

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**  
**Faculdade de Medicina Veterinária**

**CAMILA MARTINS MUCHINSKI**

**MELANOMA EM CAVIDADE ORAL DE CÃES: ESTUDO RETROSPECTIVO DE 25  
CASOS**

**UBERLÂNDIA – MG**  
**2017**

**CAMILA MARTINS MUCHINSKI**

**MELANOMA EM CAVIDADE ORAL DE CÃES: ESTUDO RETROSPECTIVO DE 25  
CASOS**

Trabalho de conclusão de curso  
apresentado à Faculdade de Medicina  
Veterinária da Universidade Federal de  
Uberlândia, como requisito parcial à  
obtenção do grau de Médica Veterinária.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>Alessandra  
Aparecida Medeiros Ronchi

**UBERLÂNDIA – MG**

**2017**

**CAMILA MARTINS MUCHINSKI**

**MELANOMA EM CAVIDADE ORAL DE CÃES: ESTUDO RETROSPECTIVO DE 25  
CASOS**

Trabalho de conclusão de curso  
apresentado à Faculdade de Medicina  
Veterinária da Universidade Federal de  
Uberlândia, como requisito parcial à  
obtenção do grau de Médica Veterinária.

Uberlândia, 19 de Dezembro de 2017.

---

Profa. Dra. Alessandra Aparecida Medeiros-Ronchi  
Faculdade de Medicina Veterinária – UFU

---

Prof. Dr. Márcio de Barros Bandarra  
Faculdade de Medicina Veterinária – UFU

---

Médica Veterinária Alessandra Castro Rodrigues  
Hospital Veterinário – UFU

Tenho consciência de ser autêntica e procuro superar todos os dias minha própria personalidade, despedaçando dentro de mim tudo que é velho e morto, pois lutar é a palavra vibrante que levanta os fracos e determina os fortes. O importante é semear produzir milhões de sorrisos de solidariedade e amizade. Procuro semear otimismo e plantar sementes de paz e justiça. Digo o que penso, com esperança. Penso no que faço com fé. Faço o que devo fazer com amor. Eu me esforço para ser cada dia melhor, pois bondade também se aprende. Mesmo quando tudo parece desabar, cabe a mim decidir entre rir ou chorar, ir ou ficar, desistir ou lutar. Porque descobri, no caminho incerto da vida, que o mais importante é o decidir. (...)

Cora Coralina

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus primeiramente, por me dar forças para suportar os desafios diários.

Agradeço a minha mãe, Célia Martins, por ser o meu maior exemplo, por sempre apoiar e incentivar as minhas escolhas.

Aos meus avós Altiva e Geraldo, pelo carinho, compreensão e paciência.

A minha irmã Caroline Martins, por me ajudar, e compartilhar suas experiências acadêmicas.

A minha professora orientadora, Alessandra Aparecida Medeiros-Ronchi, pelo suporte, incentivo, paciência e ensinamentos fundamentais para a conclusão deste trabalho.

Agradeço imensamente a todos que contribuíram direta ou indiretamente para a conclusão deste trabalho.

## **RESUMO**

O melanoma de cavidade oral é a quarta neoplasia mais comum em cães, acomete principalmente animais idosos entre sete a 14 anos. No Laboratório de Patologia Animal do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia, realizou-se um estudo retrospectivo de casos de melanoma oral em cães, em um período de dez anos (janeiro de 2006 a dezembro de 2016). Foram analisados 3.638 exames histopatológicos em cães. Dentre esses 125 corresponderam a biopsias de boca, e 25 apresentaram diagnóstico de melanoma em cavidade oral. Esses casos foram avaliados quanto ao sexo, idade, raça, pelagem, número e tamanho de nódulos. Observou-se que os melanomas orais em cães acometem mais frequentemente cães adultos, SRD e das raças Rotweiler e Poodle, frequentemente de pelagem preta. As lesões em geral se apresentam pequenas e solitárias, e a principal localização é a gengiva.

Palavras chave: neoplasia, canino, melanócitos, epidemiologia, boca.

