

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA

**CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS ORAL EM FILHOTE CANINO:
RELATO DE CASO**

Renata Schons Ribeiro

PORTO ALEGRE

2019/1

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE VETERINÁRIA

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS ORAL EM FILHOTE CANINO:

RELATO DE CASO

Autor: Renata Schons Ribeiro

Monografia apresentada à Faculdade de Veterinária como requisito parcial para a obtenção da graduação em medicina veterinária

Orientador: Prof. Carlos Afonso de Castro Beck

PORTO ALEGRE

2019/1

RESUMO

O carcinoma de células escamosas oral é uma neoplasia maligna de células epiteliais, sendo a segunda neoplasia de cavidade oral mais frequente em cães, acometendo principalmente cães de meia idade e idosos. O objetivo deste trabalho foi relatar um caso incomum de carcinoma de células escamosas oral em um cão de cinco meses de idade, atendido no Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (HCV-UFRGS), onde foi realizado diagnóstico inicial, procedimento cirúrgico de maxilectomia para remoção do tumor com margem de segurança e tratamento quimioterápico adjuvante com metotrexato em associação com piroxicam. O paciente apresentou recidiva no mesmo local cerca de sete meses depois, sendo submetido a novo tratamento cirúrgico e quimioterápico. Por oito meses o cão apresentou remissão tumoral, retornando para atendimento veterinário em razão de um aumento de volume abaixo do olho esquerdo e presença de secreção nasal do mesmo lado, a partir da qual foi realizado exame citológico, sugerindo nova recidiva do carcinoma. Após o último diagnóstico, optou-se por tratamento conservador com piroxicam, que permitiu a manutenção da qualidade de vida do paciente. Cerca de dois anos depois do diagnóstico da segunda recidiva tumoral, houve agravamento do caso, com desenvolvimento de alterações como anemia e insuficiência renal, levando os tutores a decidirem por sua eutanásia. Sabe-se que há diversas opções de tratamento disponíveis para esse tipo de neoplasia, sendo que a combinação de ressecção cirúrgica com radioterapia parece ser a terapêutica que oferece melhor prognóstico. Entretanto, o paciente em questão apresentou uma boa resposta ao tratamento utilizado, tendo sobrevida bastante superior à média relatada em literatura.

Palavras-chave: Carcinoma de células escamosas. Cavidade oral. Canino jovem. Maxilectomia

ABSTRACT

The oral squamous cell carcinoma is a malignant neoplasm of epithelial cells, being the second most frequent oral cavity neoplasia in dogs, affecting mainly middle aged to senior dogs. The objective of this study was to report an uncommon case of oral squamous cell carcinoma in a dog aging five months old, attended at the Veterinary Hospital of the Federal University of Rio Grande do Sul (HCV-UFRGS), where was performed the initial diagnosis, maxillectomy surgical procedure for removal of the tumor with safety margin and adjuvant chemotherapeutic treatment with methotrexate in association with piroxicam. The patient presented recurrence on the same spot around seven months later, being submitted to a new surgical and chemotherapeutic treatment. For eight months the dog presented tumor remission, returning to veterinary care due to an increase of volume under the left eye and presence of nasal discharge on the same side, from which a cytological examination was performed, suggesting a new recurrence of the carcinoma. After the last diagnosis, conservative treatment with piroxicam was chosen, which allowed the maintenance of the patient life quality. About two years after the diagnosis of the second tumor recurrence, the case worsened, with changes such as anemia and renal failure, leading tutors to decide on his euthanasia. It is known that there are several available treatment options for this kind of neoplasia, and the combination of surgical resection with radiotherapy seems to be the therapy that offers a better prognosis. However, the patient in question showed a good response to the treatment used, with survival time above the average reported in the literature.

Keywords: Squamous cell carcinoma. Oral cavity. Young dog. Maxillectomy

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E UNIDADES

ALT	Alanina aminotransferase
BID	<i>Bis in die</i>
CCE	Carcinoma de células escamosas
cm	Centímetro
HE	Hematoxilina e eosina
kg	Quilograma
m ²	Metro quadrado
mg	Miligrama
SID	<i>Semel in die</i>

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- FIGURA 1** – Maxilectomia parcial para remoção de carcinoma espinocelular oral em cão de seis meses de idade..... 9
- FIGURA 2** – Reintervenção cirúrgica em maxila de canino de um ano de idade que apresentou recidiva tumoral na região da cicatriz cirúrgica..... 10
- FIGURA 3** – Carcinoma de células escamosas pouco diferenciado em um canino jovem. Proliferação neoplásica de células epiteliais pouco diferenciadas com área de diferenciação escamosa (asterisco), infiltrativa em submucosa oral. HE, objetiva 40x..... 11

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	7
2	RELATO DE CASO.....	8
3	DISCUSSÃO.....	13
4	CONCLUSÃO.....	19
	REFERÊNCIAS.....	20

