46/330), os demais 7,6% (n=25/330) não tiveram a localização mencionada.

A tabela 15 sumariza os dados referentes a localização anatômica da neoformação em relação ao gênero e ao comportamento biológico da lesão.

Tabela 15 – Frequência relativa e absoluta da distribuição da localização anatômica das neoformações orais em cães segundo o gênero e comportamento biológico das lesões

Local			Sexo				Tipo neoplásico					
			M		F		Benigno		Maligno		Outros	
	n	FR	n	FR	n	FR	n	FR	n	FR	n	FR
Maxila	117	35,5%	59	36,4%	58	34,5%	34	52,3%	66	29,9%	17	38,6%
Mandíbula	103	31,2%	45	27,8%	58	34,5%	18	27,7%	77	34,8%	8	18,2%
Lábio	39	11,8%	22	13,6%	17	10,1%	5	7,7%	32	14,5%	2	4,5%
Língua	12	3,6%	5	3,1%	7	4,2%	1	1,5%	9	4,1%	2	4,5%
Palato	11	3,3%	6	3,7%	5	3,0%	0	-	9	4,1%	2	4,5%
Assoalho	6	1,8%	0	-	6	3,6%	1	1,5%	3	1,4%	2	4,5%
Bochecha	5	1,5%	5	3,1%	0	-	0	-	4	1,8%	1	2,3%
Mandíbula e Maxila	5	1,5%	2	1,2%	3	1,8%	2	3,1%	2	0,9%	1	2,3%
Orofaringe	5	1,5%	1	0,6%	4	2,4%	0	-	4	1,8%	1	‘
Glândula salivar	2	0,6%	1	0,6%	1	0,6%	0	0,0%	0	0,0%	2	4,5%
NM	25	7,6%	16	9,9%	9	5,4%	4	6,2%	15	6,8%	6	13,6%
Total	**330**		**162**		**168**		**65**		**221**		**44**	

Fonte: (MENDONÇA, 2005).
n = Frequência absoluta; FR = Frequência relativa; NM = Não Mencionado.

5.1.6 Tamanho

O tamanho médio (TM) das neoformações benignas foi de 1,53 (±1,12) cm, das neoformações malignas foi de 3,52 (±1,98) cm e outras neoformações não neoplásicas tiveram TM de 1,56 (±0,49) cm e cerca de 44% das lesões não tiveram seu tamanho mencionado. A tabela 16 sumariza os dados referentes ao tamanho das neoplasias orais em relação ao comportamento biológico da lesão.

Tabela 16 – Dados referentes ao tamanho das neoplasias orais quanto ao comportamento biológico

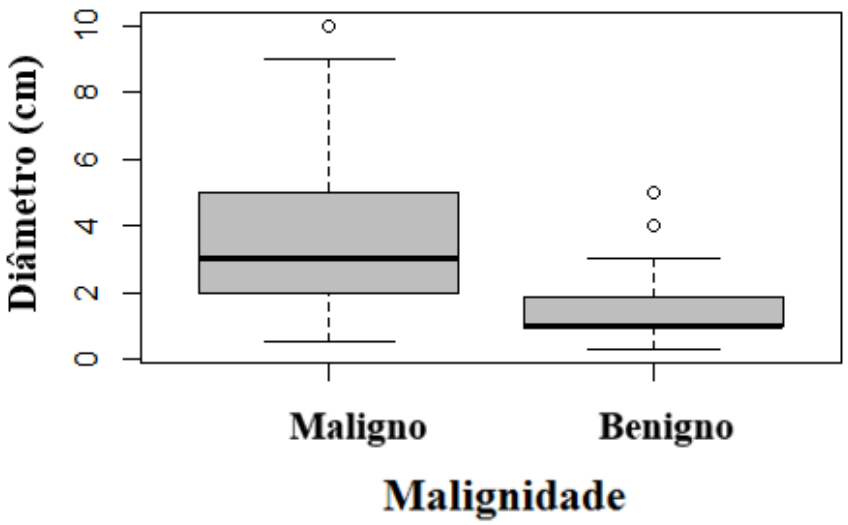
Comportamento Biológico		Tamanho (cm)			
	Total	**Med**	**±DP**	**Min**	**Max**
Benigno	**65**	1,53	1,12	0,3	5
Maligno	**221**	3,52	1,98	0,5	10
Outros	**44**	1,56	0,49	0,8	2
Total	**330**				

Fonte: (MENDONÇA, 2005).
cm= centímetro; Med = Média; DP = Desvio Padrão; Min = Mínimo; Max = Máximo.

Ao avaliar a distribuição do tamanho entre as neoplasias benignas e malignas, observou-se que o tamanho dos pacientes com neoplasia benigna não segue uma distribuição normal (p=3,07E-05); o mesmo se vê para pacientes com neoplasia maligna (p=3,49E-07), e, consequentemente, ao se observar a idade de ambos os grupos notou-se que também não segue uma distribuição normal (p=2,82E-09). Assim, foi possível constatar que houve uma diferença significativa estatisticamente entre as variáveis tamanho neoplásico e o comportamento biológico da lesão (p=1,53E-11).

O tamanho da neoplasia entre os animais acometidos por neoplasias benignas difere dos acometidos por neoplasias malignas, como podemos ver na figura 4 que apresenta a tendência central da distribuição do tamanho segundo o comportamento biológico da neoplasia, na qual podemos notar que a tendência central das neoplasias malignas está entre 2 e 6cm e a das benignas é menor do que 2cm, ou seja, o tamanho das neoplasias malignas é maior se comparado às neoplasias benignas.

Figura 4 – Distribuição do peso dos cães com câncer oral segundo comportamento biológico da lesão



Fonte: (MENDONÇA, 2005).

5.1.7 Tipos Histológicos

Dos 65 casos de neoplasias benignas, o AMB e o FOP foram os mais frequentes com 49,4% (n=32/65) e 36,9% (n=24/65), respectivamente; os demais 13,8% (n=9/65) foram outras neoplasias benignas, dentre essas, papiloma (n=4/65), hamartoma (n=2/65), adenoma (n=1/65), angioma (n=1/65) e osteoma (n=1/65).

Dos 221 casos de neoplasia malignas, o MM, o CEC e o FSA foram os mais frequentes com 43% (n=95/221), 13,6% (n=30/221) e 10,9% (n=24/221), respectivamente.

Ao avaliar apenas os melanomas, notou-se que 43,2% (n=41/95) eram melanoma do tipo amelânico.

Os CANCEC (carcinoma ameloblástico, epiteliomatoso sebáceo e "*in situ*" ou não especificado) com n=13/221; os STMNFSA (mixossarcoma, hemangiossarcoma e rabdomiossarcoma) com n=12/221; os MCT com n=10/221; os PEM com n=8/221; as neoplasias malignas indeterminadas (neoplasias de células fusiformes e redondas) com n=10/221 e outras neoplasias malignas (linfoma e osteossarcoma cada um com n=7/221; histiocitoma com n=2/221; e tumor venéreo transmissível com n=3/221) com n=19/221, também foram mencionadas.

A tabela 17 sumariza os dados referentes ao comportamento biológico e tipo histológico das neoplasias orais que acometeram os cães desse estudo.

Tabela 17 – Frequência relativa e absoluta da distribuição dos tipos histológicos segundo o comportamento biológico da lesão dos cães com neoplasia oral

Comportamento Biológico	**Tipo Histológico**		
		n	FR
Benigna	AMB	32	49,2%
	FOP	24	36,9%
	Outras	9	13,8%
	Total	**65**	
Maligna	MM	95	43,0%
	CEC	30	13,6%
	FSA	24	10,9%
	CANCEC	13	5,9%
	STMNFS	12	5,4%
	MCT	10	4,5%
	INDET	10	4,5%
	PEM	8	3,6%
	Outras	19	8,6%
	Total	**221**	
Outros	**Total**	**44**	100,0%
Total		**330**	

Fonte: (MENDONÇA, 2005).

n = Frequência absoluta; FR = Frequência relativa; MI = Macho Intacto; MC = Macho Castrado; FI = Fêmea Intacta; FC = Fêmea Castrada; AMB = Ameloblastoma; FOP = Fibroma Odontogênico Periférico; MM = Melanoma; CEC = Carcinoma Espinocelular; FSA = Fibrossarcoma; CANCEC = Carcinoma não-Carcinoma Espinocelular; STMNFSA = Sarcoma de Tecidos Moles não-Fibrossarcoma; MCT = Mastocitoma; INDET = Indeterminado; PEM = Plasmocitoma.

5.1.7.1 Gênero e Estado Reprodutivo

Avaliou-se o gênero e o estado reprodutivo conforme os diferentes tipos histológicos tanto para as neoformações benignas e malignas mais frequentes.

5.1.7.1.1 Neoplasias Benignas

Ao avaliar os AMB, constatou-se que 43,8% (n=14/32) eram machos, dos quais 71,4% (n=10/14) eram intactos e os demais castrados, e 56,2% (n=18/32) eram fêmeas, sendo 38,9% (n=7/18) intactas e as demais castradas.

Ao observar os FOP, constatou-se que 37,5% (n=9/24) eram machos, dos quais 88,9% (n=8/9) eram intactos e os demais castrados, e 62,5% (n=15/24) eram fêmeas, sendo 66,7% (n=10/15) intactas e as demais castradas.

Ao associar as variáveis tipo histológico benigno (AMB, FOP e outros benignos) ao gênero, verificou-se que a frequência de machos e fêmeas na população de pacientes com neoplasia benigna foi estatisticamente igual (p=0,8119), ou seja, não há associação estatisticamente significativa entre as variáveis gênero e os diferentes tipos histológicos benignos.

Ao associar as variáveis estado reprodutivo ao gênero, verificou-se que a frequência de machos intactos e castrados foi estatisticamente igual (p=0,5650), ou seja, não há associação estatisticamente significativa entre as variáveis gênero e estado reprodutivo para os pacientes machos acometidos com neoplasia benigna. O mesmo verificou-se para as fêmeas (p=0,0812), ou seja, não há associação estatisticamente significativa entre as variáveis gênero e estado reprodutivo para as pacientes fêmeas acometidas com neoplasia benigna. Assim sendo, para essa população de cães acometidos com neoplasia oral benigna, infere-se que pacientes intactos ou castrados são igualmente acometidos.

A tabela 18 resume os dados referentes ao tipo histológico, ao gênero e ao estado reprodutivo dos cães com neoplasia oral benigna.

Tabela 18 – Frequência relativa e absoluta da distribuição dos tipos histológicos segundo o gênero e o estado reprodutivo dos cães com neoplasia oral benigna

Tipo Histológico	**Gênero**													
	Machos								**Fêmeas**					
			Total		**MI**		**MC**		**Total**		**FI**		**FC**	
	n	**FR**	**n**	**FR**	**n**	**FR**	**n**	**FR**	**n**	**FR**	**n**	**FR**	**n**	**FR**
AMB	32	49,2%	14	43,8%	10	71,4%	4	40,0%	18	56,3%	7	38,9%	11	61,1%
FOP	24	36,9%	9	37,5%	8	88,9%	1	12,5%	15	62,5%	10	66,7%	5	33,3%
Outras	9	13,8%	3	33,3%	2	66,7%	1	50,0%	6		1	16,7%	5	83,3%
Total	**65**		**26**	**40,0%**	**20**	**76,9%**	**6**	**30,0%**	**39**	**66,7%**	**18**	**46,2%**	**21**	**53,8%**

Fonte: (MENDONÇA, 2005).
n = Frequência absoluta; FR = Frequência relativa; MI = Macho Intacto; MC = Macho Castrado; FI = Fêmea Intacta; FC = Fêmea Castrada; AMB = Ameloblastoma; FOP = Fibroma Odontogênico Periférico.

5.1.7.1.2 Neoplasias Malignas

Ao observar os MM, constatou-se que 57,9% (n=55/95) eram machos, dos quais 22,2% (n=10/55) eram intactos e os demais castrados, e 42,1% (n=40/95) eram fêmeas, sendo 62,5% (n=25/40) intactas e as demais castradas.

Ao analisar os CEC, constatou-se que 43,3% (n=13/30) eram machos, dos quais 76,9% (n=10/13) eram intactos e os demais castrados, e 56,7% (n=17/30) eram fêmeas, sendo 41,2% (n=7/17) intactas e as demais castradas.

Ao avaliar os FSA, constatou-se que 45,8% (n=11/24) eram machos, dos quais 54,5% (n=6/11) eram intactos e os demais castrados, e 54,2% (n=130/24) eram fêmeas, sendo 69,2% (n=9/13) intactas e as demais castradas.

Ao observar as demais neoplasias malignas, constatou-se que 48,6% (n=35/72) eram machos, dos quais 82,9% (n=29/35) eram intactos e os demais castrados, e 51,4% (n=37/72) eram fêmeas, sendo 75,7% (n=28/37) intactas e as demais castradas.

Ao considerar as variáveis tipo histológico maligno (MM, CEC, FSA e outros malignos) ao gênero, verificou-se que a frequência de machos e fêmeas na população de pacientes com neoplasia benigna foi estatisticamente igual (p=0,4065), ou seja, não há associação estatisticamente significativa entre as variáveis gênero e os diferentes tipos histológicos malignos.

Ao associar as variáveis estado reprodutivo ao gênero, verificou-se que a frequência de machos intactos e castrados foi estatisticamente igual (p=0,2063), ou seja, não há

associação estatisticamente significativa entre as variáveis gênero e estado reprodutivo para os pacientes machos acometidos com neoplasia maligna. O mesmo verificou-se para as fêmeas (p=0,0999), ou seja, não há associação estatisticamente significativa entre as variáveis gênero e estado reprodutivo para as pacientes fêmeas acometidas com neoplasia maligna. Assim sendo, para essa população de cães acometidos com neoplasia oral maligna, infere-se que pacientes intactos ou castrados são igualmente afetados.

A tabela 19 sintetiza os dados referentes ao tipo histológico, ao gênero e ao estado reprodutivo dos cães com neoplasia oral maligna.

Tabela 19 – Frequência relativa e absoluta da distribuição dos tipos histológicos segundo o gênero e o estado reprodutivo dos cães com neoplasia oral maligna

Tipo Histológico	**Gênero**													
	Machos								**Fêmeas**					
			Total		**MI**		**MC**		**Total**		**FI**		**FC**	
	n	**FR**	**n**	**FR**	**n**	**FR**	**n**	**FR**	**n**		**n**	**FR**	**n**	**FR**
MM	95	43,0%	55	57,9%	45	81,8%	10	22,2%	40	42,1%	25	62,5%	15	37,5%
CEC	30	13,6%	13	43,3%	10	76,9%	3	30,0%	17	56,7%	7	41,2%	10	58,8%
FSA	24	10,9%	11	45,8%	6	54,5%	5	83,3%	13	54,2%	9	69,2%	4	30,8%
Outras	72	32,6%	35	48,6%	29	82,9%	6	20,7%	37	51,4%	28	75,7%	9	24,3%
Total	**221**		**114**	**51,6%**	**90**	**78,9%**	**24**	**26,7%**	**107**	**48,4%**	**69**	**64,5%**	**38**	**35,5%**

Fonte: (MENDONÇA, 2005).

n = Frequência absoluta; FR = Frequência relativa; MI = Macho Intacto; MC = Macho Castrado; FI = Fêmea Intacta; FC = Fêmea Castrada; MM = Melanoma; CEC = Carcinoma Espinocelular; FSA = Fibrossarcoma; CANCEC = Carcinoma não-Carcinoma Espinocelular; STMNFSA = Sarcoma de Tecidos Moles não-Fibrossarcoma; MCT = Mastocitoma; INDET = Indeterminado; PEM = Plasmocitoma.

5.1.7.2 Idade e Faixa Etária

Avaliou-se a idade e a faixa etária conforme os diferentes tipos histológicos tanto para as neoformações benignas e malignas mais frequentes.

5.1.7.2.1 Neoplasias Benignas

Os animais acometidos por AMB tiveram média de idade de 9,66 (±2,76) anos e os pelo FOP de 7,92 (±3,11) anos; os pacientes outras neoplasias benignas tiverem média de idade de 9,12 (±4,02) anos. A Tabela 20 resume os dados referentes a idade dos animais acometidos por neoplasias benignas segundo tipo histológico.

Tabela 20 – Frequência relativa e absoluta da distribuição dos tipos histológicos das neoplasias orais benignas em cães segundo a idade e faixa etária

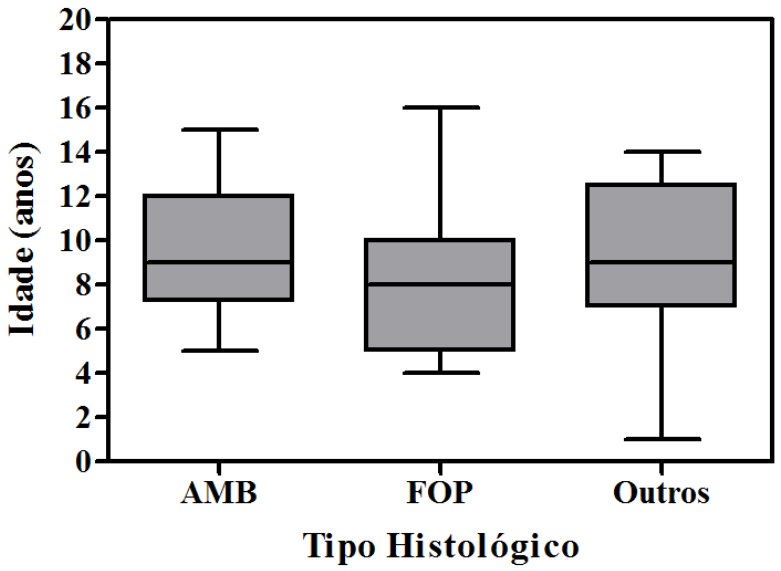
Tipo Histológico	**Idade**				**Faixa Etária**					
					Filhote e Adultos até 6 anos		**Senil 6 até 10 anos**		**Geriátrico > 10 anos**	
	Med	**±DP**	**Min**	**Max**	**n**	**FR**	**n**	**FR**	**n**	**FR**
AMB	9,66	2,76	5	15	1	3,1%	18	56,3%	13	40,6%
FOP	7,92	3,11	4	16	7	29,2%	10	41,7%	7	29,2%
Outras	9,12	4,02	1	14	1	11,1%	4	44,4%	4	44,4%
65					**9**	**13,8%**	**32**	**49,2%**	**24**	**36,9%**

Fonte: (MENDONÇA, 2005).
n = Frequência absoluta; FR = Frequência relativa; Med = Média; DP = Desvio Padrão; Max = Máximo; Min = Mínimo; AMB = Ameloblastoma; FOP = Fibroma Odontogênico Periférico.