## **ABSTRACT**

Oral cavity melanoma is the fourth most common neoplasm in dogs, mainly affecting the aged between 7 and 14 years. In the Laboratory of Animal Pathology of the Veterinary Hospital of the Federal University of Uberlândia, a retrospective study of oral melanoma cases in dogs was carried out over a period of ten years (January 2006 to December 2016). A total of 3,638 histopathological examinations were performed in dogs. Among these 125 corresponded to mouth biopsies, and 25 presented a diagnosis of melanoma in oral cavity. These cases were evaluated for sex, age, breed, coat, number and size of nodules. It has been observed that oral melanomas in dogs more frequently affect adult dogs, SRD, and the Rotweiller and Poodle breeds, often black-coated. The lesions usually appear small and solitary, and the main location is the gingiva.

Key words: neoplasia, canine, melanocytes, epidemiology, mouth.

## Sumário

|                                                |    |
|------------------------------------------------|----|
| 1. INTRODUÇÃO .....                            | 1  |
| 2. REVISÃO DE LITERATURA.....                  | 3  |
| 2.1. Melanomas Orais .....                     | 3  |
| 2.1.1. Origem Celular.....                     | 3  |
| 2.1.2. Tipos de Neoplasias Melanocíticas ..... | 3  |
| 2.1.3. Epidemiologia.....                      | 4  |
| 2.1.4. Carcinogênese.....                      | 4  |
| 2.1.5. Aspectos Macroscópicos .....            | 5  |
| 2.1.6. Aspectos Microscópicos .....            | 5  |
| 2.1.7. Marcadores Moleculares .....            | 6  |
| 2.1.8. Sinais Clínicos.....                    | 6  |
| 2.1.9. Diagnóstico .....                       | 7  |
| 2.1.10. Tratamento .....                       | 9  |
| 2.1.11. Prognóstico .....                      | 9  |
| 3. MATERIAIS E MÉTODOS.....                    | 11 |
| 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....                | 11 |
| 5. CONCLUSÃO.....                              | 17 |
| 6. REFERÊNCIAS .....                           | 18 |

## 1. INTRODUÇÃO

A incidência do câncer em pequenos animais vem aumentando progressivamente nos últimos anos e está relacionado diretamente com o aumento da expectativa de vida desses animais. Em países desenvolvidos o câncer é apontado como uma das principais causas de óbitos em cães e no Brasil é a segunda maior causa de mortes (HORTA; LAVALLE, 2013).

Os tumores da cavidade oral representam aproximadamente 6% das neoplasias malignas na espécie canina, além de ser o quarto local mais comum de ocorrência de tumores nesta espécie (TAMS, 2005).

Dentre os tumores que ocorrem na cavidade oral destaca-se o melanoma. Esta neoplasia origina-se de melanócitos, células de origem neuroectodermal que durante o desenvolvimento fetal migram para a pele e pêlos, onde vão produzir melanina. Esta neoplasia pode apresentar comportamento benigno ou maligno, sendo a forma benigna conhecida por melanocitoma e a forma maligna por melanoma. (JONES et al., 2000).

Nos cães, a maior parte dos melanomas cutâneos é benigno, porém as neoplasias melanocíticas da cavidade oral são mais agressivas e possuem um prognóstico mais grave que as cutâneas (MEUTEN, 2017), podem produzir metástases regionais e à distância, via linfática para os linfonodos regionais ou via hematogênica para os pulmões (TAMS, 2005).

O melanoma de cavidade oral é a quarta neoplasia mais comum em cães, sendo mais raro em outras espécies como os gatos (JONES et al., 2000) cavalos, ovelhas, cabras e porcos (MEUTEN, 2017).

Os animais idosos possuem maior predisposição a doença, numa faixa etária entre sete a 14 anos de idade (THOMSON, 1990). As raças mais propensas a desenvolver o melanoma de cavidade oral são: Terrier Escocês, Airedales, Cocker Spaniels, Golden Retrievers, Bedlington Terriers (MCGAVIN; ZACHARY, 2013). Alguns estudos mostram que os cães machos possuem mais chances de desenvolver a doença do que as fêmeas (TAMS, 2005).