1 INTRODUÇÃO

As neoplasias são hoje a principal causa de morte ou eutanásia em cães e gatos, sendo que os de origem na cavidade oral ocupam a quarta posição no ranking de prevalência de tumores, atrás apenas de tumores mamários, em órgãos genitais e na pele (DIAS *et al*, 2013), correspondendo a cerca de 5% do total de neoplasias em cães (MUNDAY; LÖHR; KIUPEL, 2017). Caninos são mais comumente afetados por neoplasias em orofaringe do que gatos; machos também parecem ser mais suscetíveis do que fêmeas (LIPTAK; WITHROW, 2012). As tumorações orais malignas mais comuns na espécie canina são, em ordem de prevalência, o melanoma, o carcinoma de células escamosas e o fibrossarcoma. Já em se tratando de neoformações benignas, a epúlide e a papilomatose correspondem à maior parte dos casos (FERRO *et al*, 2004).

O Carcinoma de células escamosas é uma neoplasia que tem origem nas células epiteliais da pele ou de mucosas, como a da cavidade oral (ROSOLEM; MOROZ; RODIGHIERI, 2012). Os locais mais comumente afetados pelo CCE oral são as gengivas que recobrem a maxila ou a mandíbula, sendo também afetadas, com menor incidência, estruturas como os lábios, palato e faringe, podendo estar se manifestando também na língua e nas tonsilas dos pacientes (MUNDAY; LÖHR; KIUPEL, 2017).

Cães de meia idade a idosos são mais comumente afetados, sendo também mais prevalente em animais de grande porte (MUNDAY; LÖHR; KIUPEL, 2017). O diagnóstico definitivo de carcinoma de células escamosas é dado a partir de exame citológico ou histopatológico do tecido afetado (DIAS *et al*, 2013). As principais modalidades de tratamento oncológico recomendadas são a cirurgia, a quimioterapia e a radioterapia, sendo que estas podem ser utilizadas sozinhas ou em associação (MORRIS; DOBSON, 2007). O prognóstico varia de acordo com o estágio evolutivo do tumor e com o tratamento adequado, todavia, geralmente é favorável, principalmente para tumores de localização mais rostral (LIPTAK; WITHROW, 2012).

O presente estudo tem como objetivo relatar um caso de carcinoma de células escamosas em região de maxila em um filhote canino.

2 RELATO DE CASO

Foi atendido, no Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (HCV – UFRGS), um canino macho que teve a idade estimada em, aproximadamente, cinco meses, a partir da dentição, sem raça definida e com massa corporal 7,9 kg, que apresentava um aumento de volume do lado esquerdo da boca. Foi relatado pela tutora que o animal teria sido resgatado da rua no dia anterior ao atendimento veterinário, que teria se alimentado normalmente e não apresentado sinais de dor. Durante o exame clínico, foi evidenciada presença de uma massa de consistência firme em maxilar esquerdo e também aumento dos linfonodos submandibulares.

Foi solicitada a realização de alguns exames: radiografia da face, biópsia incisional do nódulo, hemograma, ALT e creatinina séricos. O exame radiográfico não foi compatível com tumor ósseo. O fragmento enviado para biópsia, coletado de uma porção do nódulo, foi sugestivo de papiloma invertido, apesar de a amostra enviada ter sido considerado de tamanho reduzido.

O primeiro exame hematológico, realizado no dia do primeiro atendimento, apresentou uma leve anemia normocítica normocrômica. Quase um mês depois, foram realizados novos exames de sangue pré-operatórios para a cirurgia à qual o animal seria submetido, mostrando uma melhora no quadro anêmico, com o hematócrito dentro dos valores de referência, entretanto, o leucograma, que no primeiro exame apresentava-se dentro dos valores considerados normais para a espécie, indicou leve eosinofilia e monocitose.

Mesmo com a histopatologia sendo indicativa de papiloma, uma neoplasia benigna, optou-se pela remoção cirúrgica da massa, principalmente pelo fato desta estar ulcerada e com conteúdo sanguíneo purulento, como foi percebido ao se obter amostra para o exame. O procedimento realizado foi a maxilectomia parcial do lado esquerdo, sendo realizada em torno de um mês após a constatação do tumor.

Como medicação pré-anestésica, administrou-se uma associação de meperidina (5 mg.kg⁻¹) midazolam (0,2 mg.kg⁻¹) e acepromazina (0,04 mg.kg⁻¹) por via intramuscular, seguido de indução anestésica com propofol (4 mg.kg⁻¹) por via intravenosa. Após intubação orotraqueal, a manutenção anestésica deu-se por isoflurano em dose ao efeito. Foi realizada antisepsia com clorexidina 0,12% com prévia tricotomia ampla da região. A área da maxila seccionada foi desde o segundo pré-molar até o 1º molar (Figura 1), sendo utilizado um formão para remoção do fragmento. Foi possível verificar que a massa se estendia até a cavidade nasal e osso zigomático, possuía consistência friável e áreas de necrose. Todo tecido

alterado foi removido, com posterior curetagem do leito da lesão, lavagem abundante com solução fisiológica e posterior reconstrução da cavidade oral através de flape de mucosa, utilizando-se fio poliglactina 910 (Vicryl®) 2-0 em padrão isolado simples para sutura. O fragmento removido foi enviado para biópsia e o animal permaneceu internado para controle do pós-operatório.