Ao avaliar a distribuição da idade entre as neoplasias benignas, observou-se que a idade dos pacientes com AMB segue uma distribuição normal (p=0,0979); já a idade dos pacientes com FOP não segue distribuição normal (p=0,0451), e ao se observar a idade dos pacientes com outros tipos histológicos benignos, notou-se que também segue uma distribuição normal (p=0,5703).

Foi possível constatar que não houve diferença significativa estatisticamente entre as variáveis idade e os tipos histológicos benignos (p=0,1180), ou seja, tanto o AMB, o FOP e outros tipos histológicos benignos, acometem os cães com a mesma idade. A figura 5 apresenta a tendência central da distribuição das idades segundo os tipos histológicos benignos neoplasias.

Figura 5 – Distribuição da idade dos cães neoplasia benigna segundo o tipo histológico da lesão



Fonte: (MENDONÇA, 2005).
AMB = Ameloblastoma; FOP = Fibroma Odontogênico Periférico.

Ao inferir uma associação entre as variáveis faixa etária e tipos histológicos benignos (AMB, FOP e outros tipos benignos), observou-se que não houve associação estatisticamente significativa entre as mesmas (p=0,0893).

5.1.7.2.2 Neoplasias malignas

Os animais acometidos por MM tiveram média de idade de 12,18 (±2,64); os pelo CEC de 11,90 (±2,69) anos; os pelo FSA de 9,41 (±3,07) anos; os pelo CANCEC de 11,08 (±4,30) anos; os pelo STMNFSA de 10,00 (±4,68) anos; os pelo MCT de 7,80 (±3,02) anos; os pelo PEM de 10,00 (±1,61) anos; os por neoplasias malignas indeterminadas de 10,95 (±3,63) anos; os pacientes outras neoplasias malignas tiverem média de idade de 8,67 (±382) anos. A tabela 21 resume os dados referentes a idade dos animais acometidos por neoplasias malignas segundo tipo histológico.

Tabela 21 – Frequência relativa e absoluta da distribuição dos tipos histológicos das neoplasias orais malignas em cães segundo a idade e faixa etária

Tipo Histológico	**Idade**				**Faixa Etária**					
					Filhote e Adultos até 6 anos		**Senil 6 até 10 anos**		**Geriátrico > 10 anos**	
	Med	**±DP**	**Min**	**Max**	**n**	**FR**	**n**	**FR**	**n**	**FR**
MM	12,18	2,64	2	18	1	7,7%	12	28,6%	82	49,4%
CEC	11,90	2,69	5	16	1	7,7%	5	11,9%	24	14,5%
FSA	9,41	3,07	1	16	2	15,4%	7	16,7%	15	9,0%
CANCEC	11,08	4,30	1	19	1	7,7%	2	4,8%	10	6,0%
STMNFSA	10,00	4,68	4	17	1	7,7%	2	4,8%	9	5,4%
MCT	7,80	3,02	3	13	2	15,4%	5	11,9%	3	1,8%
PEM	10,00	1,61	8	12	0	-	3	7,1%	5	3,0%
INDET	10,95	3,63	5	17	1	7,7%	1	2,4%	8	4,8%
Outras	8,67	3,82	2	14	4	30,8%	5	11,9%	10	6,0%
Total					**13**	**5,9%**	**42**	**19,0%**	**166**	**75,1%**

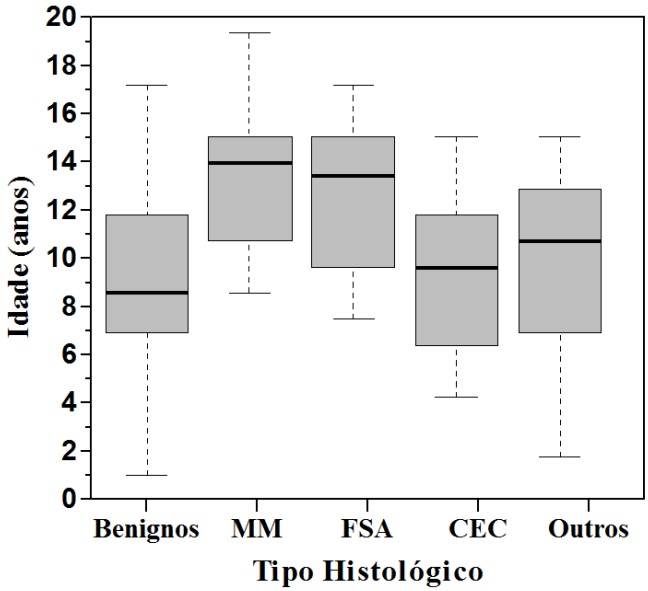
Fonte: (MENDONÇA, 2005).
n = Frequência absoluta; FR = Frequência relativa; Med = Média; DP = Desvio Padrão; Max = Máximo; Min = Mínimo; MM = Melanoma; CEC = Carcinoma Espinocelular; FSA = Fibrossarcoma; CANCEC = Carcinoma não-Carcinoma Espinocelular; STMNFSA = Sarcoma de Tecidos Moles não-Fibrossarcoma; MCT = Mastocitoma; INDET = Indeterminado; PEM = Plasmocitoma.

Ao avaliar a distribuição da idade entre as principais neoplasias malignas (MM, CEC, FSA e outras malignas), observou-se que a idade dos pacientes com MM e CEC não segue uma distribuição normal (p=0,0031 e p=0.0266, respectivamente); já a idade dos pacientes com FSA e outros tipos histológicos malignos segue distribuição normal (p=0,2587 e p=0.2012, respectivamente).

Ao inferir uma associação entre as variáveis faixa etária e os mais frequentes tipos histológicos malignos (MM, CEC, FSA e outros tipos malignos), observou-se que houve associação estatisticamente significativa entre as mesmas (p=0,0057).

A figura 6 apresenta a tendência central da distribuição das idades segundo os tipos histológicos mais frequentes das neoplasias malignas, ainda comparado à tendência central da distribuição das idades segundo as neoplasias benignas, nota-se que a maioria dos pacientes encontram-se acima dos 7 anos de idade, ou seja, na faixa etária dos senis e geriátricos.

Figura 6 – Distribuição da idade dos cães neoplasia benigna segundo o tipo histológico da lesão



Fonte: (MENDONÇA, 2005).
MM = Melanoma; CEC = Carcinoma Espinocelular; FSA = Fibrossarcoma.

Ao calcular-se a razão de chance, essa sugere que há uma menor chance de animais categoria Filhote, adultos jovem e maduro e da categoria senil possuírem MM, CEC, FSA, comparativamente entre si, em relação à faixa etária Geriátricos, exceto para a comparação do FSA às outras neoplasias malignas. Em algumas associações, não foi possível realizar a associação em relação a categoria Filhote, adultos jovem e maduro devido ao pequeno espaço amostral dessa faixa etária.

A tabela 22 sumariza os dados que avaliam a razão de chance de ocorrência de diferentes tipos histológicos malignos entre si, comparando à faixa etária dos cães geriátricos às demais faixas etárias.

Tabela 22 – Modelo múltiplo de regressão logística para associação da chance de ocorrência de diferentes tipos histológicos de neoplasia oral maligna entre as diferentes faixas etárias

Faixa etária		Tipo Histológico					
		CEC	**MM**	**Total**	**RC**	**IC (95%)**	
Geriátrico	**(> 10 anos)**	24	82	106	1	-	-
Senil	**(> 6 até 10 anos)**	5	12	17	0,7108014	0,2577857	1,959917
Filhote, adultos jovem e maduro	**(0 até 6 anos)**	1	1	2	0	0	NA
Total		**30**	**95**	**125**			
		FSA	**MM**				
Geriátrico	**(> 10 anos)**	15	82	97	1,00	-	-
Senil	**(> 6 até 10 anos)**	5	12	17	0,3135889	0,1062255	0,925747
Filhote, adultos jovem e maduro	**(0 até 6 anos)**	2	1	3	-	-	-
Total		**22**	**95**	**117**			
		FSA	**CEC**				
Geriátrico	**(> 10 anos)**	15	24	39	1,00	-	-
Senil	**(> 6 até 10 anos)**	7	5	12	0,4411765	0,1314196	1,481032
Filhote, adultos jovem e maduro	**(0 até 6 anos)**	2	1	3	-	-	-
Total		**24**	**30**	**54**			
		Outros	**MM**				
Geriátrico	**(> 10 anos)**	45	82	127	1,00	-	-
Senil	**(> 6 até 10 anos)**	18	12	30	0,320122	0,1372841	0,7464673
Filhote, adultos jovem e maduro	**(0 até 6 anos)**	9	1	10	0,4268293	0,0259577	7,0184558
Total		**72**	**95**	**167**			
		Outros	**CEC**				
Geriátrico	**(> 10 anos)**	45	24	69	1,00	-	-
Senil	**(> 6 até 10 anos)**	18	5	23	0,4503676	0,1647247	1,231334
Filhote, adultos jovem e maduro	**(0 até 6 anos)**	9	1	10	0,1470588	0,017168	1,259685
Total		**72**	**30**	**102**			
		Outros	**FSA**				
Geriátrico	**(> 10 anos)**	45	15	60	1,00	-	-
Senil	**(> 6 até 10 anos)**	18	7	25	1,0208333	0,3485542	2,989781
Filhote, adultos jovem e maduro	**(0 até 6 anos)**	9	2	11	0,6666667	0,1237714	3,590848
Total		**72**	**24**	**96**			

Fonte: (MENDONÇA, 2005).
RC = Razão de Chance; IC = Intervalo de Confiança; MM = Melanoma; CEC = Carcinoma Espinocelular; FSA = Fibrossarcoma.

5.1.7.3 Raça

Os cães com neoplasia oral foram agrupados segundo comportamento biológico e subgrupados segundo tipos histológicos mais frequentes.

5.1.7.3.1 Neoplasias Benignas

Dos cães com AMB 68,8% (n=22/32) apresentavam raça definida e os restantes eram SRD; dos cães com FOP 83,3% (n=20/24) apresentavam raça definida e os restantes eram SRD; e os cães com outras neoplasias benignas 77,8% (n=7/9) apresentavam raça definida e os restantes eram SRD. Ao inferir sobre a associação entre raça, definida e não definida, aos diferentes tipos histológicos das neoplasias benignas, observou-se que não há associação estatisticamente significativa entre essas variáveis (p=0,4484).

A tabela 23 sumariza os dados referentes a distribuição das raças dos cães acometidos por neoplasia oral benigna segundo o tipo histológico.

Tabela 23– Frequência relativa e absoluta da distribuição das raças dos cães com neoformações orais benignas segundo os tipos histológicos mais frequentes

Tipo Histológico								
AMB			**FOP**			**Outros**		
Raça	**n**	**FR**	**Raça**	**n**	**FR**	**Raça**	**n**	**FR**
SRD	10	31,3%	SRD	4	16,7%	SRD	2	22,2%
Dachshund	5	15,6%	*Boxer*	5	20,8%	*Cockers*	2	22,2%
Labrador *retriever*	4	12,5%	*Poodles*	5	20,8%	*Basset hound*	1	11,1%
Boxer	3	9,4%	*Pit Bull*	3	12,5%	*Golden retriever*	1	11,1%
Chow chow	2	6,3%	*Bichon frise*	1	4,2%	Maltês	1	11,1%
Lhasa apso	2	6,3%	*Bull terrier*	1	4,2%	Pastor Alemão	1	11,1%
American Starfordshire	1	3,1%	Dálmata	1	4,2%	*Pit Bull*	1	11,1%
Bulldogue	1	3,1%	*Golden retriever*	1	4,2%	-	-	-
Cockers	1	3,1%	*Lhasa Apso*	1	4,2%	-	-	-
Golden retriever	1	3,1%	Maltês	1	4,2%	-	-	-
Poodles	1	3,1%	Pastor Alemão	1	4,2%	-	-	-
Shih Tzu	1	3,1%	-	-	-	-	-	-
Total	**32**			**24**			**9**	

Fonte: (MENDONÇA, 2005).
n = Frequência absoluta; FR = Frequência relativa; SRD = Sem Raça Definida; AMB = Ameloblastoma; FOP = Fibroma Odontogênico Periférico.

5.1.7.3.2 Neoplasias Malignas

Ao avaliar as raças dos cães afetados pelo MM oral, observou-se que 22,1% (n=21/95) eram cães SRD, os demais apresentavam raça definida; dos acometidos pelo CEC, notou-se que 16,7% (n=5/30) eram cães SRD, os demais apresentavam raça definida; dos acometidos por FSA, observou-se que 16,7% (n=4/24) eram cães SRD, os demais apresentavam raça definida; e dos cães com outras neoplasias malignas, 22% (n=16/72) eram cães SRD, os demais apresentavam raça definida. Ao analisar sobre a associação entre raça, definida e não definida, aos diferentes tipos histológicos das neoplasias malignas, observou-se que não há associação estatisticamente significativa entre essas variáveis (p=0,8626).

A tabela 24 sumariza os dados referentes a distribuição das raças dos cães acometidos por neoplasia oral benigna segundo o tipo histológico.

Tabela 24 – Frequência relativa e absoluta da distribuição das raças dos cães com neoformações orais malignas segundo os tipos histológicos mais frequentes

Tipo histológico											
MM			**CEC**			**FSA**			**OUTROS**		
Raça	**n**	**FR**	**Raça**	**n**	**FR**	**Raça**	**n**	**FR**	**Raça**	**n**	**FR**
SRD	21	22,1%	SRD	5	16,7%	SRD	4	16,7%	SRD	16	22,2%
Poodles	18	18,9%	*Poodles*	10	33,3%	*Dachshund*	4	16,7%	*Beagle*	1	1,4%
Cockers	17	17,9%	*Dachshund*	3	10,0%	Labrador *retriever*	4	16,7%	*Bernese*	1	1,4%
Dachshund	5	5,3%	*Terrier brasileiro*	3	10,0%	*Cockers*	3	12,5%	*Bullterrier*	1	1,4%
Rottweiler	5	5,3%	*Yorkshire*	2	6,7%	*Poodles*	3	12,5%	*Pug*	1	1,4%
Schnauzer	5	5,3%	*Basset hound*	1	3,3%	*Rottweiler*	3	12,5%	*Rhodesian*	1	1,4%
Yorkshire	5	5,3%	*Boxer*	1	3,3%	*Basset hound*	1	4,2%	*Rottweiler*	1	1,4%
Chow chow	4	4,2%	*Cockers*	1	3,3%	Pastor alemão	1	4,2%	*Shar-pei*	1	1,4%
Pinscher	4	4,2%	*Labrador retriever*	1	3,3%	*Pit Bull*	1	4,2%	*Yorkshire*	1	1,4%
Boxer	3	3,2%	Maltês	1	3,3%	-	-	-	*Boxer*	2	2,8%
Pastor alemão	2	2,1%	*Rottweiler*	1	3,3%	-	-	-	Pastor alemão	2	2,8%
Basset hound	1	1,1%	*Shih Tzu*	1	3,3%	-	-	-	*Shih tzu*	2	2,8%
Lhasa Apso	1	1,1%	-	-	-	-	-	-	*Poodles*	3	4,2%
Scottish terrier	1	1,1%	-	-	-	-	-	-	*Schnauzer*	3	4,2%
Shar-Pei	1	1,1%	-	-	-	-	-	-	*Pitbull*	4	5,6%
Weimaraner	1	1,1%	-	-	-	-	-	-	*Golden retriever*	5	6,9%
NM	1	1,1%	-	-	-	-	-	-	*Dachshund*	7	9,7%
-	-	-	-	-	-	-	-	-	Labrador *retriever*	7	9,7%
-	-	-	-	-	-	-	-	-	*Cockers*	13	18,1%
Total	**95**			**30**			**24**			**72**	

Fonte: (MENDONÇA, 2005).
n = Frequência absoluta; FR = Frequência relativa; MM = Melanoma; CEC = Carcinoma Espinocelular; FSA = Fibrossarcoma; NM = Não Mencionada

5.1.7.4 Peso e Porte

Os cães com neoplasia oral foram analisados segundo o peso e o porte, e quando possível realizou-se associações entre essas variáveis e cada tipo histológico mais frequente das neoplasias benignas e malignas.

5.1.7.4.1 Neoplasias Benignas

Os cães afetados pelo AMB e FOP apresentaram em média peso igual a 23,37 (±13,06) kg e 21,1 (±12,98) kg, respectivamente, e os cães com outras neoplasias benignas tiveram peso médio de 21,16(±9,39) kg. A distribuição do peso para o AMB, FOP e outras neoplasias benignas apresentou distribuição normal (p=0,0809; p=0,1515 e p=0,7363, respectivamente).

A tabela 25 sumariza os dados referente ao peso dos animais acometidos por neoplasia oral benigna segundo os tipos histológicos.

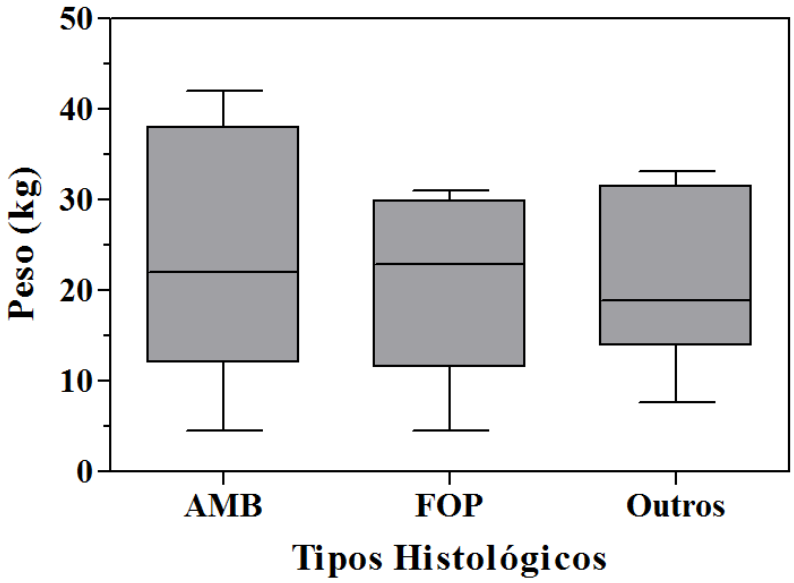
Tabela 25 – Distribuição do peso dos cães com câncer oral maligno segundo o tipo histológico

	Peso				
Comportamento Biológico	**Média**	**±DP**	**Mediana**	**Min**	**Max**
AMB	23,37	13,06	22	4,5	42
FOP	21,1	12,98	12,3	1,8	51,9
Outros	21,16	9,39	18,9	7,7	33,1

Fonte: (MENDONÇA, 2005).
DP = Desvio Padrão; Min = valor mínimo; Max = Valor máximo.

A figura 7 apresenta a tendência central da distribuição do peso segundo os tipos histológicos mais frequentes das neoplasias benignas. Notou-se que a maioria dos animais apresentou peso acima de 10kg e abaixo de 45kg, ou seja, a maior parte dos pacientes com neoplasia oral benigna, situa-se distribuída entre os portes médio e grande.

Figura 7 – Distribuição do peso dos cães com câncer oral benigno segundo tipos histológicos



Fonte: (MENDONÇA, 2005).
AMB = Ameloblastoma; FOP = Fibroma Odontogênico Periférico.

Ao inferir uma associação entre porte dos animais (Quadro 5) acometidos por neoplasia benigna e tipos histológicos, verificou-se que a categoria porte gigante contemplava poucos indivíduos, dessa maneira, agregou-se essa à categoria de animais de porte grande.

Dos pacientes acometidos pelo AMB, o porte pequeno representou 25,0% (n=9/32) da amostra avaliada, o médio 28,1% (n=9/32) e os animais de porte grande e gigante 34,4% (n=11/32). Dos casos avaliados, 12,5% (n=4/32) não foram passíveis de classificação segundo o porte, pois tratavam-se de animais SRD cujo o peso não foi mencionado.

Ao observar os pacientes afetados pelo FOP, o porte pequeno representou 12,5% (n=3/24) da amostra avaliada, o médio 25,0% (n=6/24) e os animais de porte grande e gigante 45,8% (n=11/24). Dos casos analisados, 16,7% (n=4/24) não foram passíveis de classificação segundo o porte, pois tratavam-se de animais SRD cujo o peso não foi mencionado.

Dos pacientes acometidos por outras neoplasias benignas, o porte pequeno representou 22,2% (n=2/9) da amostra avaliada, o médio 33,3% (n=3/9) e os animais de porte grande e gigante 44,4% (n=4/9).

Ao analisar sobre a associação entre as variáveis porte e os diferentes tipos histológicos das neoplasias benignas, observou-se que não há associação estatisticamente significativa entre essas variáveis (p=0,7773).

A tabela 26 sumariza os dados referentes ao porte dos cães com neoplasia oral benigno e o tipo histológico das lesões.

Tabela 26 – Frequência relativa e absoluta da distribuição do porte dos cães com neoformações orais benignas segundo o tipo histológico

Porte		**Tipo Histológico**					
		AMB		**FOP**		**Outros**	
	Total	**n**	**FR**	**n**	**FR**	**n**	**FR**
Pequeno	13	8	25,0%	3	12,5%	2	22,2%
Médio	18	9	28,1%	6	25,0%	3	33,3%
Grande/ Gigante	26	11	34,4%	11	45,8%	4	44,4%
NM	8	4	12,5%	4	16,7%	0	-
Total	**65**	**32**		**24**		**9**	

Fonte: (MENDONÇA, 2005).
n = Frequência absoluta; FR = Frequência relativa; NM = Não Mencionado; AMB = Ameloblastoma; FOP = Fibroma Odontogênico Periférico.

5.1.7.4.2 Neoplasias malignas

Os cães afetados pelo MM, CEC, FSA apresentaram em média peso igual a 15,40 (±15,12) kg, 11,53 (±9,13) kg, 21,54 (±13,73) kg, respectivamente, e os cães com outras neoplasias benignas tiveram peso médio de 20,64 (±13,97) kg. A distribuição do peso para o MM, CEC e outras neoplasias benignas não apresentou distribuição normal (p=3,96E-04; p=0,0040 e p=0,0244, respectivamente) e a distribuição do peso dos cães com FSA apresentou distribuição normal (p=0,0650).

A tabela 27 sumariza os dados referente ao peso dos animais acometidos por neoplasia oral maligna segundo os tipos histológicos.

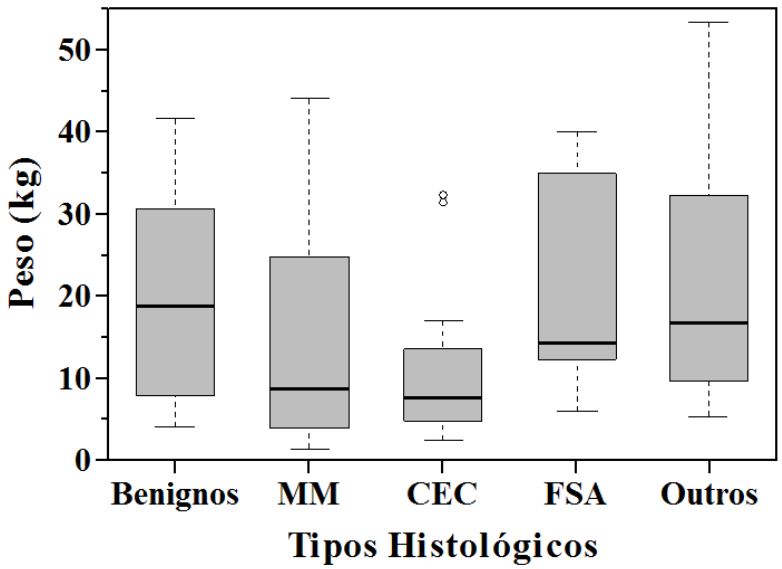
Tabela 27 – Distribuição do peso dos cães com câncer oral maligno segundo o tipo histológico

Tipo Histológico	Peso (kg)				
	Média	**±DP**	**Mediana**	**Min**	**Max**
MM	15,40	15,12	8,95	1,85	43,30
CEC	11,53	9,13	7,90	3,00	32,00
FSA	21,54	13,73	14	5,9	39
Outros	20,64	13,97	21,54	5,2	51,9

Fonte: (MENDONÇA, 2005).
DP = Desvio Padrão; Min = valor mínimo; Max = Valor máximo; MM = Melanoma; CEC = Carcinoma Espinocelular; FSA = Fibrossarcoma.

A figura 8 apresenta a tendência central da distribuição do peso segundo os tipos histológicos mais frequentes das neoplasias malignas e comparadas às benignas. Notou-se que a maioria dos animais com MM e CEC apresentou peso abaixo de 25kg, ou seja, a maior parte dos pacientes com MM e CEC, situa-se distribuída entre os portes médio e pequeno. Viu-se também, que a maior parte dos animais afetados por FSA e outras neoplasias malignas situa-se acima de 10kg, ou seja, a minoria desses pacientes apresenta porte médio.

Figura 8 – Distribuição do peso dos cães com câncer oral malignos segundo o tipo histológico comparado à distribuição do peso dos cães com câncer oral benigno.



Fonte: (MENDONÇA, 2005).
MM = Melanoma; CEC = Carcinoma Espinocelular; FSA = Fibrossarcoma.

Ao inferir uma associação entre porte dos animais (Quadro 5) acometidos por neoplasia benigna e tipos histológicos, verificou-se que a categoria porte gigante contemplava poucos indivíduos, dessa maneira, agregamos essa à categoria de animais de porte grande.

Dos pacientes acometidos pelo MM, o porte pequeno representou 29,5% (n=28/95) da amostra avaliada, o médio 36,8% (n=35/95) e os animais de porte grande e gigante 12,6% (n=12/95). Dos casos avaliados, 21,1% (n=20/95) não foram passíveis de classificação segundo o porte, pois tratavam-se de animais SRD cujo o peso não foi mencionado.

Ao observar os pacientes afetados pelo CEC, o porte pequeno representou 66,7% (n=20/30) da amostra avaliada, o médio 16,7% (n=5/30) e os animais de porte grande e gigante 13,3% (n=4/30). Dos casos analisados, 3,30% (n=1/30) não foram passíveis de classificação segundo o porte, pois tratavam-se de animais SRD cujo o peso não foi mencionado.

Ao analisar os pacientes afetados pelo FSA, o porte pequeno representou 37,5% (n=9/24) da amostra avaliada, o médio 16,7% (n=4/24) e os animais de porte grande e gigante 41,7% (n=10/24). Dos casos analisados, 3,30% (n=1/24) não foram passíveis de classificação segundo o porte, pois tratavam-se de animais SRD cujo o peso não foi mencionado.

Dos pacientes acometidos por outras neoplasias malignas, o porte pequeno representou 18,1% (n=13/72) da amostra avaliada, o médio 37,5% (n=27/72) e os animais de porte grande

e gigante 34,7% (n=25/72). Dos casos analisados, 9,7% (n=7/72) não foram passíveis de classificação segundo o porte, pois tratavam-se de animais SRD cujo o peso não foi mencionado.

Ao analisar sobre a associação entre as variáveis porte e os diferentes tipos histológicos das neoplasias malignas, observou-se que não há associação estatisticamente significativa entre essas variáveis (p=0,4868).

A tabela 28 sumariza os dados referentes ao porte dos cães com neoplasia oral e o comportamento biológico das lesões.

Tabela 28 – Frequência relativa e absoluta da distribuição do porte dos cães com neoformações orais benignas segundo o tipo histológico

Porte		**Tipo Histológico**							
		MM		**CEC**		**FSA**		**Outros**	
	Total	**n**	**FR**	**n**	**FR**	**n**	**FR**	**n**	**FR**
Pequeno	70	28	29,5%	20	66,7%	9	37,5%	13	18,1%
Médio	71	35	36,8%	5	16,7%	4	16,7%	27	37,5%
Grande/ Gigante	51	12	12,6%	4	13,3%	10	41,7%	25	34,7%
NM	29	20	21,1%	1	3,3%	1	4,2%	7	9,7%
Total	**221**	**95**		**30**		**24**		**72**	

Fonte: (MENDONÇA, 2005).
n = Frequência absoluta; FR = Frequência relativa; NM = Não Mencionado; MM = Melanoma; CEC = Carcinoma Espinocelular; FSA = Fibrossarcoma.

5.1.7.5 Local

Os cães com neoplasia oral foram analisados segundo o local da lesão na cavidade oral, e quando possível realizou-se associações entre as localizações mais frequentes e cada tipo histológico mais frequente das neoplasias benignas e malignas.

5.1.7.5.1 Neoplasias Benignas

Ao observar a amostra, viu-se que os locais mais frequentemente acometidos pelo AMB foram a maxila com 59,4% (n=19/32) das neoformações; a mandíbula com 34,4% (n=11/32); e outros locais com 6,3% (n=2/32).

Dos casos de AMB em maxila, 52,7% (n=10/19) estão na porção rostral; 26,0% (n=5/19) estão na porção caudal e 21,1% (n=4/19) não foram mencionados. Dos AMB situados em mandíbula, 27,3% (n=3/11) estão na porção rostral; 63,7 % (n=7/11) estão na porção caudal e 9,1% (n=1/11) não foram mencionados.

Ao analisar os casos afetados por FOP, viu-se que os locais mais frequentemente acometidos foram a maxila com 66,7% (n=16/24) das neoformações; a mandíbula com 33,3% (n=8/24).

Dos casos de FOP em maxila, 26,4% (n=5/16) estão na porção rostral; 21,1% (n=5/16) estão na porção caudal e 36,9% (n=7/16) não foram mencionados. Dos FOP situados em mandíbula, 18,2% (n=2/8) estão na porção rostral; 27,3 % (n=3/8) estão na porção caudal e 27,3% (n=3/8) não foram mencionados.

Ao observar os casos de outras neoplasias orais benignas, viu-se que 22,2% (n=2/9) das neoformações situam-se na maxila; 55,6% (n=5/9) no lábio; 11,1% (n=1/9) na língua e 11,1% (n=1/9) em assoalho oral.

A tabela 29 sumariza os dados referentes a localização anatômica das neoplasias benignas em relação aos tipos histológicos.

Tabela 29 – Frequência relativa e absoluta da distribuição da localização anatômica das neoplasias orais benignas em cães segundo o tipo histológico

Localização Topográfica	**Tipo Histológico**					
	AMB		**FOP**		**Outros**	
	n	FR	n	FR	n	FR
Maxila	19	59,4%	16	66,7%	2	22,2%
Mandíbula	11	34,4%	8	33,3%	0	-
Lábio	0	-	0	-	5	55,6%
Língua	0	-	0	-	1	11,1%
Outras	2	6,3%	0	-	1	11,1%
Total	**32**		**24**		**9**	

Fonte: (MENDONÇA, 2005).
n = Frequência absoluta; FR = Frequência relativa; AMB = Ameloblastoma; FOP = Fibroma Odontogênico Periférico.

A tabela 30 resume a distribuição da localização anatômica do AMB e do FOP em relação à maxila e à mandíbula.

Tabela 30 – Frequência relativa e absoluta da distribuição da localização anatômica das neoplasias orais benignas em cães segundo o tipo histológico em relação à maxila e à mandíbula

Localização Topográfica			**Tipo Histológico**	
			AMB	**FOB**
Maxila	**Rostral**	**n**	10	5
		FR	52,7%	26,4%
	Caudal	**n**	5	4
		FR	26,4%	21,1%
	NM	**n**	4	7
		FR	21,1%	36,9%
Mandíbula	**Rostral**	**n**	3	2
		FR	27,3%	18,2%
	Caudal	**n**	7	3
		FR	63,7%	27,3%
	NM	**n**	1	3
		FR	9,1%	27,3%

Fonte: (MENDONÇA, 2005).
n = Frequência absoluta; FR = Frequência relativa; AMB = Ameloblastoma; FOP = Fibroma Odontogênico Periférico.

Ao avaliar os tipos histológicos AMB e FOP em relação as localizações maxila e mandíbula, viu-se que não há associação estatisticamente significativa entre essas variáveis (p=1,0000).

5.1.7.5.2 Neoplasias Malignas

Ao observar a amostra, viu-se que os locais mais frequentemente acometidos pelo MM foram a maxila com 25,3% (n=24/95) das neoformações; a mandíbula com 40,0% (n=38/95); o lábio com 14,7% (n=14/95); a língua com 3,2% (n=3/95); e outros locais com 16,8% (n=16/95).

Ao analisar os casos afetados por CEC, viu-se que os locais mais frequentemente acometidos foram a maxila com 30,0% (n=9/30) das neoformações; a mandíbula com 43,3% (n=13/30); o lábio com 6,7% (n=2/30); a língua com 3,3% (n=1/30); e outros locais com 16,7% (n=5/30).

Ao analisar os casos afetados por FSA, observou-se que os locais mais frequentemente acometidos foram a maxila com 41,7% (n=10/24) das neoformações; a mandíbula com 41,7% (n=10/24); e outros locais com 16,7% (n=4/24).

Ao observar os casos de outras neoplasias orais benignas, notou-se que os locais mais frequentemente acometidos foram a maxila com 31,9% (n=23/72) das neoformações; a mandíbula com 22,2% (n=16/72); o lábio com 22,2% (n=16/72); a língua com 6,9% (n=5/72); e outros locais com 6,7% (n=12/72).

Ao avaliar os tipos histológicos MM, CEC, FSA e outros tipos histológicos em relação as localizações maxila, mandíbula e outras localizações na cavidade oral, viu-se que não há associação estatisticamente significativa entre essas variáveis (p=0,0593).

A tabela 31 resume os dados referentes a localização anatômica das neoplasias malignas em relação aos tipos histológicos.

Tabela 31 – Frequência relativa e absoluta da distribuição da localização anatômica das neoplasias orais malignas em cães segundo o tipo histológico

Localização Topográfica	**Tipo Histológico**							
	MM		**CEC**		**FSA**		**Outras**	
	n	**FR**	**n**	**FR**	**n**	**FR**	**n**	**FR**
Maxila	24	25,3%	9	30,0%	10	41,7%	23	31,9%
Mandíbula	38	40,0%	13	43,3%	10	41,7%	16	22,2%
Lábio	14	14,7%	2	6,7%	0	0,0%	16	22,2%
Língua	3	3,2%	1	3,3%	0	0,0%	5	6,9%
Outras	16	16,8%	5	16,7%	4	16,7%	12	16,7%
Total	**95**		**30**		**24**		**72**	

Fonte: (MENDONÇA, 2005).
n = Frequência absoluta; FR = Frequência relativa; MM = Melanoma; CEC = Carcinoma Espinocelular; FSA = Fibrossarcoma.

5.1.7.6 Tamanho

Avaliou-se o tamanho das lesões segundo os mais frequentes tipos histológicos das neoplasias benignas e malignas, e quando possível realizou-se associações entre essas variáveis.

5.1.7.6.1 Neoplasias Benignas

O tamanho médio (TM) das neoformações diagnosticas como AMB foi de 1,81(±1,32) cm, das diagnosticada como FOP foi de 1,45 (±0,76) cm e outras neoformações neoplásicas benignas tiveram TM de 0,82 (±0,37).

A tabela 32 sumariza os dados referentes ao tamanho das neoplasias orais benignas quanto ao tipo histológico.

Tabela 32 – Dados referentes ao tamanho das neoplasias orais benignas quanto ao tipo histológico

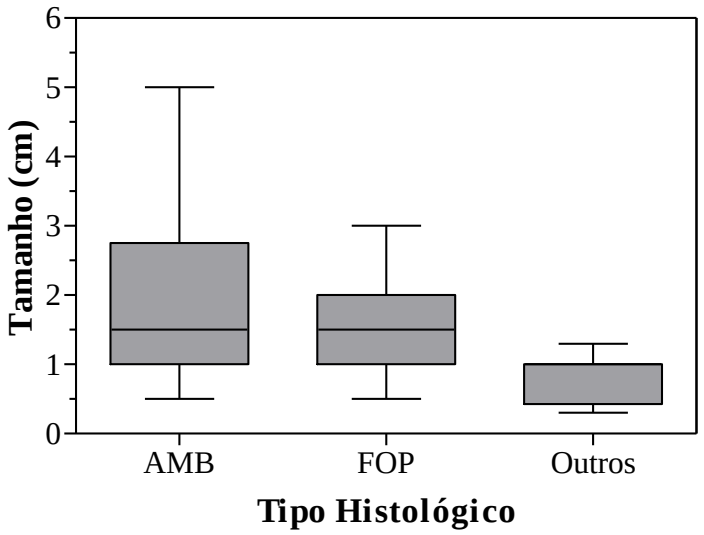
Tipo Histológico	Tamanho (cm)				
	n	**Med**	**±DP**	**Min**	**Max**
AMB	32	1,81	1,32	0,5	5
FOP	24	1,45	0,76	0,5	3
Outros	9	0,82	0,37	0,3	1,3
Total	**65**				

Fonte: (MENDONÇA, 2005).
cm= centímetro; Med = Média; DP = Desvio Padrão; Min = Mínimo; Max = Máximo; AMB = Ameloblastoma; FOP = Fibroma Odontogênico Periférico.