Figura 1 – Maxilectomia parcial para remoção de carcinoma espinocelular oral em cão de seis meses de idade



Fonte: Fotografia do acervo pessoal da M.V. Simone Bianchi (2012)
 (A) Presença do tumor em maxila, prévio à ressecção cirúrgica. (B) Aparência da maxila após procedimento de maxilectomia.

No período pós-operatório, foi administrado enrofloxacina ($5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) SID e metronidazol ($20 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) BID, ambos durante sete dias e foi recomendada a limpeza da ferida cirúrgica com solução fisiológica. O paciente teve alta clínica três dias após o procedimento e, sete dias após a alta, retornou para reavaliação, apresentando cicatrização satisfatória do flape. Apresentava também normofagia e ausência de quaisquer alterações próximas ao local da cirurgia.

O fragmento removido durante a cirurgia foi enviado para análise histopatológica e teve como resultado a seguinte descrição: “Proliferação neoplásica maligna de células epiteliais infiltrativa e pouco delimitada. [...] Há infiltrado neutrofílico, macrofágico multifocal moderado, além de áreas multifocais de necrose caseosa intratumorais e superficiais.”, apresentando diagnóstico compatível com carcinoma de células escamosas. A partir deste resultado, optou-se por iniciar terapia com o quimioterápico metotrexato ($15 \text{ mg}/\text{m}^2$), que foi realizada em duas sessões, com intervalo de quinze dias entre elas. Na ocasião da quimioterapia o animal começou a apresentar comportamento agressivo, por isso optou-se pela administração intramuscular do fármaco.

Além da quimioterapia, foi associado o tratamento com piroxicam ($0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$) SID por via oral. Durante o período de tratamento clínico, o paciente manteve-se estável, ativo, sem alterações cardiopulmonares, em linfonodos ou na região operada. Normúria, normodipsia e normofagia foram relatados pela tutora.

Cerca de sete meses depois, retornou para atendimento no HCV-UFRGS apresentando lesão ulcerativa na porção cranial do flape (figura 2), com aspecto similar à neoplasia removida anteriormente, sendo, portanto, indicada nova intervenção cirúrgica. Para a segunda operação foi utilizado Zoletil[®] ($2,5 \text{ mg.kg}^{-1}$), por via intramuscular, como único fármaco pré-anestésico. Para indução anestésica foi administrado propofol (4 mg.kg^{-1}) por via intravenosa e a manutenção foi feita com isoflurano em dose ao efeito. Desta vez, a área removida na maxilectomia foi maior que a da primeira cirurgia, abrangendo desde o canino até a altura do último molar do lado esquerdo, sendo removida também toda a cicatriz remanescente do procedimento anterior. Além do maxilar, havia presença de tecido friável ocupando a cavidade do seio nasal, envolvendo os endoturbinados, o qual foi retirado com cureta. Foi novamente feito um flape de mucosa oral, com sutura isolada simples e fio poliglactina 910 (Vicryl[®]) 2-0.

Figura 2 – Reintervenção cirúrgica em maxila de canino de um ano de idade que apresentou recidiva tumoral na região da cicatriz cirúrgica

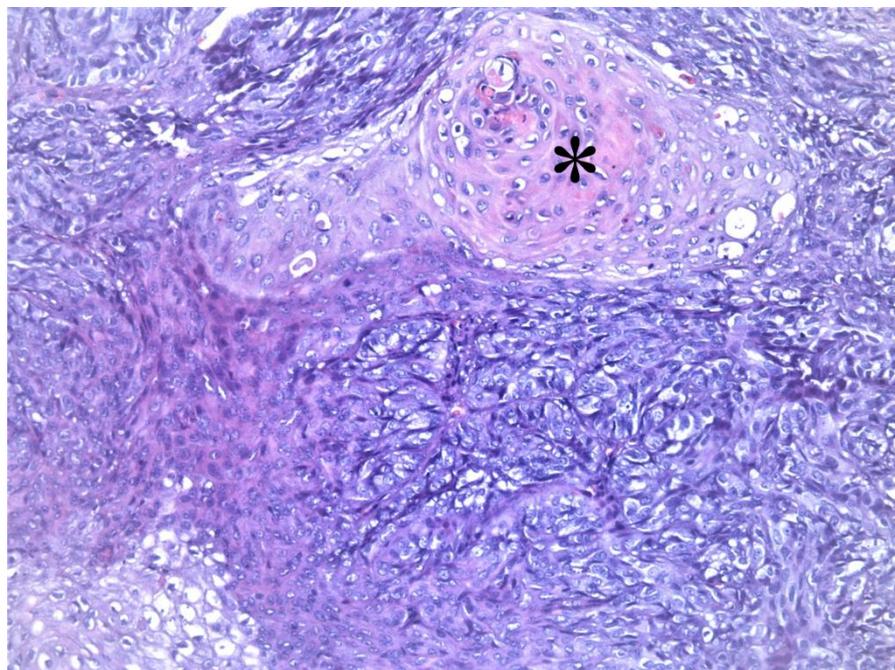


Fonte: Fotografia do acervo pessoal da M.V. Simone Bianchi (2013)