Ao avaliar a distribuição do tamanho entre os tipos histológicos benignos, observou-se que a destruição para o AMB não segue uma distribuição normal (p=0,0005); a distribuição para os FOP e outros tipos neoplásicos benignos segue uma distribuição normal (p=0,5252 e p=0,1116, respectivamente). Assim, foi possível constatar que houve uma diferença significativa estatisticamente entre as variáveis tamanho neoplásico e o comportamento biológico das neoplasias benignas (p=0,0316).

O tamanho da neoplasia entre os animais acometidos por AMB, FOP e outras neoplasias benignas diferem entre si, como podemos ver na figura 9 que apresenta a tendência central da distribuição do tamanho segundo o tipo histológico da neoplasia benigna, na qual podemos notar que pacientes afetados por AMB apresentam neoplasia de maior tamanho se comparado aos afetados por FOP e por outras neoplasias.

Figura 9 – Distribuição do peso dos cães com neoplasia oral benigna segundo o tipo histológico



Fonte: (MENDONÇA, 2005).
AMB = Ameloblastoma; FOP = Fibroma Odontogênico Periférico.

5.1.7.6.2 Neoplasias Malignas

O tamanho médio (TM) das neoformações diagnosticas como MM foi de 3,99 (±2,36) cm, das diagnosticada como CEC foi de 3,00 (±1,47) cm; das diagnosticada como FSA foi de 3,95 (±1,38) cm e outras neoformações neoplásicas malignas tiveram TM de 3,46 (±2,06). A tabela 33 sumariza os dados referentes ao tamanho das neoplasias orais malignas quanto ao tipo histológico.

Tabela 33 – Dados referentes ao tamanho das neoplasias orais malignas quanto ao tipo histológico

Tipo Histológico	Tamanho (cm)			
	Med	**±DP**	**Min**	**Max**
MM	3,99	2,36	1,00	10,00
CEC	3,00	1,47	1,00	6,00
FSA	3,95	1,38	2,00	6,00
Outros	3,46	2,06	1,00	8,00

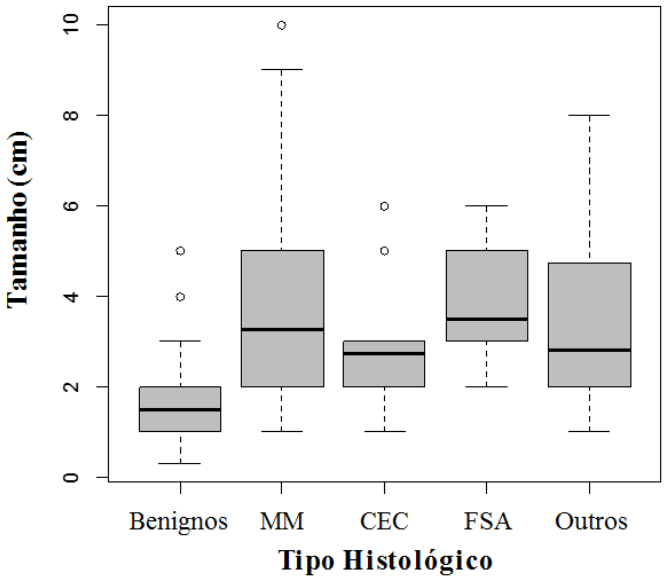
Fonte: (MENDONÇA, 2005).
cm= centímetro; Med = Média; DP = Desvio Padrão; Min = Mínimo; Max = Máximo; MM = Melanoma; CEC = Carcinoma Espinocelular; FSA = Fibrossarcoma.

Ao avaliar a distribuição do tamanho entre os tipos histológicos malignos, observou-se que a destruição para o MM não segue uma distribuição normal (p=7,37E-03); a distribuição para os CEC, os FSA e para os demais tipos neoplásicos malignos segue uma distribuição normal (p=0,1440; p=0,2127; p=0,1406, respectivamente).

Assim, foi possível constatar que há uma diferença significativa estatisticamente entre as variáveis tamanho neoplásico das neoplasias benignas em comparação aos diferentes tipos histológicos mais frequentes das neoplasias (p=4,59E-06). A Figura 10 que apresenta a tendência central da distribuição do tamanho segundo o tipo histológico das neoplasias benignas comparado a cada um dos tipos histológicos das neoplasias malignas mais frequentes. Notou-se que o tamanho das neoplasias benignas é menor do que quaisquer dos tipos histológicos das neoplasias malignas mais frequentes.

Contudo, ao avaliar-se apenas os tipos histológicos mais frequentes dentre as neoplasias malignas, não há diferença significativa estatisticamente (p=0,4868), conforme vê-se na figura 10.

Figura 10 – Distribuição do tamanho das neoplasias malignas segundo o tipo histológico comparado à distribuição do tamanho das neoplasias benignas dos cães com câncer oral



Fonte: (MENDONÇA, 2005).
MM = Melanoma; CEC = Carcinoma Espinocelular; FSA = Fibrossarcoma.

5.1.8 Estadiamento Clínico

O estadiamento clínico foi realizado em apenas 24% (n=53/221) dos casos de neoplasias orais benignas visto que nos demais registros os dados apresentavam-se incompletos. De maneira geral, nos centros odontológicos poucos foram os registros que constavam sobre avaliação histológica ou citológica dos linfonodos regionais e avaliação ultrassonográfica dos órgãos abdominais para pesquisa de metástase a distância e, quanto à mobilidade dos linfonodos, tanto os centros odontológicos como os oncológicos não fazem menção a essa característica.

Dos 53 casos estadiados, 50,9% (n=27/53) foram MM; 11,3% (n=6/53) foram CEC; 11,3% (n=6/53) foram FSA; e 26,4% (n=14/53) foram referentes a outras neoplasias malignas.

Desses, 9,5% (n=5/53) foram agrupados no estágio I; 18,9% (n=10/53) no estágio II; 15,1% (n=8/53) no estágio III; e 56,7% (n=30/53) no estágio IV.

A tabela 34 sumariza os dados referentes ao estadiamento clínico e tipo histológico da neoplasia benigna.

Tabela 34 – Frequência relativa e absoluta da distribuição da localização anatômica das neoplasias orais malignas em cães segundo o tipo histológico

Tipo Histológico			**Estágio**							
			I		**II**		**III**		**IV**	
	n	**FR**	**n**	**FR**	**n**	**FR**	**n**	**FR**	**n**	**FR**
MM	27	50,9%	2	40,0%	3	30,0%	1	12,5%	21	70,0%
CEC	6	11,3%	2	40,0%	1	10,0%	2	25,0%	1	3,4%
FSA	6	11,3%	0	-	1	10,0%	2	25,0%	3	10,0%
Outros	14	26,4%	1	20,0%	5	50,0%	3	37,5%	5	16,7%
Total	**53**		**5**	**9,5%**	**10**	**18,9%**	**8**	**15,1%**	**30**	**56,7%**

Fonte: (MENDONÇA, 2005).
n = Frequência absoluta; FR = Frequência relativa; MM = Melanoma; CEC = Carcinoma Espinocelular; FSA = Fibrossarcoma.

5.1.9 Análise de Sobrevivência

A taxa de resposta dos proprietários foi de 38,9% (n=86/221), as principais dificuldades encontradas durante essa fase do estudo foi a falta de informação referente ao contato do proprietário, endereço de *e-mail* incorreto, assim como o número de telefone e impossibilidade de contato com o responsável pelo paciente via telefone.

Dos 86 registros em análise, em torno de 10,5% (n=9/86) dos cães não realizaram cirurgia, e portanto, não entraram na análise de sobrevivência, dos 77 casos restantes, não houve pacientes de porte gigante.

5.1.9.1 Gênero

Desses cães, 58,4% (n=45/77) eram machos e o restante fêmeas, os quais 71,4% (n=55/77) eram intactos e os demais castrados. A Tabela 35 sumariza os dados em relação ao gênero e estado reprodutivo dos cães com neoplasia oral da análise de sobrevivência.

Tabela 35 – Frequência relativa e absoluta da distribuição do gênero e estado reprodutivos da amostra de cães com neoplasia oral maligna pertencentes à análise de sobrevivência

Estado Reprodutivo			**Gênero**			
			Machos		**Fêmeas**	
	Total	**FR**	**n**	**FR**	**n**	**FR**
Intactos	**55**	71,4%	38	84,4%	17	53,1%
Castrados	**22**	28,6%	7	15,6%	15	46,9%
Total	**77**	**-**	**45**	**58,4%**	**32**	**41,6%**

Fonte: (MENDONÇA, 2005).
n = Frequência absoluta; FR = Frequência relativa

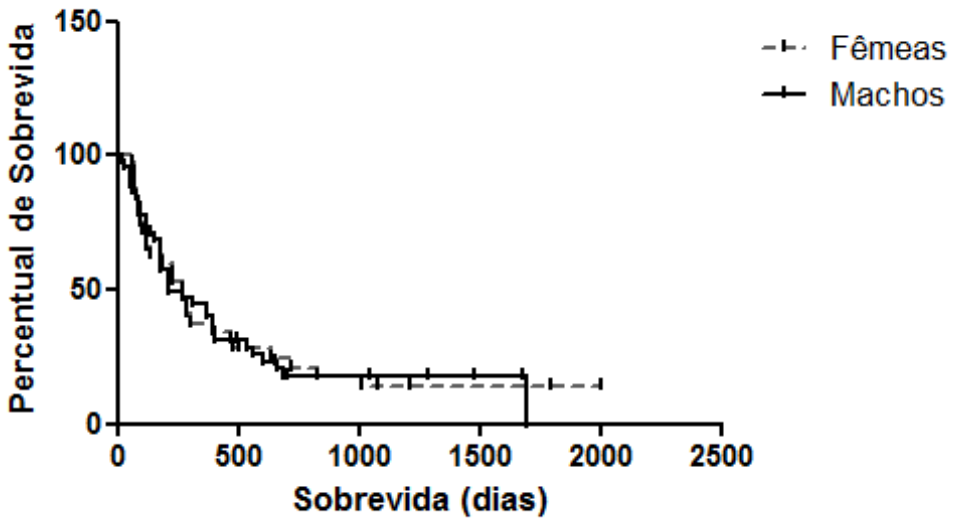
Ao avaliar as variáveis gênero e sobrevivência, observou-se que os machos tiveram TMS de 272 dias e as fêmeas 214 dias, não houve diferença estatisticamente significante entre as curvas de sobrevivência (RR=0,9793; p=0,934) (Figura 11). A tabela 36 resume os dados referentes à sobrevida conforme o gênero dos cães com neoplasia oral maligna pertencentes à análise de sobrevivência.

Tabela 36 – Tempo mediano de sobrevida dos cães com neoplasia oral maligna segundo o gênero pertencentes à análise de sobrevivência

Gênero	**Sobrevida (dias)**				
	n	**Óbitos**	**TMS**	**IC (95%)**	
Macho	32	27	272	136	479
Fêmea	45	37	214	178	402
Total	77	64	-	-	-

Fonte: (MENDONÇA, 2005).
n = Frequência absoluta; TMS = Tempo Mediano de Sobrevida; IC = Intervalo de Confiança

Figura 11 – Curva de Kaplan-Meier para tempo mediano de sobrevida conforme gênero dos cães com neoplasia oral maligna pertencentes à análise de sobrevivência



Fonte: (MENDONÇA, 2005).

5.1.9.1.1 Estado Reprodutivo

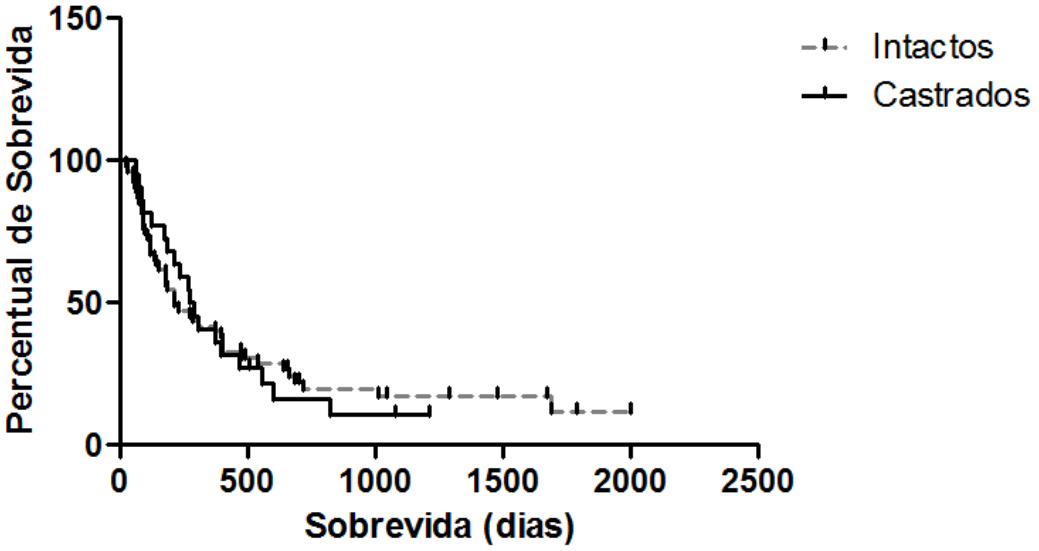
Ao observar as variáveis estado reprodutivo e sobrevivência, avaliou-se que os cães intactos tiveram TMS de 212 dias e os castrados 281 dias, não houve diferença estatisticamente significante entre as curvas de sobrevivência (RR=0,9655; p=0,6327) (Figura 12). A tabela 37 resume os dados referentes à sobrevida conforme o estado reprodutivo dos cães com neoplasia oral maligna pertencentes à análise de sobrevivência.

Tabela 37 – Tempo mediano de sobrevida dos cães com neoplasia oral maligna segundo o estado reprodutivo pertencentes à análise de sobrevivência

Estado Reprodutivo	Sobrevida (dias)				
	n	Óbitos	TMS	IC (95%)	
Intacto	55	45	212	117	402
Castrado	22	19	281	214	559
Total	**77**	**64**	-	-	-

Fonte: (MENDONÇA, 2005).
n = Frequência absoluta; TMS = Tempo Mediano de Sobrevida; IC = Intervalo de Confiança.

Figura 12 – Curva de Kaplan-Meier para tempo mediano de sobrevida conforme estado reprodutivo dos cães com neoplasia oral maligna pertencentes à análise de sobrevivência



Fonte: (MENDONÇA, 2005).

5.1.9.2 Faixa Etária

Ao avaliar-se as diferentes faixas etárias, viu-se que 13% (n=10/77) dos cães dessa amostra foram classificados na faixa etária filhote, adulto jovem e maduro; 20,8% (n=16/77) na faixa etária senil e os demais 66,2% (n=51/77), dados resumidos na tabela 38.

Tabela 38 – Frequência relativa e absoluta da distribuição do gênero e estado reprodutivos da amostra de cães com neoplasia oral maligna pertencentes à análise de sobrevivência

Faixa etária			
		Total	**FR**
Filhote, adultos jovem e maduro	**(0 até 6 anos)**	10	13,0%
Senil	**(> 6 até 10 anos)**	16	20,8%
Geriátrico	**(> 10 anos)**	51	66,2%
Total		**77**	

Fonte: (MENDONÇA, 2005).
n = Frequência absoluta; FR = Frequência relativa.

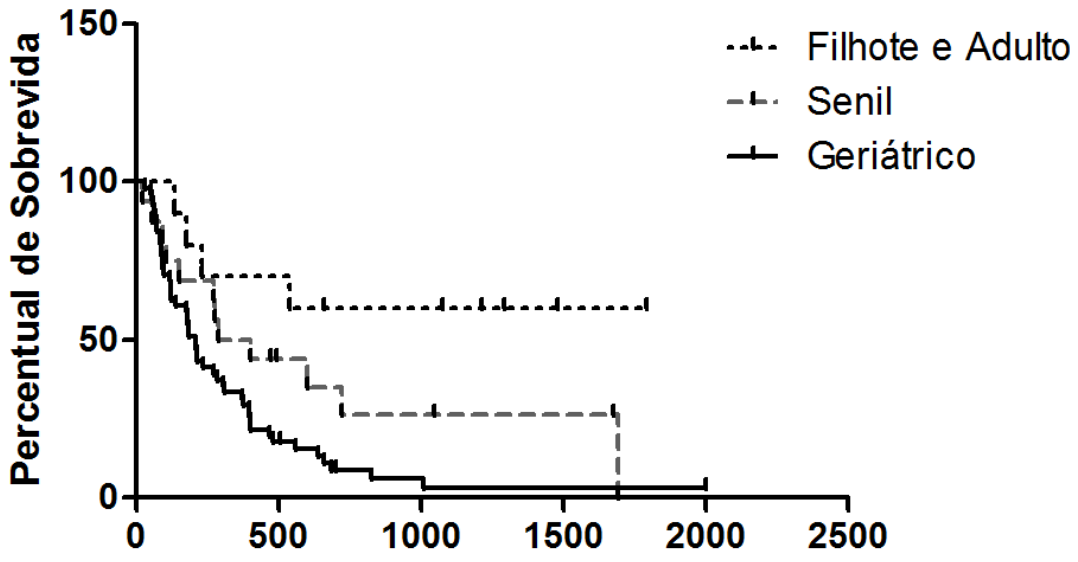
Ao observar as variáveis faixas etárias e sobrevivência, avaliou-se que os cães faixa etária filhote, adultos jovem e maduro não tiveram TMS determinado, os senis tiveram TMS de 346 dias e os geriátricos 211 dias, houve diferença estatisticamente significante entre as curvas de sobrevivência (RR=veja Tabela 39; p=0,002) (Figura 13), sendo a faixa etária geriátrica com maior chance de morte se comparado às demais. A tabela 39 sumariza os dados referentes à sobrevida conforme a faixa etária dos cães com neoplasia oral maligna pertencentes à análise de sobrevivência.