O animal apresentou ótima recuperação pós-operatória e foi, novamente, preconizada a terapia quimioterápica com metotrexato (15 mg/m^2) por via intramuscular, sendo realizadas

três sessões com intervalo de quinze dias entre elas, novamente em associação com piroxicam ($0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$) SID por via oral. Os fragmentos de maxila removidos durante a cirurgia foram enviados para exame histopatológico, evidenciando a recidiva do tumor, a partir do diagnóstico de carcinoma de células escamosas pouco diferenciado (figura 3).

Figura 3 – Carcinoma de células escamosas pouco diferenciado em um canino jovem. Proliferação neoplásica de células epiteliais pouco diferenciadas com área de diferenciação escamosa (asterisco), infiltrativa em submucosa oral. HE, objetiva 40x.



Fonte: Fotografia do acervo do SPV-UFRGS (2013).

O paciente teve remissão tumoral pelo período de oito meses após a segunda cirurgia, porém retornou para novo atendimento no HCV-UFRGS após os tutores notarem um aumento de volume abaixo do olho esquerdo do animal. Durante o exame clínico, percebeu-se a presença de secreção nasal deste mesmo lado. Na cicatriz da maxila, de onde foram removidas as duas tumorações anteriores, não havia alterações ou sinal de recidiva. Foi realizada coleta de material com um swab nasal, que foi enviado para exame citológico, que teve resultado sugestivo de carcinoma, indicando uma provável recidiva da neoplasia.

Considerando-se o histórico do animal e diante das possibilidades que poderiam ser adotadas, foi decidido, junto com a tutora do animal, fazer um tratamento conservador, com o uso contínuo de piroxicam ($0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$) SID por via oral, ao invés de optar pela cirurgia, uma vez que tratava-se de uma neoplasia bastante agressiva, já tendo sido retirada significativa

porção de tecido nas duas cirurgias anteriores e que, provavelmente, retornaria novamente, mesmo com uma terceira intervenção cirúrgica. Segundo relato da tutora, o paciente se manteve estável, descontinuando o tratamento com piroxicam mais de um ano após a última consulta. Alguns meses após o fim do tratamento começou a apresentar episódios de epistaxe e, pouco mais de dois anos após o diagnóstico da segunda recidiva, os tutores optaram pela eutanásia do animal, cuja evolução do tumor já cursava também com outras alterações, como anemia grave e insuficiência renal.

3 DISCUSSÃO

Através de exame histopatológico, o paciente foi diagnosticado com carcinoma de células escamosas em região de maxilar esquerdo, sendo esta uma neoplasia maligna, não odontogênica que, comumente, afeta a gengiva de cães, podendo infiltrar na submucosa, tecido muscular e ósseo (REQUICHA *et al.*, 2015). Tem potencial ainda de se estender até a cavidade nasal e região periorbitária, cursando com aumento de volume e assimetria facial (DAMASCENO; ARAÚJO, 2004), descrição compatível com o que foi apresentado pelo paciente em questão. Além do aumento de volume na boca, que, geralmente, é o principal sinal relatado em animais com uma neoplasia oral (PIPI; GOMES, 2016), outros sinais podem estar associados, como halitose, sialorreia, hemorragia, perdas ou deslocamentos dentários, disfagia, anorexia, emagrecimento e linfadenopatia regional (MUNDAY; LÖHR; KIUPEL, 2017), entretanto, além da presença do tumor na gengiva, o paciente apresentou aumento de volume dos linfonodos submandibulares num primeiro momento, vindo a apresentar outros sintomas, como secreção nasal, quando o quadro já estava mais avançado.

A realização de radiografia de crânio é recomendada para melhor visualização da extensão do tumor, bem como a presença de alterações como mineralização de tecidos moles e reabsorção óssea (DAMASCENO; ARAÚJO, 2004), Contudo, ressalta-se que a lise óssea só é visualizável em radiografia quando houver 40% ou mais de reabsorção (LIPTAK; WITHROW, 2013), fato observado no presente caso, onde não foram constatadas alterações ósseas na radiografia, entretanto estas foram observadas durante o procedimento cirúrgico. Técnicas de diagnóstico por imagem mais avançadas como tomografia computadorizada e ressonância magnética poderiam oferecer informações mais detalhadas (DAMASCENO; ARAÚJO, 2004), todavia o acesso a elas é bem mais difícil e oneroso se comparado ao exame radiográfico convencional. É indicada ainda realização de exames laboratoriais como hemograma e bioquímicos básicos para avaliação do estado geral do paciente (DIAS *et al.*, 2013).

O paciente não apresentou sinais de metástases durante o período de acompanhamento veterinário, contudo, não foi feita uma busca mais detalhada, uma vez que o aparecimento destas, tanto próximas, como distantes da neoformação primária, não é relatado com grande frequência em cães com CCE oral (RANCILIO; FULKERSON, 2018). Entretanto, apesar de pouco frequente, é recomendada a realização de exames citológico ou histopatológico de linfonodos regionais, estando estes aumentados ou não, e ressalta-se que linfonodos

aumentados não necessariamente indicam metástase, uma vez que eles são bastante reativos a diversas alterações que o paciente possa estar apresentando (LEIBMAN; LARSON; OGILVIE, 2005). Seria importante ainda avaliação com exame ultrassonográfico abdominal e exame radiológico do tórax para descartar possíveis metástases distantes (PIPI; GOMES, 2016), os quais não foram realizados no presente caso.

Neoplasias de cavidade oral podem acometer animais de qualquer faixa etária (PIPI; GOMES, 2016). Munday, Löhr e Kiupel (2017) relata que a média de idade dos animais que desenvolvem CCE oral é de cerca de nove anos, havendo referência de um caso em canino de um ano e dois meses apresentando a patologia, todavia nenhum relato de caso de carcinoma de células escamosas oral foi encontrado, na literatura consultada, sendo descrito em um cão com idade inferior a um ano de idade, sugerindo ser bastante incomum o diagnóstico desse tipo de neoplasia em filhotes.

Sabe-se que o desenvolvimento de carcinoma de células escamosas está ligado principalmente à radiação ultravioleta resultante da exposição à luz solar, afetando, majoritariamente, animais de pele e pelagem menos pigmentadas, entretanto, esse fator de risco só se aplica aos casos de CCE na pele (ROSOLEM; MOROZ; RODIGHIERI, 2012). A etiologia desta neoplasia na mucosa oral não está bem esclarecida, contudo algumas patologias são citadas como possivelmente associadas ao seu desenvolvimento, como a doença periodontal, a úlcera eosinofílica e a papilomatose oral (REQUICHA *et al*, 2015). Esta última é causada pelo papilomavírus canino, que afeta principalmente cães jovens, por ainda não terem desenvolvido resposta imune contra o patógeno. Ela aparece, na maior parte dos casos, como neofomações benignas que regridem em algumas semanas (FERNANDES *et al*, 2009). Sabe-se que em humanos a infecção por papilomavírus é responsável por parte significativa dos casos de CCE oral e, apesar de não existirem estudos que comprovem essa mesma relação em cães, já há casos, como o descrito por Munday, *et al* (2016), que relatam a presença do papilomavírus em uma amostra de tecido proveniente de um carcinoma espinocelular oral de um cão, revelando uma provável associação. Pelas características relatadas em literatura, pode-se considerar esta uma possível causa para o CCE descrito no presente caso.

A ressecção cirúrgica, utilizada como uma das modalidades de tratamento no paciente em questão, quando possível, é a medida mais eficaz no tratamento de neoplasias orais, entretanto, para a obtenção de bons resultados com menores chances de recidivas, é importante fazer a remoção ultrapassando os limites do tumor, inclusive quando estes já envolverem o tecido ósseo (MORRIS; DOBSON, 2007). A técnica de maxilectomia vai variar

de acordo com a localização e extensão do tumor, mas o ideal é sempre remover com margem de segurança de pelo menos 1 a 2 cm de tecido sadio. Ressalta-se que a associação da técnica cirúrgica com uma segunda opção de tratamento, como quimioterapia ou radioterapia adjuvantes, assim como foi realizada neste paciente, prevê uma melhora no prognóstico e aumento da sobrevida desses pacientes quando comparado com a ressecção cirúrgica isoladamente (BOTELHO *et al*, 2002). Pippi e Gomes (2016) ainda destacam que a recorrência tumoral é mais difícil de tratar, portanto, a primeira cirurgia deve ser mais agressiva, a fim de minimizar as chances de uma recidiva local.