Tabela 39 – Tempo mediano de sobrevida dos cães com neoplasia oral maligna segundo o estado reprodutivo pertencentes à análise de sobrevivência

		Sobrevida (dias)				
Faixa Etária	**n**	**Óbitos**	**TMS**	**IC (95%)**		**RR**
Filhote, adultos jovem e maduro	10	4	Indefinido	-	-	0,3409
Senil	16	12	346	114	748	0,5739
Geriátrico	51	48	211	38	458	1
Total	**77**	**64**	**-**	**-**	**-**	**-**

Fonte: (MENDONÇA, 2005).
n = Frequência absoluta; TMS = Tempo Mediano de Sobrevida; IC = Intervalo de Confiança, RR = Razão de Risco.

Figura 13 – Curva de Kaplan-Meier para tempo mediano de sobrevida conforme faixa etária dos cães com neoplasia oral maligna pertencentes à análise de sobrevivência



Fonte: (MENDONÇA, 2005).

5.1.9.3 Raça

Ao avaliar-se a raça, viu-se que 72,7% (n=56/77) dos cães dessa amostra apresentavam raça definida e o restante era SRD, dados resumidos na tabela 40.

Tabela 40 – Frequência relativa e absoluta da distribuição de raça, definida e SRD, da amostra de cães com neoplasia oral maligna pertencentes à análise de sobrevivência

Raça		
	n	**FR**
Raça Definida	56	72,7%
SRD	21	27,3%
Total	77	-

Fonte: (MENDONÇA, 2005).
n = Frequência absoluta; FR = Frequência relativa; SRD = Sem Raça Definida; NM = Não Mencionado.

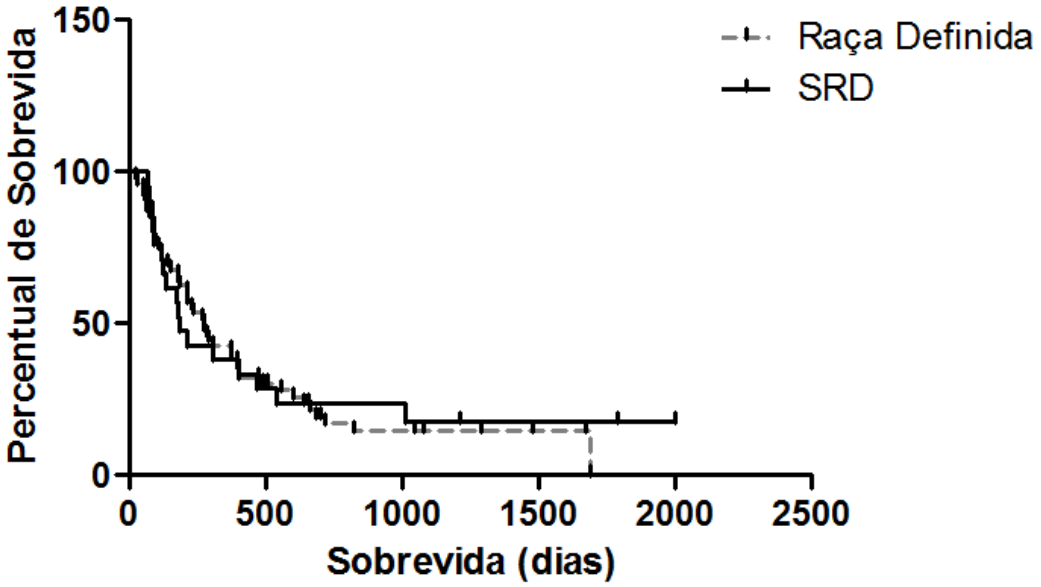
Ao avaliar as variáveis raça, definida e SRD, e sobrevivência, observou-se que os cães com raça definida tiveram TMS de 274 dias e os SRD 185 dias, não houve diferença estatisticamente significante entre as curvas de sobrevivência (RR=1,047; p=0,871) (Figura 14). A tabela 41 resume os dados referentes à sobrevida conforme a raça, definida e SRD, dos cães com neoplasia oral maligna pertencentes à análise de sobrevivência.

Tabela 41 – Tempo mediano de sobrevida dos cães com neoplasia oral maligna segundo raça definida e SRD pertencentes à análise de sobrevivência

Raça	**Sobrevida (dias)**				
	n	**Óbitos**	**TMS**	**IC (95%)**	
Definida	56	47	274	211	399
SRD	21	17	185	123	1011
Total	77	64	-	-	-

Fonte: (MENDONÇA, 2005).
n = Frequência absoluta; TMS = Tempo Mediano de Sobrevida; IC = Intervalo de Confiança

Figura 14 – Curva de Kaplan-Meier para tempo mediano de sobrevida conforme estado reprodutivo dos cães com neoplasia oral maligna pertencentes à análise de sobrevivência



Fonte: (MENDONÇA, 2005).
SRD = Sem Raça Definida

5.1.9.4 Porte

Avaliando o porte, observou-se que 24,7% (n=19/77) dos cães eram de pequeno porte; 39% (n=30/77) de médio porte; 19,5% (n=15/77) de grande porte e os demais cães não tiveram o porte mencionado. A tabela 42 sumariza os dados em relação ao porte dos cães com neoplasia oral maligna pertencentes à análise de sobrevivência.

Tabela 42 – Frequência relativa e absoluta da distribuição do porte da amostra de cães com neoplasia oral maligna pertencentes à análise de sobrevivência

	Porte	
	n	**FR**
Pequeno	19	24,7%
Médio	30	39,0%
Grande	15	19,5%
NM	13	16,9%
Total	**77**	

Fonte: (MENDONÇA, 2005).
n = Frequência absoluta; FR = Frequência relativa; NM = Não Mencionado.

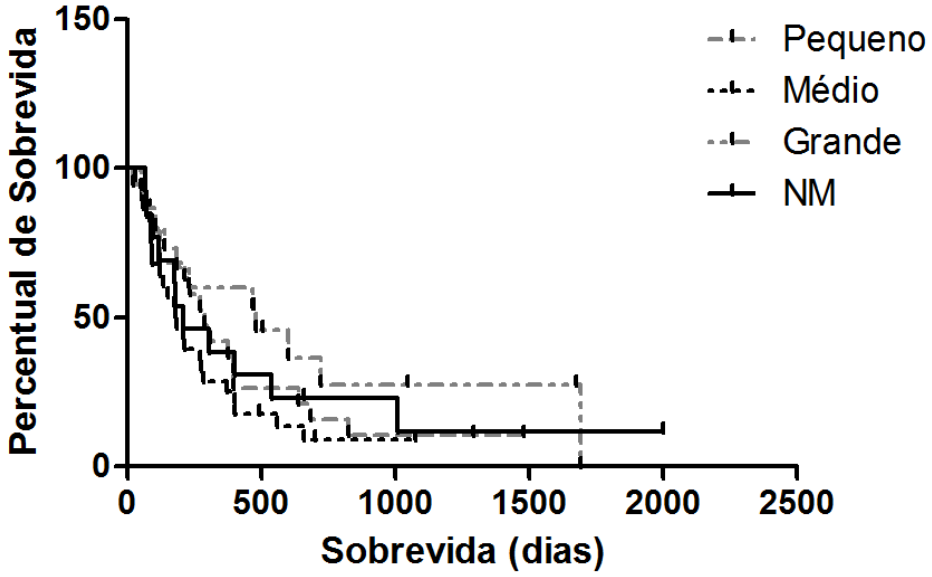
Ao observar-se as variáveis porte e sobrevivência, viu-se que os cães de pequeno porte tiveram TMS de 289 dias; os de médio porte 198 dias; os de grande porte e gigantes 479 dias e os cães, cujo porte não foi mencionado, tiveram 211 dias de TMS. Não houve diferença estatisticamente significante entre as curvas de sobrevivência (RR=conforme tabela 43; p=0,602) (Figura 15). A tabela 43 sumariza os dados referentes à sobrevida conforme o porte dos cães com neoplasia oral maligna pertencentes à análise de sobrevivência.

Tabela 43 – Tempo mediano de sobrevida dos cães com neoplasia oral maligna segundo o porte pertencentes à análise de sobrevivência

Porte	Sobrevida (dias)					
	n	Óbitos	TMS	IC (95%)		RR
Pequeno	19	17	289	214	684	1
Médio	30	25	198	136	399	0,7335
Grande/ Gigante	15	11	479	183	513	1,596
NM	13	11	211	117	388	1,019
Total	77	64	-	-	-	-

Fonte: (MENDONÇA, 2005).
n = Frequência absoluta; TMS = Tempo Mediano de Sobrevida; IC = Intervalo de Confiança; RR = Razão de Risco; NM = Não Mencionado.

Figura 15 – Curva de Kaplan-Meier para tempo mediano de sobrevida conforme estado porte dos cães com neoplasia oral maligna pertencentes à análise de sobrevivência



Fonte: (MENDONÇA, 2005).
NM = Não Mencionado

5.1.9.5 Localização Anatômica

Avaliando a localização anatômica, viu-se que 27,3% (n=21/77) das neoformações malignas dessa amostra situavam-se em maxila; 37,7% (n=29/77) em mandíbula; 14,3% (n=11/77) em lábio e os demais 20,8% (n=16/77) em outras regiões, dados sumarizados na tabela 44.

Tabela 44 – Frequência relativa e absoluta da distribuição do porte da amostra de cães com neoplasia oral maligna pertencentes à análise de sobrevivência

Localização Anatômica	n	FR
Maxila	21	27,3%
Mandíbula	29	37,7%
Lábio	11	14,3%
Língua	4	5,2%
Palato	1	1,3%
Assoalho	2	2,6%
Bochecha	2	2,6%
Mandíbula e Maxila	2	2,6%
Orofaringe	1	1,3%
Glândula salivar	0	-
NM	4	5,2%
Total	**77**	

Fonte: (MENDONÇA, 2005).
n = Frequência absoluta; FR = Frequência relativa; NM = Não Mencionado.

Ao observar-se as variáveis localização anatômica e sobrevivência, avaliou-se essa associação apenas na maxila, mandíbula e lábio, devido quantidade de indivíduos em cada grupo, viu-se que os cães com neoformações situadas na mandíbula tiveram TMS de 229 dias; em maxila 539 dias; em lábio 183 dias; nos demais locais 235 dias e, nos cães, cuja localização da neoplasia não foi mencionada, tiveram 201 dias de TMS. Não houve diferença estatisticamente significante entre as curvas de sobrevivência (RR=conforme tabela 45; p=0,1454) (Figura 16).

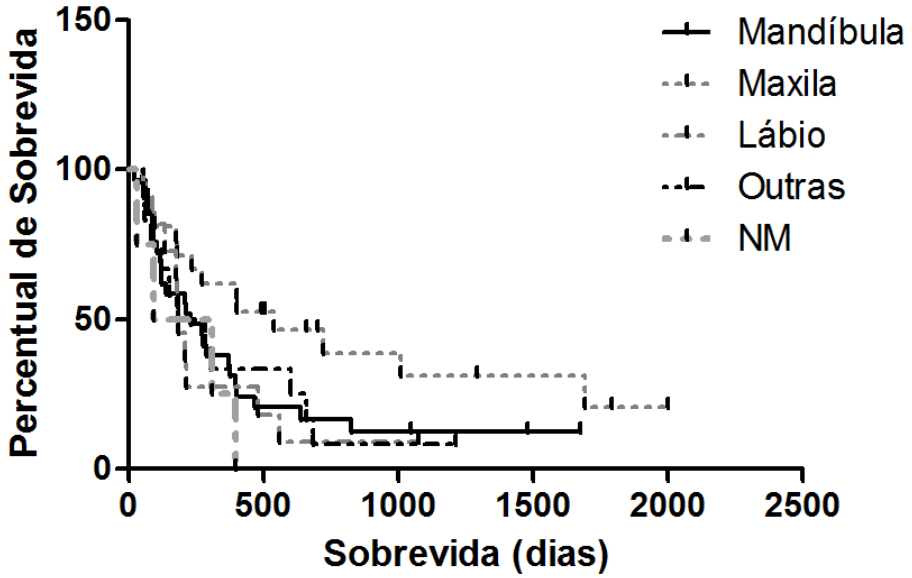
A tabela 45 sumariza os dados referentes à sobrevida conforme localização anatômica das neoplasias orais malignas dos cães pertencentes à análise de sobrevivência.

Tabela 45 – Tempo mediano de sobrevida dos cães com neoplasia oral maligna segundo o porte pertencentes à análise de sobrevivência

			Sobrevida (dias)			
Localização Anatômica	**Total**	**Óbitos**	**TMS**	**IC (95%)**		**RR**
Mandíbula	**29**	25	229	232	824	1
Maxila	**21**	14	539	620	1940	1,933
Lábio	**11**	10	183	74	339	0,8636
Outras	**12**	11	235	114	478	0,9446
NM	**4**	4	201	29	394	0,5358
Total	**77**	64				

Fonte: (MENDONÇA, 2005).
n = Frequência absoluta; TMS = Tempo Mediano de Sobrevida; IC = Intervalo de Confiança; RR = Razão de Risco; NM = Não Mencionado.

Figura 16 – Curva de Kaplan-Meier para tempo mediano de sobrevida conforme localização anatômica da neoplasia oral maligna dos cães pertencentes à análise de sobrevivência



Fonte: (MENDONÇA, 2005).
NM = Não Mencionado

5.1.9.6 Tipo Histológico

Ao avaliar a amostra quanto ao tipo histológico, viu-se que 44,2% (n=34/77) dos cães possuíam MM oral; 13% (n=10/77) CEC oral; 14,3% (n=11/77) FSA oral e os demais 28,6% possuíam outras neoplasias malignas orais.

Observou-se que que os cães com MM oral tiveram TMS de 197 dias; com CEC 340 dias; com FSA 433 dias e os cães com outras neoplasias malignas tiveram 309 dias de TMS. Não houve diferença estatisticamente significante entre as curvas de sobrevivência (RR=conforme tabela 46; p=0,0562) (Figura 17). A tabela 46 sumariza os dados referentes à sobrevida tipo histológico das neoplasias orais malignas dos cães pertencentes à análise de sobrevivência.

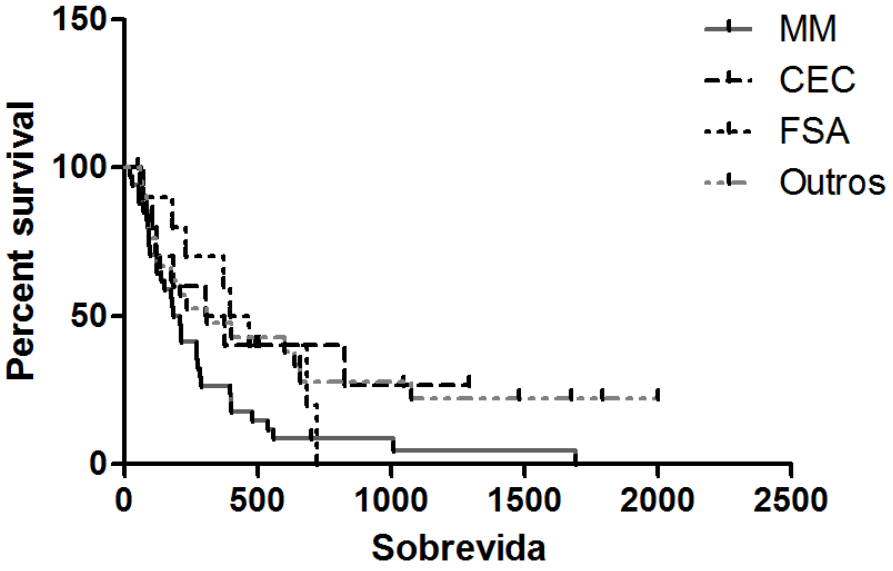
Tabela 46 – Tempo mediano de sobrevida segundo ao tipo histológico da neoplasia oral maligna dos cães pertencentes à análise de sobrevivência

Tipo Histológico			**Sobrevida (dias)**				
	n	**FR**	**Óbitos**	**TMS**	**IC (95%)**		**RR**
Melanoma	34	44,2%	33	197	27	201	1
Carcinoma Espinocelular	10	13,0%	7	340	47	347	1,838
Fibrossarcoma	11	14,3%	8	433	378	433	1,723
Outros	22	28,6%	16	309	27	367	1,921
Total	**77**		**64**				

Fonte: (MENDONÇA, 2005).

n = Frequência absoluta; TMS = Tempo Mediano de Sobrevida; IC = Intervalo de Confiança; RR = Razão de Risco.

Figura 17 – Curva de Kaplan-Meier para tempo mediano de sobrevida conforme tipo histológico da neoplasia oral maligna dos cães pertencentes à análise de sobrevivência



Fonte: (MENDONÇA, 2005).
MM = Melanoma; CEC = Carcinoma Espinocelular; FSA = Fibrossarcoma.

Ao avaliar a sobrevida até 12 meses, viu-se que 26,5% dos pacientes com melanoma estarão vivos, 50% dos pacientes com CEC; 72,7% dos cães com FSA e 45,5% dos cães com outras neoplasias malignas estarão vivos.

6 DISCUSSÃO

A incidência do câncer oral em cães é de 20,4 por 100.00 cães (DORN et al., 1968b). A cavidade oral e a faringe juntas são o quarto local mais acometido por neoformações malignas, representando cerca de 6% a 7% de todas as neoplasias que acometem os cães (STOPIGLIA et al., 1992; BRØNDEN; ERIKSEN; KRISTENSEN, 2009; LIPTAK; WITHROW, 2012). No presente estudo, não se objetivou avaliar essa medida de frequência, tratando-se de uma amostra de conveniência, cujos indivíduos são em sua totalidade acometidos por neoplasia de cavidade oral.

De acordo com as análises dos registros, o presente estudo verificou que as neoplasias malignas apresentam-se em maior frequência, correspondendo a 67% dos casos, assemelhando-se aos achados citados por Vos, Van Der Gaag (1987) e Stopiglia et al. (1992) e que citaram frequência de 62,8%, 69,1% de neoplasias malignas, respectivamente e, ainda, corrobora com a maior frequência do câncer oral maligno visto por e Guerra et al. (1989) e Ferro et al. (2004), contudo discordando de Requicha (2010), cuja maior frequência foi de neoplasias benignas 64,6% dos casos, respectivamente.