O exame histopatológico do tumor após a segunda intervenção cirúrgica resultou no diagnóstico de carcinoma de células escamosas pouco diferenciado. Há vários anos já existe uma classificação para CCE oral em humanos baseado na morfologia histológica, entretanto o uso desta para a identificação desse tipo de tumor em cães é mais recente. A histopatologia desse tipo de tumor sempre vai apresentar uma proliferação de células epiteliais, mas dependendo da aparência destas, podem ser classificadas em cinco subtipos: convencional, basaloide, papilar, adenoescamoso e de célula fusiforme, sendo que o convencional ainda pode ser dividido em: bem diferenciado, moderadamente diferenciado ou pouco diferenciado (THAIWONG *et al*, 2017), sendo este último o encontrado no paciente em questão. Na medicina humana, essa subdivisão funciona como fator prognóstico, uma vez que o comportamento de cada tipo é diferente, entretanto ainda não há estudos que comprovem essa mesma relação em cães. Ressalta-se ainda que o diagnóstico do CCE convencional, geralmente, não gera grandes dificuldades, entretanto diferentes morfologias características de outros subtipos podem gerar dúvidas quanto ao diagnóstico definitivo e, portanto, a partir da validação dessa classificação, pode-se encontrar maior facilidade no reconhecimento da neoplasia (MUNDAY; LÖHR; KIUPEL, 2017).

O metotrexato, fármaco escolhido para uso no paciente em questão, é um quimioterápico antimetabólito, que age na síntese do DNA celular, e pode ser utilizado sozinho ou em combinação com outros fármacos. Seu uso terapêutico é indicado em protocolos para o tratamento de diversas neoplasias, dentre elas linfomas, tumores venéreos transmissíveis e também carcinomas (FOX, 2008). Contudo, é pouco relatado como sendo o quimioterápico de eleição para o tratamento de carcinoma de células escamosas oral em cães, não havendo resultados conclusivos sobre sua eficácia nesses casos, porém, tem como vantagem a possibilidade de administração intramuscular, sendo um dos motivos de escolha para este paciente, uma vez que demonstrava comportamento agressivo (PIPIPI; GOMES, 2016). Outros quimioterápicos, como a carboplatina e a cisplatina, são mais indicados no

tratamento de CCE oral nessa espécie (LIPTAK; WITHROW, 2013). Esse tipo de neoplasia parece ter maior quimiossensibilidade aos compostos de platina (carboplatina e cisplatina), podendo haver regressão do tumor com sua utilização, mas, ainda assim, não são consideradas neoplasias muito responsivas a essa modalidade de tratamento (VOS *et al*, 2005). O mais indicado pelas literaturas consultadas é a associação, com o piroxicam, bem como foi realizado no paciente em questão, porém, deve-se dar preferência aos fármacos carboplatina e cisplatina, que, segundo Vos *et al* (2005), apresentam efeito potencializado ao serem associados, induzindo a remissão parcial ou total do tumor em vários casos.

No presente caso, foi utilizado, por quase toda a duração do tratamento, o piroxicam de forma associada ao metotrexato e num segundo momento como única droga em tratamento conservativo. O piroxicam é um fármaco, primordialmente, anti-inflamatório não esteroidal, muito utilizado como adjuvante na terapia antitumoral contra alguns tipos de carcinomas como: carcinoma de células transicionais da bexiga, carcinoma de glândula mamária, carcinoma nasal e carcinoma de células escamosas oral (FOX, 2008). Seu uso se dá de forma isolada ou em combinação com uma droga quimioterápica em um protocolo antineoplásico, sendo indicado também como único agente em tratamento paliativo de tumores, contudo seu mecanismo de ação não está totalmente elucidado (LANORE; DELPRAT, 2004). A atividade do piroxicam está relacionada com a inibição da ciclooxigenase-2 (cox-2), enzima que parece estar exacerbada na maioria das amostras de CCE em humanos, podendo influenciar diretamente na progressão do tumor por impedir apoptose das células tumorais, aumentar a angiogênese e crescimento tumoral, assim como sua capacidade de invasão dos tecidos adjacentes, aumentar a inflamação e a imunossupressão (DIBERNARDI *et al*, 2007). Apesar de não ser um fármaco propriamente quimioterápico, a resposta do carcinoma espinocelular oral ao tratamento com piroxicam parece ser melhor do que em tratamentos com quimioterápicos de forma isolada (SCHMIDT *et al*, 2001), entretanto, os melhores resultados, quando a opção terapêutica é a quimioterapia, são obtidos com a associação do piroxicam com a carboplatina ou cisplatina (PIPPI; GOMES, 2016).

A utilização de quimioterápicos em animais jovens pode resultar em diversos efeitos colaterais, uma vez que esses fármacos tendem a ter maior ação em células que estão em rápida divisão, podendo, portanto, ter efeito não somente sobre as células tumorais, mas também em outras células normais que se apresentam nessa condição, as quais estão presentes em grande número em animais que ainda não chegaram à fase adulta. Como resultado, podemos ter um animal apresentando sinais gastrointestinais, perda de pelos e alterações em medula óssea, causando, inclusive, imunossupressão (KIM *et al*, 2018). No presente relato, o

paciente não apresentou alterações significativas compatíveis com os efeitos colaterais descritos, mantendo seu estado geral estável durante o tratamento quimioterápico.

A eletroquimioterapia, que é uma técnica baseada no aumento da permeabilidade das membranas celulares, utilizando-se pulsos elétricos a fim de aumentar a concentração de quimioterápico no interior das células tumorais, também seria uma opção de tratamento possível para o paciente em questão. Ela apresenta bons resultados, geralmente com menos efeitos adversos, por utilizar uma menor dose do fármaco antineoplásico, entretanto, seu uso ainda não está tão difundido, e nem tão disponível, como o da quimioterapia convencional. É indicada para diversos tipos de tumores, dentre eles, carcinomas localizados em pele e mucosas de cães e gatos, sendo considerado um método seguro, que apresenta boas taxas de remissão tumoral e que ainda apresenta como benefícios a redução da ocorrência de metástases ou recidivas. (SILVEIRA *et al*, 2010).

A radioterapia é uma modalidade de tratamento que pode ser usada em diversos tipos tumorais de forma isolada, ou como terapia adjuvante à cirurgia oncológica, sendo que o carcinoma de células escamosas, geralmente, responde bem a esse tipo de tratamento (PIPPI; GOMES, 2016). Ela se baseia no uso de radiação ionizante com a finalidade de causar a destruição de células neoplásicas, sendo uma técnica já bastante utilizada em humanos, inclusive no Brasil, mas que na medicina veterinária ainda não faz parte da rotina da maioria das clínicas e hospitais veterinários. Ainda é relatado o aumento da expectativa e qualidade de vida dos pacientes que utilizam essa modalidade de tratamento em detrimento de outras opções, como a quimioterapia (MORETTO; CORRÊA, 2013), o que condiz com Liptak e Withrow (2013), que sugere que o melhor prognóstico seria obtido com o tratamento cirúrgico combinado com a radioterapia, resultando, nos estudos utilizados, em uma média de sobrevida dos pacientes de até 36 meses. Carcinomas espinocelulares orais geralmente apresentam uma boa resposta ao tratamento com radiação, viabilizando o uso desta técnica de forma isolada para tumores de tamanhos reduzidos. Neoplasias maiores e mais invasivas, o mais indicado seria o tratamento cirúrgico associado.

O prognóstico é variável de acordo com a localização e agressividade do tumor, contudo, quando localizadas mais rostralmente, no geral, apresentam melhores resoluções, seja pela maior visibilidade, permitindo diagnóstico mais precoce, seja pela possibilidade de remoção com maior margem de segurança durante a cirurgia (DIAS *et al*, 2013). Sabe-se também que os carcinomas espinocelulares de localizações mais caudais, bem como os localizados em tonsilas e faringe apresentam maior chance de causar metástase do que aqueles encontrados em região rostral de mandíbula e maxila (LIPTAK; WITHROW, 2013). A

resseccção completa do tumor, bem como a remoção com margem de segurança adequada, comumente, não é possível, o que propicia a recidiva da neoplasia (LEIBMAN; LARSON; OGILVIE, 2005). O tratamento a ser escolhido, portanto, também influencia diretamente no prognóstico do paciente. Devem-se levar em conta diversos aspectos, como o tipo de tumor, grau e extensão, entretanto, a busca por uma remissão completa não é possível em todos os casos, mesmo com a terapia correta (MORRIS; DOBSON, 2007). Ressalta-se que a média de sobrevida para cães que apresentam CCE oral varia bastante. Pippi e Gomes (2016) relatam uma média de 19 meses de sobrevida após maxilectomia, já Liptak e Wthrow (2013) sugerem uma média de 26 a 36 meses com o tratamento adequado. Munday, Löhr e Kiupel (2017) ainda ressaltam que, por ser um tumor pouco metastático, há muitos casos onde o paciente apresenta remissão completa, podendo ter uma sobrevida ainda maior. O cão relatado no presente trabalho viveu por quase 48 meses desde o diagnóstico inicial de carcinoma de células escamosas oral até ser optado por sua eutanásia, o que demonstra uma sobrevida significativamente maior do que a média descrita em literatura, sugerindo uma resposta favorável às modalidades terapêuticas utilizadas.

4 CONCLUSÃO

O carcinoma de células escamosas oral não é uma neoplasia incomum para a espécie canina e, apesar de ser mais frequente em animais de idade mais avançada, deve ser considerada como diagnóstico diferencial para cães de qualquer idade que apresentem lesões em mucosa oral. Sabe-se que há várias alternativas de tratamentos disponíveis para esse tipo de tumor, dentre elas o uso de outros quimioterápicos, como a cisplatina e a carboplatina, a eletroquimioterapia e a radioterapia, contudo o tratamento realizado apresentou bons resultados, incluindo poucos efeitos adversos, tendo sido de extrema importância para aumentar a sobrevida e qualidade de vida do paciente.