Com relação as neoplasias malignas, o MM (43,0%) foi o mais frequente, seguido pelo CEC (13,6%) e FSA (10,9%) dados que confirmam os achados por Stopiglia et al. (1992), Ferro et al. (2004), Ghirelli (2008) e Requicha (2010), contudo, discorda parcialmente de Vos, Van Der Gaag (1987) que apesar do MM ser o mais frequente das neoplasias com 27,9%, apresentou igual presença para o CEC, porém seguido pelo FSA, assim como no presente estudo; e de Todoroff e Brodey (1979) e Guerra et al. (1989) que citam maior frequência do CEC com 39,9% e 30,7% dos casos, respectivamente, seguidos pelo MM e FSA, sendo esta última a terceira neoplasia mais frequente em todos os estudos mencionados.

Observou-se entre as neoplasias benignas maior frequência do AMB (49,2%) e FOP (36,9%), assim como mencionado por Gardner (1992), Poulet, Valentine e Summers (1992) e Chamberlain e Lommer (2012), e, embora seja difícil avaliar a real frequência frente a poucos trabalhos atuais e a discordância quanto à nomenclatura, segundo mencionado por Poulet, Valentine e Summers (1992), Verstraete, Ligthelmf e Webert (1992) e revisado por Basuki, Wilson e Dennis (2013), os dados desse presente estudo corroboram com os citados por Fiani et al. (2011) que relatam valores semelhantes para o AMB (45%) e FSA odontogênico periférico (31%).

Quanto ao gênero, não houve predisposição sexual estatisticamente significativa, sendo machos e fêmeas igualmente afetados na população em geral, discordando de Cohen et al. (1974), Todoroff e Brodey (1979), Vos, Van Der Gaag (1987) e McEntee (2012) que afirmam que os machos apresentam cerca de 2,4 vezes maior chance de desenvolverem neoplasia oral que as fêmeas em geral.

Ao observar a população afetada por neoplasias benignas, esse trabalho mantém a observação de que não há estatisticamente predisposição sexual para o AMB, assim como citado por Liptak e Withrow (2012), todavia diverge de Yoshida et al. (1999), Fiani et al. (2011), Liptak e Withrow (2012) para o FOP, que alegam maior frequência de machos, sobre tudo os castrados.

Quanto à predisposição sexual para a amostra acometida por neoplasias malignas, o presente estudo não encontrou associação estatisticamente significante para ambos os sexos a nenhum tipo histológico mais frequente, dado que valida os citados por Ramos-Vara et al. (2000) e Teixeira (2011), os quais negam predileção sexual em relação ao MM oral, entretanto, discorda de Todoroff e Brodey (1979) e Vos, Van Der Gaag (1987) que afirmam que o MM é mais frequente em macho. Todoroff e Brodey (1979), Liptak e Withrow (2012) e McEntee (2012) apresentam dados em concordância a esse estudo em relação a não predileção sexual para o CEC oral, todavia Vos, Van Der Gaag (1987) contradizem as informações encontradas por afirmarem maior acometimento dos machos pelo CEC não-tonsilar e tonsilar, assim como Dennis (2013) que afirma maior acometimento das fêmeas por CEC ligual. E em contrapartida aos dados achados nesse presente estudo, Todoroff e Brodey (1979), Liptak e Withrow (2012) e McEntee (2012) afirmam que predominantemente o FSA acomete mais os machos.

Quanto ao estado reprodutivo dos animais em geral, o presente estudo avaliou a frequência de acometimento dos animais intactos reprodutivamente e castrados, e observou-se que há diferença significativa estatisticamente entre essa frequência, e que animais intactos eram significantemente mais acometidos por neoplasias malignas se comparado aos castrados, sendo, nesse caso, a castração um fator de proteção ao câncer oral maligno, sobretudo nas fêmeas. Nesse trabalho não se levou em consideração a idade à castração, por isso é possível supor que essa variável pareça ser um fator de proteção ao câncer oral às cadelas. Poucos são os dados mencionados em outros estudos epidemiológicos sobre o câncer bucal canino em relação ao estado reprodutivo dos animais, resultado interessante para futuras investigações em relação ao estrógeno e à progesterona, assim como outros hormônios, e sua possível correlação à malignidade da neoplasia oral em cães.

No que tange à predisposição etária, a média de idade de cães diagnosticados com neoplasia oral maligna foi de 11,22 anos e 9,53 anos para os diagnosticados com neoplasia oral benigna, com maior chance de acometimento por neoplasias orais malignas os cães senis e geriátricos, especialmente os últimos, com faixa etária de 6 a 10 anos e acima de 10 anos, respectivamente, legitimando os dados citados por Cohen et al. (1974), Todoroff e Brodey (1979), Vos e Van Der Gaag (1987), Stopiglia et al. (1992) Hahn et al. (1994a), White (2003), Henry e Higginbotham (2010) e Liptak e Withrow (2012) que citam a maioria dos animais atingidos pelo câncer oral com faixa etária variando de 6 a 12 anos, ou seja, neoplasias malignas afetam animais mais velhos.

A faixa etária para os cães afetados por AMB foi em sua maioria entre 6 a 10 anos (56,3%) e acima dos 10 anos (40,6%), corroborando com os dados mencionados por Liptak e Withrow (2012) e Schmidt, Kessler e Tassani-Prell (2012) que referem faixa etária de 6 a 14 anos, porém citam animais com menos de 5 anos de idade acometidos por AMB, o que não foi observado nesse estudo. Para os cães com FOP, a maior frequência dos animais ficaram na faixa dos 6 a 10 anos (41,7%), o que está em acordo ao refiro por Yoshida et al. (1999) e Liptak e Withrow (2012) que citam a faixa etária de 8 a 9 anos para o FOP. No presente trabalho, não se observou diferença estatisticamente significativa entre as idades dos diferentes tipos histológicos benignos.

No estudo em tela, não se observou diferença estatisticamente significativa entre os tipos histológicos malignos em relação à idade. A maior frequência dos animais com MM estavam na faixa etária dos geriátricos, acima de 10 anos de idade (86,3%) em concordância ao mencionado por Todoroff e Brodey (1979), Ramos-Vara et al. (2000) e Liptak e Withrow (2012) que relatam faixa etária de 10,5 a 12 anos de idade. Os cães com CEC também tiveram em sua maioria na faixa etária dos geriátricos, acima de 10 anos de idade em 80% dos casos e em 16,7% na faixa etária senil de 6 a 10 anos, concordando assim em parte com Todoroff e Brodey (1979), Liptak e Withrow (2012) e McEntee (2012) que afirmam maior frequência para os cães afetados por CEC entre 8 e 10 anos de idade. Todoroff e Brodey (1979), Liptak e Withrow (2012) e McEntee (2012) citam que o FSA acomete cães mais jovens com 25% dos casos abaixo dos 5 anos de idade com faixa etária de maior frequência entre 7,3 e 8,6 anos, dados discordantes do nosso presente estudo, no qual a faixa de idade mais frequente foi a geriátrica acima de 10 anos de idade com 62,5% dos casos.

Diversos pesquisadores já demonstraram associações entre o desenvolvimento de neoplasias orais e raças de cães específicas, incluindo *Boxer*, *Cockers Spaniels*, Pastor alemão, *Poodles*, *Boston* e o *Fox terriers*, *Dachshund*, *Collie e Bouvier*, Pequinês, *Golden*

retriever, *Weimaraner*, *Pointer* Alemão, *Chow Chow*, *Dobermann* (COHEN et al., 1974; VOS; VAN DER GAAG, 1987; GUERRA et al., 1989; STOPIGLIA et al., 1992; RICHARDS et al., 2001; REQUICHA, 2010; LIPTAK; WITHROW, 2012). O presente trabalho confirmou a predisposição, anteriormente, relatada, uma vez que verificou, entre os casos de neoplasia oral investigados, a maior frequência, com 78% dos casos, de cães com definição racial, sendo as raças mais acometidas os *Poodles* (14%), *Cockers* (13%), *Dachshund* (8%), *Boxer* (6%), Labrador *retriever* (6%) e o *Rottweiler* (4%), sendo essa última raça, embora não mencionada com frequência em estudos epidemiológicos sobre neoplasia oral, citada por Ramos-Vara et al. (2000), porém não se constatou diferença estatística entre os grupos raça definida e SRD em relação ao comportamento biológico da neoplasia, o mesmo foi notado em relação aos diferentes tipos histológicos benignos e malignos, não havendo diferença entre os grupos raça definida e SRD.

Na população de cães com neoplasia benigna, os cães SRD foram os mais frequentes para o AMB e outros tipos histológicos benignos, porém não houve associação estatisticamente significativa entre raça definida e não definida com o tipo histológico. As raças mais frequentes para o AMB foram *Dachshund* (15,6%), Labrador *retriever* (12,5%) *e Boxer* (9,4%), sendo apenas o Labrador *retriever* uma das raças citadas como mais frequente por Yoshida et al. (1999), Liptak e Withrow (2012), Schmidt, Kessler e Tassani-Prell (2012) e Amory et al. (2014) , algumas raças acometidas por AMB, por esses citadas, é o Pastor de *shetland* e o *Old English Sheepdog*, não observadas nesse presente estudo, todavia, deve-se lembrar que a predileção racial não pode ser determinada em função da frequencia geral das mesmas, esse teve trabalho teve como objetivo essa última e não deterninar a prevalência ou incidência de nenhum tipo racial. As raças mais frequentes para o FOP foram o *Boxer* (20,8%), *Poodles* (20,8%), seguida pelos cães SRD (16,7%) e o *Pit Bull* (12,5%), não há muitos trabalhos que mencionem a frequência das raças afetadas por FOP, contudo Fiani et al. (2011) em seu estudo cita a raça *Golden retriever* com maior frequência, algo que não foi observado em nosso estudo, possivelmente devido à baixa frequência geral dessa raça na população avaliada.

Em nossa casuística de cães com neoplasia maligna, não houve associação estatisticamente significativa entre raça definida ou não definida em relação a algum tipo histológico, contudo podemos citar algumas raças frequentemente acometidas; para o MM os cães SRD foram mais frequentes (22,1%), seguidos por raças como os *Poodles* (18,9%), e *Cockers* (17,9%), dados que corroboram aos citados por Vos, Van Der Gaag (1987) e Ramos-Vara et al. (2000). Ramos-Vara et al. (2000) citam o *Boxer* e o Pastor alemão como raças com

menor chance de acometimento por MM. No presente estudo, a frequência relativa das mesmas foi 3,2% e 2,1%, respectivamente, consideradas frequências baixas, contudo esse trabalho não avaliou a chance de risco para desenvolver o melanoma segundo cada raça comparativamente, devido ao pequeno espaço amostral dentro de cada categoria, não podendo assim, se valer da mesma afirmação realizada por esse autor e colaboradores. Para cães com CEC, observou-se que raças como o *Poodle* (33,3%), SRD (16,7%) e *Dachshund* (10,0%) foram os mais acometidos, dados que concordam parcialmente com os citados por Vos, Van Der Gaag (1987) e Dennis (2013) que citam a raça *Poodle* como frequentemente acometida, porém também referem o Labrador *retriever*, o *Samoyeda* e o Pastor alemão como comumentes afetados por CEC. Em nossa população de CEC, o Labrador *retriever* foi citado apenas uma única vez, e as demais raças, por esses autores citados, não foram referenciadas. Ciekot et al. (1994) e Liptak e Withrow (2012) citam o Labrador e o *Golden retrievers* como raças comumente afetadas pelo FSA e Vos, Van Der Gaag (1987) referem o *Boxer, Poodles* e o *Dachshund* como raças frequentes, o que viu-se parcialmente nesse estudo, em que cães SRD, o *Dachshund* e o Labrador *retriever* foram os mais frequentes e igualmente atingidos com 16,7% dos casos e os *Poodles* com 12,5%, não houve menção das raças *Boxer* e *Golden retriver* afetadas por FSA no presente trabalho, divergindo da literatura informada.

No que tange ao peso e porte dos animais em geral, observou-se que cães com neoplasias benignas apresentam tendência ao médio e grande porte e as malignas ao pequeno e médio porte e diferem estatísticamente, e que animais de pequeno porte tem quase 3,4 vezes mais chance de serem acometidos por neoplasia maligna, e de médio porte 1,7 vezes mais se comparados aos cães de grande porte e porte gigante juntos. Esses dados corroboram com os citados por Fiani et al. (2011) e Schmidt, Kessler e Tassani-Prell (2012) que relatam que neoplasias benignas como o AMB e o FOB são mais comuns em cães de médio e grande porte e que menos de 6% dos casos de AMB apresentam peso menor que 10kg, ou seja, pequeno porte. Nesse presente estudo, foi visto que a maioria dos cães com neoplasias orais benignas apresentam-se acima dos 10kg, como visto na literatura citada, porém os cães com AMB com pequeno porte apresentaram uma frequência maior que os 6% citados, correpondendo a 25% dos casos desse trabalho.

A maior chance de acometimento dos cães de pequeno porte por neoplasias malignas visto nesse estudo, está possivelmente relacionado a maior frequencia de MM em relação ao CEC e ao FSA da população em análise, uma vez que o MM, de acordo com o que é mencionado por Liptak e Withrow (2012) e McEntee (2012) acomete frequentemente cães de pequeno porte, e como já dito anteriormente, afeta menos raças de grande porte como o *Boxer*

e o Pastor alemão. Com relação ao CEC, o presente estudo evidenciou que a maioria dos casos (66,7%) eram de cães de pequeno porte, em desacordo com Todoroff e Brodey (1979), Liptak e Withrow (2012) e McEntee (2012) que citam que comumente o CEC afeta cães de grande porte. Em nossa casuísta referente ao FSA, a maioria dos animais está entre médio e grande porte (58,4%), o que confirma parcialmente o que é citado por Ciekot et al. (1994) e Liptak e Withrow (2012) que relacionam a maior casuística de cães de grande porte afetados por FSA.

Vários autores citam a gengiva como tecido de predileção para inúmeras neoplasias orais, as quais citamos as neoplasias odontogênicas, o MM, o CEC e o FSA (TODOROFF; BRODEY, 1979; VOS; VAN DER GAAG, 1987; GUERRA et al., 1989; STOPIGLIA et al., 1992; LIPTAK; WITHROW, 2012; MCENTEE, 2012). Contudo esses achados refletem o tecido sobre o qual se origina a lesão e não a localização topográfica da lesão na cavidade oral, o que foi o objetivo desse estudo.

As localizações anatômicas predominantes foram maxila (35,5%), mandíbula (31,2%) e lábio (11,8%) em geral, locais frequentes que são confirmados por Todoroff e Brodey (1979), Yoshida et al. (1999), Ramos-Vara et al. (2000), Fiani et al. (2011), Nemec et al. (2012), Schmidt, Kessler e Tassani-Prell (2012) e Amory et al. (2014).

Ao que tange às neoplasias benignas, o AMB foi mais frequente na maxila (59,4%), as quais 52,7% estavam na porção rostral e 26,0% na caudal, das lesões em mandíbula (34,4%), 27,3% estavam na porção rostral e 63,7 % na porção caudal. Esses achados corroboram com dados citados por Amory et al. (2014), que referem que o AMB é mais frequente em maxila rostral e mandíbula caudal e são igualmente afetados. No estudo em tela, a frequência para esses sítios se assemelham 52,7%, situam-se em maxila rostral e 63,7% em mandíbula caudal, todavia em bem maior frequência à citada por Amory et al. (2014) de 20% dos casos. Esses dados discordam de Fiani et al. (2011) e Schmidt, Kessler e Tassani-Prell (2012) que citam a mandíbula rostral com maior frequência dos casos (41%). O FOP foi comumente visto na maxila (66,7%), os quais 26,4% situavam-se na porção rostral e 21,1% na porção caudal. Das lesões em mandíbula (33,3%), 18,2% estavam na porção rostral e 27,3% na porção caudal, dados que são legitimados por Yoshida et al. (1999) e Fiani et al. (2011) que relatam que a maxila rostral são afetadas pelo FOP em 43,9% e 47%, respectivamente, frequência ainda maior que a observada nesse presente estudo, isso se deve possivelmente pelo fato de não haver diferença estatística entre a distribuição do AMB e do FOP em relação à maxila e á mandíbula vista nesse trabalho.

Com relação às neoplasias malignas, locais mais frequentemente acometidos pelo MM foram a mandíbula (40,0%), a maxila (25,3%), o lábio (14,7%) e a língua (3,2%), afetando igualmente a mandíbula, a maxila e outros locais da cavidade oral observados nesse estudo, legitimando o que foi citado por Todoroff e Brodey (1979) que relatam que o MM pode situar-se em qualquer localidade da cavidade oral e, por Ramos-Vara et al. (2000) que citam que 53% dos casos de MM residiam em mandíbula e lábio, assemelhando-se a frequência vista em nosso estudo ao avaliar apenas essas localidades. Dos locais acometidos pelo CEC, a maior frequência foi vista respectivamente na mandíbula (43,3%), a maxila (30,0%), o lábio (6,7%) e a língua (3,3%). Nesse estudo, poucos foram os casos de neoplasias malignas em orofaringe, abrangendo a região de tonsilas, citada como local de frequente acometimento pelo CEC segundo Ragland e Gorham (1967), Todoroff e Brodey (1979), Vos, Van Der Gaag (1987) e Mas et al. (2011). Os achados presentes nesse trabalho assemelham-se aos citados por Nemec et al. (2012) em relação maior frequência em mandíbula (39,3%), contudo o CEC lingual foi evidenciado com menor frequência se comparado ao estudo de Nemec et al. (2012) com 16,7% dos casos. O FSA mostrou-se mais igualmente frequente em maxila e mandíbula (41,7%), assemelhando-se aos dados citados por Todoroff e Brodey (1979) que relatam 55,1% dos locais afetados em mandíbula e 44,8% em maxila.