REFERÊNCIAS

- BOTELHO, R. P. *et al.* Aspectos clínicos e cirúrgicos da mandibulectomia e maxilectomia no tratamento de patologias orais em cães (*Canis familiaris*). **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, Rio de Janeiro v. 9, n. 3, p. 127-132, dez 2002
- DAMASCENO, A. D.; ARAÚJO, E. G. de. Neoplasias orais em cães e gatos. *In*: ROZA, M. R. da. (ed.). **Odontologia em pequenos animais**. Rio de Janeiro: L.F. Livros, 2004. cap. 18. p. 295-308
- DIAS, F.G.G. *et al.* Neoplasias orais nos animais de companhia: revisão de literatura. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, Garça, n. 20, p. 1-9, jan 2013
- DIBERNARDI, L. *et al.* Study of feline oral squamous cell carcinoma: potential target for cyclooxygenase inhibitor treatment. **Prostaglandins, Leukotrienes And Essential Fatty Acids**, Edinburgh, v. 76, n. 4, p. 245-250, Apr 2007
- FERNANDES, M. C. *et al.* Papilomatose oral em cães: revisão da literatura e estudo de doze casos. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v. 30, n. 1, p. 215-224, jan 2009
- FERRO, D.G. *et al.* Prevalência de neoplasias da cavidade oral de cães atendidos no centro odontológico veterinário - Odontovet® - entre 1994 e 2003. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, São Paulo, v. 7, n. 2, p. 123-128, 2004
- FOX, L. E. Antineoplastic drugs. *In*: HSU, W. H. (ed.). **Handbook of veterinary pharmacology**. Ames: Wiley-blackwell, 2008, cap. 17, p. 417-435
- KIM, J. H. *et al.* Successful management of lymphangiosarcoma in a puppy using a tyrosine kinase inhibitor. **The Canadian Veterinary Journal**, Ottawa, v. 59, n. 4, p. 367-372, Apr 2018
- LANORE, D.; DELPRAT, C. **Quimioterapia anticancerígena**. São Paulo: Roca, 2004
- LEIBMAN, N. F.; LARSON, V. S.; OGILVIE, G. K. Doenças oncológicas do sistema digestório. *In*: TAMS, T. R. (ed.). **Gastroenterologia de pequenos animais**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2005. cap. 11. p. 365-409
- LIPTAK, J. M.; WITHROW, S. J. Cancer of the gastrointestinal tract. *In*: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M.; PAGE, R. L. (ed.). **Withrow & Macewen's small animal clinical oncology**. 5th ed. St. Louis: Elsevier, 2013. cap. 22. p. 381-431
- MUNDAY, J. S.; LÖHR, C. V.; KIUPEL, M.. Tumors of the alimentary tract. *In*: MEUTEN, D. J. (ed.). **Tumors in domestic animals**. 5th ed. Ames: Wiley-Blackwell, 2017. Cap. 13. p. 499-601
- MORETTO, A. J. G.; CORRÊA, F. G.. Radioterapia para carcinomas em animais domésticos. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, Garça, v. 20, n. 1, p.1-16, jan 2013
- MORRIS, J.; DOBSON, J. **Oncologia em pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2007

- MUNDAY, J. S. *et al.* Genomic characterisation of canine papillomavirus type 17, a possible rare cause of canine oral squamous cell carcinoma. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v. 182, p.135-140, 2016
- PIPPI, N. L.; GOMES, C. Neoplasias da cavidade oral. *In*: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. **Oncologia em cães e gatos**. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016, cap. 28, p. 385-393
- RANCILIO, N. J.; FULKERSON, C. M.. Occult tonsillar squamous cell carcinoma in 2 dogs presenting for treatment of primary oral squamous cell carcinoma. **The Canadian Veterinary Journal**, Ottawa, v. 59, n. 10, p. 1075-1078, Oct 2018
- REQUICHA, J. F. *et al.* Neoplasias da cavidade oral do cão - breve revisão. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, Rio de Janeiro, v. 37, n. 1, p.41-46, jan 2015
- ROSOLEM, M. C.; MOROZ, L. R.; RODIGHERI, S. M. Carcinoma de células escamosas em cães e gatos: revisão de literatura. **PUBVET**, Londrina, v. 6, n. 6, 2012
- SCHMIDT, B. R. *et al.* Evaluation of piroxicam for the treatment of oral squamous cell carcinoma in dogs. **Journal Of The American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 218, n. 11, p.1783-1786, June 2001
- SILVEIRA, L. M. G. *et al.* 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**, São Paulo, v. 47, n. 1, p. 55-66, jan 2010
- THAIWONG, T. *et al.* Immunohistochemical characterization of canine oral papillary squamous cell carcinoma. **Veterinary Pathology**, Thousand Oaks, v. 55, n. 2, p. 224-232, Mar 2018
- VOS, J. P. de *et al.* Piroxicam and carboplatin as a combination treatment of canine oral non-tonsillar squamous cell carcinoma: a pilot study and a literature review of a canine model of human head and neck squamous cell carcinoma. **Veterinary And Comparative Oncology**, Oxford, v. 3, n. 1, p. 16-24, Mar 2005