Poucos são os estudos que relatam o tamanho das neoplasias benignas, talvez devido as mesmas não seguirem estadiamento que considera o tamanho neoplásico um fator prognóstico. No presente estudo, neoformações benignas tiveram tamanho médio de 1,53cm e as malignas de 3,52cm, sendo o tamanho das neoplasias malignas sendo diferente estatisticamente, e significantemente maior se comparado às neoplasias benignas. O tamanho das neoplasias malignas avaliado nesse estudo, situa-se em sua maioria entre 2 a 5cm, confirmando o que foi citado por Frazier et al. (2012) com 16,9% das formações entre 2 a 4cm e 72,3% acima de 4cm, e Gardner et al. (2013) com 17,9% entre 2 e 4cm e 27,3% acima de 4cm em relação ao FSA oral. Em nosso estudo, grande parte dos CEC situam-se abaixo de 4cm em desacordo com Nemec et al. (2012) que referem 58,3% das lesões acima de 4cm. Observou-se que as lesões bucais referentes ao MM apresentavam em sua maioria acima de 2cm, discordando de Ramos-Vara et al. (2000) que relatam 51,7% das lesões melanocíticas entre 1 a 2cm. De modo geral, as neoplasias orais benignas, avaliadas no presente estudo, não diferem de tamanho, estatisticamente, entre si.

Nesse presente trabalho, observou-se que o TMS para cães com MM oral foi de 197 dias, com 26,5% dos pacientes vivos após 12 meses da terapia, não considerando se houve ou não terapia adjuvante à cirurgia, corroborando com os achados de Liptak e Withrow (2012)

que citam um TMS de 150 a 510 dias, com 21 a 35% dos pacientes vivos após 1 ano da terapia, mas contradiz o TMS citado por Brockley et al. (2013) e Boston et al. (2014) e que observaram um TMS de 495 e 335 dias para pacientes tratados apenas com cirurgia, respectivamente, e 59% dos pacientes vivos após 1 ano da terapia, bem superior ao observado nesse trabalho. Nosso trabalho apresentou TMS de 340 dias para o CEC, com 50% dos pacientes vivos após 1 ano da cirurgia, semelhante ao observado por Fulton et al. (2013) quanto ao TMS de 365 dias, contudo, nesse último estudo foi citada sobrevida de 100% dos animais após 1 ano, o dobro observado pelo presente trabalho, contradizendo também Kosovsky et al. (1991) e White (1991) que referem sobrevida de 1 ano em 84 a 91% dos pacientes após intervenção cirúrgica radical. Em relação ao TMS para o FSA, foi de 433 dias, com 72,7% dos pacientes vivos após 1 ano da cirurgia, contradizendo Liptak e Withrow (2012) que apresentaram TMS de 300 a 360 dias, com 21 a 50% dos pacientes vivos após 1 ano da intervenção cirúrgica, tempo inferior ao visto nesse presente estudo. Contudo, Frazier et al. (2012) evidenciaram um TMS de 743 dias com 87,7% dos pacientes vivos após 1 ano e 57,8% após 2 anos da intervenção cirúrgica.

Em relação às demais curvas de sobrevivência, não houve diferença estatística em relação ao gênero, estado reprodutivo, raça definida e SRD, porte, localização topográfica da neoplasia, mas sim para as diferentes faixas etárias, animais geriátricos apresentaram menor TMS com 211 dias, diferindo estatisticamente das demais faixas etárias, confirmando o achado de Boston et al. (2014) que refere a idade como um fato prognóstico negativo para o MM, tipo histológico mais frequente em nossa amostra.

7 CONCLUSÃO

O presente estudo evidenciou que a maior frequência dos casos de neoplasia da cavidade oral é de comportamento biológico maligno e, mesmo que exista uma evidência por outros trabalhos, não houve predileção sexual, nem na população em geral, tão pouco em relação a cada tipo histológico distinto, seja de caráter benigno ou maligno.

Destaca-se que houve maior chance de acometimento dos animais intactos por neoplasias malignas, evidenciando que a castração possa ser um fator de proteção ao câncer bucal maligno, sobretudo em fêmeas castradas, que apresentam um quarto da chance de serem acometidas por neoplasia maligna.

Ressalta-se que animais mais velhos com neoplasia oral apresentaram maior chance de serem afetados por neoplasias malignas em comparação às benignas, e que animais geriátricos apresentaram mais de 5 vezes a chance de apresentarem neoplasias malignas, assim como os senis apresentaram mais de 1,5 vezes a chance de serem afetados por neoplasias de caráter malignos se comparados à faixa etária filhotes somados aos adultos.

Enfatiza-se que não houve predisposição racial, porém animais de médio e grande porte tenderam a ser afetados por neoplasias benignas, ao passo que o porte pequeno é mais evidente a ser acometido pelas neoplasias malignas, cerca de quase 3,4 vezes mais.

Destaca-se ainda que neoplasia malignas foram maiores em relação as benignas, porém entre si não apresentaram diferença de tamanho.

Ressalta-se que a maxila e mandíbula foram igualmente afetadas tanto por neoplasia benigna quanto maligna.

Evidencia-se que cães com MM apresentam sobrevida global de 197 dias, ao passo que os acometidos por CEC 330 dias, por FSA 433 dias e com outras neoplasias malignas 309 dias, com 26,5% dos animais vivos após um ano da intervenção cirúrgica para os afetados por MM, 50% para CEC, 72,7% para FSA e 45,5% para outras neoplasias malignas.

Portanto, para essa amostra, cães machos, intactos, independente se com ou sem raça definida, geriátricos, com menor peso e consequente pequeno porte, tenderam a ser mais afetados por neoplasias malignas, apresentando menor sobrevida global se acometido por MM, CEC, outras neoplasias malignas e FSA respectivamente.

REFERÊNCIAS

AIKEN, A. H. Pitfalls in the staging of cancer of oral cavity cancer. **Neuroimaging clinics of North America**, v. 23, n. 1, p. 27–45, fev. 2013.

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.

ARDUINO, P.G.; CARROZZO, M.; CHIECCHIO, A.; BROCCOLETTI, R.; TIRONE, F.; BORRA, E.; BERTOLUSSO, G.; GANDOLFO, S. Clinical and histopathologic independent prognostic factors in oral squamous cell carcinoma: a retrospective study of 334 cases. **Journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 66, n. 8, p. 1570–1579, ago. 2008.

ARZI, B.; VERSTRAETE, F. J. M. Clinical staging and biopsy of maxillofacial tumors. In: ARZI, B.; VERSTRAETE, F. J. M. (Ed.). **Oral and maxillofacial surgery in dogs and cats**. First ed. Pennsylvania: Elsevier Ltd, 2012. p. 373–380.

BABA, A. I.; CÂTOI, C. TUMORS OF THE ALIMENTARY SYSTEM. In: BABA, A. I.; CÂTOI, C. (Ed.). **Comparative oncology**. Bucharest: The Publishing House of the Romanian Academy, 2007. p. 1–787.

BARTGES, J, BOY;TON, B.; VOGT, A.H.; KRAUTER, E.; LAMBRECHT, K, SVEC, R.; THOMPSON, S AAHA canine life stage guidelines. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 48, n. 1, p. 1–11, 2012.

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.

BELLOWS, J. Oral Pathology. In: BELLOWS, J. (Ed.). **Feline dentistry. Oral assessment, treatment, and preventative care**. Ames, Iowa, USA: Wiley-Blackwell, 2010. p. 138–141.

BENTUBO, H.D.L.; TOMAZ, M.A.; BONDAN, E.F.; LALLO, M. A. Expectativa de vida e causas de morte em cães na área metropolitana de São Paulo (Brasil). **Ciência Rural**, v. 37, n. 4, p. 1021–1026, ago. 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, 22 maio 2006.

BERGMAN, P. J. Canine oral melanoma. **Clinical techniques in small animal practice**, v. 22, n. 2, p. 55–60, maio 2007.

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, 1 ago. 2002.

BERTONE, E. R.; SNYDER, L. A.; MOORE, A. S. Environmental and lifestyle risk factors for oral squamous cell carcinoma in domestic cats. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 17, n. 4, p. 557–562, 2003.

BERTONE-JOHNSON, E. R.; PROCTER-GRAY, E.; GOLLENBERG, A. L.; RYAN, M. B.; BARBER, L. G. Environmental tobacco smoke and canine urinary cotinine level. **Environmental research**, v. 106, n. 3, p. 361–4, mar. 2008.

BJORLING, D. E.; CHAMBERS, J. N.; MAHAFFEY, E. A. Surgical treatment of epulides in dogs: 25 cases (1974-1984). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 190, n. 10, p. 1315–1318, 15 maio 1987.

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

BOSTOCK, D. E.; CURTIS, R. Comparison of canine oropharyngeal malignancy in various geographical locations. **The Veterinary Record**, v. 114, n. 14, p. 341–342, 7 abr. 1984.

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, 15 ago. 2014.

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, jan. 2013.

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, p. 54, jan. 2009.

BUKOWSKI, J.; WARTENBERG, D. An alternative approach for investigating the carcinogenicity of indoor air pollution: pets as sentinels of environmental cancer risk. **Environmental health perspectives**, v. 105, n. 12, p. 1312–1319, dez. 1997.

CADY, B. Lymph node metastases indicators, but not governors of survival. **Archives of Surgery**, v. 119, n. 9, p. 1067, 1 set. 1984.

CERVI, A.; HERMSDORFF, H. H. M.; RIBEIRO, R. D. C. L. Tendência da mortalidade por doenças neoplásicas em 10 capitais brasileiras, de 1980 a 2000. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 8, n. 4, p. 407–418, dez. 2005.

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, 2012. p. 403–410.

CHANDANOS, E.; LAGERGREN, J. The mystery of male dominance in oesophageal cancer and the potential protective role of oestrogen. **European Journal of Cancer**, v. 45, n. 18, p. 3149–3155, dez. 2009.

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

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 the American Veterinary Medical Association**, v. 204, n. 4, p. 610–615, 15 fev. 1994.

CLARK, G.; BERG, J.; ENGLER, S.; BRONSON, R. Extramedullary plasmacytomas in dogs: Results of surgical excision in 131 cases. **Journal of Small Animal Practice**, v. 28, p. 105–111, fev. 1992.

COHEN, D.; REIF, J.; BRODEY, R.; KEISER, H. Epidemiological analysis of the most prevalent sites and types of canine neoplasia observed in a veterinary hospital. **Cancer research**, v. 34, n. 11, p. 2859–2868, nov. 1974.

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, 15 maio 2013.

CUMMINS, D. Pets and passive smoking. **British Medical Journal (Clinical research ed.)**, v. 309, n. 6959, p. 960, 8 out. 1994.

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, jul. 2001.

DE MORA, F.; PUIGDEMONT, A.; TORRES, R. The role of mast cells in atopy: what can we learn from canine models? A thorough review of the biology of mast cells in canine and human systems. **The British Journal of Dermatology**, v. 155, n. 6, p. 1109–1123, dez. 2006.

DENNIS, M.; EHRHART, N.; DUNCAN.; C, BARNES.; A, EHRHART, E Frequency of and risk factors associated with lingual lesions in dogs: 1,196 cases (1995-2004). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 228, n. 10, p. 1533–1537, 15 maio 2006.

DENOIX, P. F. Cancer Staging using anatomical markers. **Bulletin Institute of the Natural Hygiene**, v. 5, p. 81–156, 1950.

DOBSON, J. M. Clinical staging and the TNM classification. In: DOBSON, J. M.; LASCELLES, B. D. X. (Ed.). **BSAVA: manual of canine and feline oncology**. 3rd. ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, 2011. p. 20–29.

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 of the American Veterinary Medical Association**, v. 169, n. 11, p. 1202–1206, 1 dez. 1976.

DUBIELZIG, R. R.; GOLDSCHMIDT, M. H.; BRODEY, R. S. The Nomenclature of Periodontal Epulides in Dogs. **Veterinary Pathology**, v. 16, n. 2, p. 209–214, 1 mar. 1979.

DUBIELZIG, R. R.; THRALL, D. E. Ameloblastoma and Keratinizing Ameloblastoma in Dogs. **Veterinary Pathology**, v. 19, n. 6, p. 596–607, 1 nov. 1982.

DYCE, K. M.; WENSING, C. J. G.; SACK, W. O. O Sistema Cardiovascular. In: DYCE, K. M.; WENSING, C. J. G.; SACK, W. O. **Tratado de anatomia veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Saunders - Elservier, 2010a. p. 223–267.

DYCE, K. M.; WENSING, C. J. G.; SACK, W. O. O Aparelho Digestório. In: DYCE, K. M.; WENSING, C. J. G.; SACK, W. O. (Ed.). **Tratado de Anatomia Veterinária.** 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier - Saunders, 2010b. p. 100–147.

EINSTEIN, A. **Físico teórico alemão, ganhador do prêmio Nobel de Física de 1921**, [s.d.].

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, out. 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, out. 2011.

FARESE, J. P.; WITHROW, S. J. Surgical Oncology. In: VAIL, S. J. W. D. M. (Ed). **Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**. Fifth ed. St. Louis: Elsevier - Saunders, 2012. p. 149–156.

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

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, 15 fev. 2011.

FORREST, L. J.; KRAFT, S. L. Imaging in Oncology. In: WITHROW, S. J.; D. M. VAIL (Eds). **Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**. Fifth ed. St. Louis: Elsevier - Saunders, 2012. p. 98–110.

FOSTER, B. **Dog Life Cycles**. Disponível em: <http://pets.thenest.com/dog-life-cycles-5026.html>.

FRAZIER, S. A.; JOHNS, S. M.; ORTEGA, J.; ZWINGENBERGER, A. L.; KENT, M. S.; HAMMOND, G. M.; RODRIGUEZ, C. O.; STEFFEY, M. A.; SKORUPSKI, K. A. Outcome in dogs with surgically resected oral fibrosarcoma (1997-2008). **Veterinary and comparative oncology**, v. 10, n. 1, p. 33–43, mar. 2012.

FULTON, A.J.; NEMEC, A.; MURPHY, B.G.; KASS, P.H.; VERSTRAETE, F.J. Risk factors associated with survival in dogs with nontonsillar oral squamous cell carcinoma. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 243, n. 5, p. 10–12, 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, jul. 1997.

GARDNER, D. G. An orderly approach to the study of odontogenic tumours in animals. **Journal of comparative pathology**, v. 107, n. 4, p. 427–438, nov. 1992.

GARDNER, D. G. Epulides in the dog: a review. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 25, n. 1, p. 32–37, jan. 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, jan. 1993.

GARDNER, D.G.; BAKER, D.C. Canine oral fibrosarcomas: a retrospective analysis of 65 cases (1998-2010)(†). **Veterinary and comparative oncology**, p. 1–8, 18 fev. 2013.

GERVASONI, J.E.; TANEJA, C.; CHUNG, M.A.; CADY, B.. Biologic And Clinical Significance Of Lymphadenectomy. **Surgical Clinics of North America**, v. 80, n. 6, p. 1631–1673, dez. 2000.

GHIRELLI, 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.

GLICKMAN, L.T.; SCHOFER, F.S.; MCKEE, L.J.; REIF, J.S.; GOLDSCHMIDT, M.H.. Epidemiologic study of insecticide exposures, obesity, and risk of bladder cancer in household dogs. **Journal of toxicology and environmental health**, v. 28, n. 4, p. 407–414, 19 jan. 1989.

GLICKMAN, L.T.; RAGHAVAN, M.; KNAPP, D.W.; BONNEY, P.L.; DAWSON, M.H. Herbicide exposure and the risk of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in Scottish Terriers. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 224, n. 8, p. 1290–1297, 15 abr. 2004.

GORLIN, R. J.; CHAUDHRY, A. P.; PINDBORG, J. J. Odontogenic tumors.Classification, histopathology, and clinical behavior in man and domesticated animals. **Cancer**, v. 14, n. 1, p. 73–101, jan. 1961.

GRANDJEAN, D.; VAISSAIRE, J.; VAISSARE, J. P. **Enciclopédia do Cão - Royal Canin**. Brasileira ed. Paris: Éditeur Aniwa Puplishing, 2006. p. 1–635

GREENE, F. L.; SOBIN, L. H. The staging of cancer: a retrospective and prospective appraisal. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 58, n. 3, p. 180–190, 2008.

GREENE, F. L.; SOBIN, L. H. A worldwide approach to the TNM staging system: collaborative efforts of the AJCC and UICC. **Journal of surgical oncology**, v. 99, n. 5, p. 269–72, 1 abr. 2009.

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

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 Veterinaria e Zootecnia da Universidade de Sao Paulo**, v. 26, n. 2, p. 207–212, 1989.

HAHN, K.A.; DeNICOLA, D.; RICHARDSON, R.; HAHN, E. Canine oral malignant melanoma: prognostic utility of an alternative staging system.pdf. **Journal of Small Animal Practicemall Animal Practice**, v. 35, p. 251–256, 1994a.

HEAD, K. W.; CULLEN, J.; DUBIELZIG, R.; ELSE, R. W.; MISDORP, W. Histological classification of tumors odontogenic origin of domestic animals. In: HEAD, K. W. (Ed.). **WHO Histological Classification of Tumors of The Alimentary System of Domestic Animals**. 2nd ed. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology in cooperation with the American Registry of Pathology and the World Health Organization Collaborating Center for WHO, 2003. p. 46–57.

HENRY, C. J.; HIGGINBOTHAM, M. Tumors of the head and Neck. In: HENRY, C. J.; HIGGINBOTHAM, M. (Eds.). **Cancer management in small animal practice**. Maryland Heights: Saunders Elsevier, 2010. p. 195–203.

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

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, 15 out. 2010.

INCA. **INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA) E MINISTÉRIO DA SAÚDE**. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/inca/portal/home>. Acesso em: 10 set. 2014.

IVANCIĆ, M.; LONG, F.; SEILER, G. S. Contrast harmonic ultrasonography of splenic masses and associated liver nodules in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 234, n. 1, p. 88–94, 1 jan. 2009.

JUNQUEIRA, L. C. U.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 11 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p. 1–524

KHAYAT, C.B.; COSTA, E.O.A.; GONÇALVES, M.W.; da CRUZ E CUNHA, D.M.; da CRUZ, A.S.; de ARAÚJO MELO, C.O.; BASTOS, R.P.; da CRUZ, A.D.; de MELO E SILVA, D. Assessment of DNA damage in Brazilian workers occupationally exposed to pesticides: a study from Central Brazil. **Environmental science and pollution research international**, v. 20, n. 10, p. 7334–7340, out. 2013.

KIRSHENBAUM, A. Regulation of mast cell number and function. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, v. 14, n. 3, p. 497–516, 6 jun. 2000.

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.

KUMAMOTO, H. Molecular pathology of odontogenic tumors. **Journal of oral pathology & medicine**, v. 35, n. 2, p. 65–74, fev. 2006.

KUMAMOTO, H.; OOYA, K. Expression of tumor necrosis factor alpha, TNF-related apoptosis-inducing ligand, and their associated molecules in ameloblastomas. **Journal of oral pathology & medicine**, v. 34, n. 5, p. 287–294, maio 2005.

KUNTZ, C. A.; DERNELL, W. S.; POWERS, B. E.; DEVITT, C.; STRAW, R. C.; WITHROW, S. J. Prognostic factors for surgical treatment of soft-tissue sarcomas in dogs: 75 cases (1986-1996). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 211, n. 9, p. 1147–1151, 1 nov. 1997.

LANGHAM, R. F.; KEAHEY, K. K.; MOSTOSKY, U. V.; SCHIRMER, R. G. Oral adamantinomas in the dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 146, p. 474–480, 1 mar. 1965.

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, 2012. p. 381–431.

LONDON, C. A.; THAMM, D. H. Mast cell tumors. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. (Ed). **Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology**. Fifth ed. St. Louis: Elsevier - Saunders, 2012. p. 335–355.

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, jan. 1986.

MARCONATO, L.; GELAIN, M. E.; COMAZZI, S. The dog as a possible animal model for human non-Hodgkin lymphoma: a review. **Hematological oncology**, v. 31, n. 1, p. 1–9, mar. 2013.

MARRETTA, S. M. Maxillofacial surgery. **The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 28, n. 5, p. 1285–1296, 1998.

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, jul. 2011.

MCENTEE, M. C. Veterinary radiation therapy : review and current state of the art. **Oral and maxillofacial surgery in dogs and cats**. Pennsylvania: Elsevier p. 94–109, 2006.

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, 2012. p. 387–402.

MELO, L. D. C.; SILVA, M. C. DA, BERNARDO, J. M. D. P.; MARQUES, E. B.; LEITE, I. C. G. Perfil epidemiológico de casos incidentes de câncer de boca e faringe. **Revista Gaúcha Odontologia**, v. 58, n. 3, p. 351–355, 2010.

MENDONÇA, P. P. **Perfil Epidemiológico do Câncer de Boca em Cães: Estudo Multicêntrico**. [s.l.] Universidade de São Paulo - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, 2015.

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, maio 2004.

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.

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, 1 jun. 1990.

NEMANIC, S.; LONDON, C. A.; WISNER, E. R. Comparison of Thoracic Radiographs and Single Breath-Hold Helical CT for Detection of Pulmonary Nodules in Dogs with Metastatic Neoplasia. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 20, n. 3, p. 508–515, maio 2006.

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, jan. 2012.

OLSEN, J. Passive smoking and lung cancer-among dogs. **Ugeskrift for laeger**, v. 154, n. 48, p. 3430–3431, 23 nov. 1992.

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, set. 2013.

OWEN, L. N. **TNM Classification of Tumours in Domestic Animals**. 1. ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization. Veterinary Public Health Unit. WHO Collaborating Center for Comparative Oncology, 1980. p. 1–53

PARODI, A.L.; MISDORP, W.; MIALOT, J.P.; MIALOT, M.; HART, A.A.; HURTREL M.; SALOMON, J.C. Intratumoral BCG and Corynebacterium parvum therapy of canine mammary tumours before radical mastectomy. **Cancer immunology, immunotherapy : CII**, v. 15, n. 3, p. 172–177, jan. 1983.

PAWLAK, A.; OBMIŃSKA-MRUKOWICZ, B.; RAPAK, A. The dog as a model for comparative studies of lymphoma and leukemia in humans. **Postępy higieny i medycyny doświadczalnej (Online)**, v. 67, p. 471–480, jan. 2013.

PEPPER, M. S. Lymphangiogenesis and Tumor Metastasis: Myth or Reality? **Clinical Cancer Reseach.**, v. 7, n. 3, p. 462–468, 1 mar. 2001.

PERERA, F. P. Environment and Cancer: Who Are Susceptible? **Science**, v. 278, n. 5340, p. 1068–1073, 7 nov. 1997.

PÉREZ ALENZA, D.; RUTTEMAN, G. R.; PEÑA, L.; BEYNEN, A.C.; CUESTA, P Relation between habitual diet and canine mammary tumors in a case-control study. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 12, n. 3, p. 132–139, 1998.

PÉREZ ALENZA, D.; PEÑA, L.; DEL CASTILLO, N.; NIETO, A.I. Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumours. **The Journal of small animal practice**, v. 41, n. 7, p. 287–291, jul. 2000.

PÉREZ, N.; BERRÍO, A.; JARAMILLO, J.E.; URREGO, R.; ARIAS, M.P.. Exposure to cigarette smoke causes DNA damage in oropharyngeal tissue in dogs. **Mutation research. Genetic toxicology and environmental mutagenesis**, v. 769, p. 13–19, 15 jul. 2014.

PHILIPSEN, H. P.; REICHART, P. A. Classification of odontogenic tumours. A historical review. **Journal of oral pathology & medicine**, v. 35, n. 9, p. 525–529, out. 2006.

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, 1 set. 1992.

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, 1 ago. 2004.

RAGHAVAN, M.; KNAPP, D. W.; DAWSON, M. H.; BONNEY, P. L.; GLICKMAN, L. T. Evaluation of the effect of dietary vegetable consumption on reducing risk of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in Scottish Terriers. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 227, n. 1, p. 94–100, 1 jul. 2005.

RAGLAND, W.; GORHAM, J. Tonsillar carcinoma in rural dogs. **Nature**, v. 214, n. 5091, p. 925–926, 27 maio 1967.

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, nov. 2000.

REIF, J. S.; DUNN, K.; OLGIVIE, G.; HARRIS, C. Passive smoking and canine lung cancer risk. **American journal of epidemiology**, v. 135, n. 3, p. 234–239, 1 fev. 1992.

REIF, J. S. Animal sentinels for environmental and public health. **Public health reports**, v. 126 Suppl, p. 50–57, 2011.

REIF, J. S.; BRUNS, C.; LOWER, K. S. Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses and exposure to environmental tobacco smoke in pet dogs. **American Journal of Epidemiology**, v. 147, n. 5, p. 488–492, 1998.

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.

RICHARDS, H. G.; MCNEIL, P. E.; THOMPSON, H.; REID, S. W. An epidemiological analysis of a canine-biopsies database compiled by a diagnostic histopathology service. **Preventive veterinary medicine**, v. 51, n. 1-2, p. 125–136, 20 set. 2001.

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, 2012. p. 280–292.

SALISBURY, S. Maxillectomy and mandibulectomy. In: SLATTER, D. H. (Ed.). **Textbook of small animal surgery**. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 2003. p. 561–572.

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, jan. 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, 1 jul. 2001.

SCHRAMM, J. M. D. A.; OLIVEIRA, A. F.; DE LEITE, I. D. C.; VALENTE, J. G.; GADELHA, Â. M. J.; PORTELA, M. C.; CAMPOS, M. R. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 9, n. 4, p. 897–908, 2004.

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, mar. 1998.

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, 2001. p. 1–70.

SILVA, C. M. G.; CANGUSSU, M. C. T.; MENDES, C. M. C.; ARAÚJO, R. P. C.D. E . Perfil epidemiológico dos pacientes com câncer de boca e orofaringe atendidos no Hospital Aristides Maltez no período entre 2000 e 2006. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 12, p. 411–418, 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.

SLEEMAN, J. P. The lymph node as a bridgehead in the metastatic dissemination of tumors. **Recent results in cancer research. Fortschritte der Krebsforschung. Progrès dans les recherches sur le cancer**, v. 157, p. 55–81, jan. 2000.

SMITH, S. H.; GOLDSCHMIDT, M. H.; MCMANUS, P. M. A Comparative Review of Melanocytic Neoplasms. **Veterinary Pathology**, v. 39, n. 6, p. 651–678, 1 nov. 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.

SNYDER, L. A.; BERTONE, E. R.; JAKOWSKI, R. M.; DOONER, M. S.; JENNINGS-RITCHIE, J.; MOORE, A. S. p53 expression and environmental tobacco smoke exposure in feline oral squamous cell carcinoma. **Veterinary Pathology**, v. 41, n. 3, p. 209–214, 1 maio 2004.

SOBIN, L. H.; GOSPODAROWICZ, M. K.; WITTEKIND, C. **TNM Classification of Malignant Tumours**. 7th. ed. [s.l.] Wiley-Blackwell, 2009. p. 3–336

SOBRAL, R. Citologia e estadimaento clíncio da neoplasias. In: GRANDI, F.; BESERRA, H. E. O.; COSTA, L. D. (Ed.). **Citologia veterinária diagnóstica**. 1 ed. São Paulo: MedVet, 2014. p. 159–164.

SONNENSCHEIN, E.G.; GLICKMAN, L.T.; GOLDSCHMIDT, M.H.; MCKEE, L.J. Body conformation, diet, and risk of breast cancer in pet dogs: a case-control study. **American journal of epidemiology**, v. 133, n. 7, p. 694–703, 1 abr. 1991.

SOUZA, T.M.; FIGHERA, R.A.; SCHMIDT, C.; RÉQUIA, A. H.; BRUM, J. S.; MARTINS, T. B.; BARROS, C. S. L Prevalência das dermatopatias não-tumorais em cães do município de Santa Maria, Rio Grande do Sul (2005-2008). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 29, n. 2, p. 157–162, fev. 2009.

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.

TAKASHIMA-UEBELHOER, B. B.; BARBER, L. G.; ZAGARINS, S. E.; PROCTER-GRAY, E.; GOLLENBERG, A. L.; MOORE, A. S.; BERTONE-JOHNSON, E. R. Household chemical exposures and the risk of canine malignant lymphoma, a model for human non-Hodgkin’s lymphoma. **Environmental research**, v. 112, p. 171–176, jan. 2012.

TANEJA, C.; CADY, B. Decreasing role of lymphatic system surgery in surgical oncology. **Journal of surgical oncology**, v. 89, n. 2, p. 61–66, 1 fev. 2005.

TEIFKE, J. P.; LÖHR, C. V.; SHIRASAWA, H. Detection of canine oral papillomavirus-DNA in canine oral squamous cell carcinomas and p53 overexpressing skin papillomas of the dog using the polymerase chain reaction and non-radioactive in situ hybridization. **Veterinary Microbiology**, v. 60, n. 2-4, p. 119–130, 28 fev. 1998.

TEIXEIRA, T. F. **Melanomas cavidade melânicos bucal de e amelânicos cães : da aspectos epidemiológicos , morfológicos e moleculares**. 2011. 140f. Tese (Doutorado em Patologia) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, 2011.

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, 15 mar. 1997.

THOMA, K. H. The pathogenesis of the odontogenic tumors. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology**, v. 4, n. 10, p. 1262–1280, out. 1951.

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.

TRAPP, S. M.; IACUZIO, A. I.; JUNIOR, F. A. B.; KEMPER, B.; SILVA, L. C. DA, OKANO, W.; TANAKA, N. M.; GRECCO, F. C. D. A. R.; FILHO, L. F. C. D. C.; STERZA, F. D. A. M. Causas de óbito e razões para eutanásia em uma população hospitalar de cães e gatos. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 47, n. 5, p. 395-402, 2010.

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, 2012. p. 665–678.

VERSTRAETE, F. J. M. Oral pathology. In: SLATTER, D. H. (Ed.). **Textbook of small animal surgery**. 3rd. ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2003. p. 2638–2651.

VERSTRAETE, F. J. M. Mandibulectomy and maxillectomy. **The Veterinary clinics of North America. Small animal practice**, v. 35, n. 4, p. 1009–39, viii, jul. 2005.

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.

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, jun. 1987.

WALSH, K. M.; DENHOLM, L. J.; COOPER, B. J. Epithelial odontogenic tumours in domestic animals. **Journal of comparative pathology**, v. 97, n. 5, p. 503–521, set. 1987.

WANG, Q-M.; YUAN, L.; QI, Y-J.; MA, Z-Y.; WANG, L-D. Estrogen analogues: promising target for prevention and treatment of esophageal squamous cell carcinoma in high risk areas. **Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research**, v. 16, n. 7, p. HY19–22, jul. 2010.

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, fev. 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, 2003. p. 161–167.

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, out. 1985.

WIGGS, R. B.; LOBPRISE, H. B. Oral surgery. In: WIGGS, R. B.; LOBPRISE, H. B. (Ed.). **Veterinary Dentistry: Principles and Practice**. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. p. 232–258.

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 the American Veterinary Medical Association**, v. 222, n. 9, p. 1234–1236, 1 maio 2003.

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

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, 12 abr. 1999.

YUASA, Y.; KRAEGEL, S.A.; VERSTRAETE, F.J.; WINTHROP, M.; GRIFFEY, S.M.; MADEWELL, B.R. Amelogenin expression in canine oral tissues and lesions. **Journal of Comparative Pathology**, v. 119, n. 1, p. 15–25, jul. 1998.

ZINSSTAG, J.; SCHELLING, E; WALTNER-TOEWS, D; TANNERA, M.From “one medicine” to “one health” and systemic approaches to health and well-being. **Preventive veterinary medicine**, v. 101, n. 3-4, p. 148–56, 1 set. 2011.

ANEXOS

ANEXO A - Estadiamento clínico TNM de neoplasias em cavidade oral

T	***Tumor Primário***
T_{is}	**Carcinoma pré-invasivo (Carcinoma *in situ*)**
T_0	**Não há evidência tumoral**
T_1	**Tumor < 2 cm de diâmetro**
	T_{1a} – Sem invasão óssea
	T_{1b} – Com invasão óssea
T_2	**Tumor 2 – 4 cm de diâmetro**
	T_{2a} – Sem invasão óssea
	T_{2b} – Com invasão óssea
T_3	**Tumor > 4 cm de diâmetro**
	T_{3a} – Sem invasão óssea
	T_{3b} – Com invasão óssea
N	***Linfonodo regional (LNR): mandibular, parotídeo e cervical superficial***
N_0	**Não há evidência de envolvimento de LNR**
N_1	**Linfonodo ipsilateral móvel**
	N_{1a} – Sem evidência de metástase em linfonodos (histopatológico [-])
	N_{1b} – Evidência de metástase em linfonodos (histopatológico [+])
N_2	**Linfonodo contralateral móvel ou bilateral**
	N_{2a} – Sem evidência de metástase em linfonodos (histopatológico [-])
	N_{2b} – Evidência de metástase em linfonodos (histopatológico [+])
N_3	**Linfonodo fixo**
M	***Metástase distante***
M_0	Sem evidência de metástase distante
M_1	Presença de metástase distante, incluindo linfonodos distantes.

Fonte: (OWEN, 1980)

ANEXO B - Estadiamento clínico TNM de neoplasias labiais

T	***Tumor Primário***
$\mathbf{T_{is}}$	Carcinoma pré-invasivo (Carcinoma *in situ*)
$\mathbf{T_0}$	Não há evidência tumoral
$\mathbf{T_1}$	Tumor < 2cm de diâmetro, superficial ou exofítico
$\mathbf{T_2}$	Tumor < 2cm de diâmetro, com mínima invasão em profundidade
$\mathbf{T_3}$	Tumor > 2cm de diâmetro com invasão profunda, independentemente do tamanho da invasão
$\mathbf{T_4}$	Tumor com invasão óssea
N	***Linfonodo regional (LNR): mandibular, parotídeo e cervical superficial***
$\mathbf{N_0}$	**Não há evidência de envolvimento de LNR**
$\mathbf{N_1}$	**Linfonodo ipsilateral móvel**
	$\mathbf{N_{1a}}$ – Sem evidência de metástase em linfonodos (histopatológico [-])
	$\mathbf{N_{1b}}$ – Evidência de metástase em linfonodos (histopatológico [+])
$\mathbf{N_2}$	**Linfonodo contralateral móvel ou bilateral**
	$\mathbf{N_{2a}}$ – Sem evidência de metástase em linfonodos (histopatológico [-])
	$\mathbf{N_{2b}}$ – Evidência de metástase em linfonodos (histopatológico [+])
$\mathbf{N_3}$	**Linfonodo fixo**
M	***Metástase distante***
$\mathbf{M_0}$	Sem evidência de metástase distante
$\mathbf{M_1}$	Presença de metástase distante, incluindo linfonodos distantes.

Fonte: (OWEN, 1980)

ANEXO C - Estadiamento clínico TNM de neoplasias em orofaringe

T	***Tumor Primário***
T_{is}	**Carcinoma pré-invasivo (Carcinoma *in situ*)**
T_0	**Não há evidência tumoral**
T_1	**Tumor superficial ou exofítico**
	T_{1a} – Sem sinais sistêmicos
	T_{1b} – Com sinais sistêmicos
T_2	**Tumor com invasão somente de tonsila**
	T_{2a} – Sem sinais sistêmicos
	T_{2b} – Com sinais sistêmicos
T_3	**Tumor com invasão de tecidos adjacentes**
	T_{3a} – Sem sinais sistêmicos
	T_{3b} – Com sinais sistêmicos
N	***Linfonodo regional (LNR): mandibular, parotídeo e cervical superficial***
N_0	**Não há evidência de envolvimento de LNR**
N_1	**Linfonodo ipsilateral móvel**
	N_{1a} – Sem evidência de metástase em linfonodos (histopatológico [-])
	N_{1b} – Evidência de metástase em linfonodos (histopatológico [+])
N_2	**Linfonodo contralateral móvel ou bilateral**
	N_{2a} – Sem evidência de metástase em linfonodos (histopatológico [-])
	N_{2b} – Evidência de metástase em linfonodos (histopatológico [+])
N_3	**Linfonodo fixo**
M	***Metástase distante***
M_0	Sem evidência de metástase distante
M_1	Presença de metástase distante, incluindo linfonodos distantes.

Fonte: (OWEN, 1980)

ANEXO D – Agrupamento por Estágios

Estágio	*Tumor (T)*	*Nodes (N)*	*Metastasis (M)*
I	**T1**	**N0, N1a, N2a**	**M0**
II	**T2**	**N0, N1a, N2a**	**M0**
III	**T3**	**N0, N1a, N2a**	**M0**
	Qualquer T	**N1b**	**M0**
IV	**Qualquer T**	**N2b, N3**	**M0**
	Qualquer T	**Qualquer N**	**M1**

Fonte: (OWEN, 1980)