Os tumores podem surgir nas gengivas, mucosa oral, palato, lábios, orofaringe e língua. Originam na região mais pigmentada da boca, na maioria das

vezes como um nódulo solitário e ulcerado, que possui crescimento rápido e variação no seu grau de pigmentação (THOMSON, 1990).

Considerando a importância deste tipo de neoplasia em cães, objetivou-se realizar estudo retrospectivo de casos de melanoma oral em cães diagnosticados no Laboratório de Patologia Animal do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia, no período de 2006 a 2016, e descrever as características clínico-patológicas e epidemiológicas desses tumores.

## **2. REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1. Melanomas Orais**

#### **2.1.1. Origem Celular**

Os melanoblastos são células produtoras de melanina, que se originam da crista neural, um derivado do neuroectoderma. Durante o desenvolvimento fetal, essas células migram para a camada basal e espinhosa da epiderme, mucosas e olhos, onde vão passar a produzir melanina (JONES et al., 2000).

Os melanoblastos quando maduros passam a ser chamados de melanócitos, que são as células produtoras de melanina, um pigmento de coloração marrom escura. A melanina é armazenada dentro de melanossomas, que se acumulam no citoplasma dos queratinócitos, e exerce a função de proteger a pele de vários danos (GOLDSCHMIDT; HENDRICK, 2002).

#### **2.1.2. Tipos de Neoplasias Melanocíticas**

As classificações dos tumores de cavidade oral podem ser de acordo com a origem dos seus tecidos embrionários, e também podem ser subdivididos em malignos e benignos (JONES et al., 2000).

Os melanomas são tumores malignos de origem mesenquimal, que surgem a partir do tecido conjuntivo. As formas benignas dos tumores melanocíticos são denominadas melanocitomas, e as formas malignas melanomas (JONES et al., 2000).

Histologicamente o tipo celular das neoplasias pode ser mais facilmente identificado se possuírem grânulos de melanina em seu citoplasma, no entanto, existem várias células que não apresentam esse pigmento. Essas células são chamadas melanóticas (THRALL, 2007).

O grau de pigmentação dos tumores não indica o potencial de malignidade. Porém, alguns estudos apontam que melanomas amelanocíticos são mais agressivos que os melanocíticos, por possuírem proliferação celular mais elevada, levando a uma sobrevida curta ao paciente (TEIXEIRA et al., 2014).

### **2.1.3. Epidemiologia**

O melanoma de cavidade oral possui etiologia desconhecida. Alguns fatores podem estar associados a etiologia desses tumores, como: consanguinidade, traumas, exposição química, hormônios e susceptibilidade genética (SMITH et al., 2002).

Os principais fatores de risco em humanos são histórico familiar, exposição ao sol, particularmente aos raios UVB e características de pigmentação da mucosa (HAASS et al., 2010). Porém, nos cães, a incidência de luz solar não está ligada ao desenvolvimento de melanomas de cavidade oral (DZUTSEV et al., 2015).

O melanoma ocorre com maior frequência nos cães do que nos gatos. Nos gatos, a neoplasia ocorre em animais idosos e sem predisposição racial ou sexual. Nos cães, os tumores são comuns em idosos, com idade média entre 14 a 16 anos, que possuem pele mais pigmentada (TAMS et al., 2005).

Estudos apontam que os machos possuem maior predisposição a doença que as fêmeas, essa predominância sexual pode ter correlação com fatores hormonais que devem ser estudados (FERRO et al., 2004).

Algumas raças possuem maior risco de apresentar melanomas em cavidade oral. São elas: Terrier Escocês, Airedales, Cocker Spaniels, Golden Retrievers, Bedlington Terriers (McGavin; Zachary, 2013), Pastor Alemão, Boxer (SMITH et al., 2002), Poodle, Chow Chow, Setter irlandês (LIPTAK; WITHROW, 2007).

As causas das predisposições raciais ainda são desconhecidas, mas, como já foi dito anteriormente pode estar relacionado a uma predisposição genética (SMITH et al., 2002).

Frequentemente essa neoplasia se origina nas mucosas mais pigmentadas, como gengivas, mucosa oral, palato, lábios, orofaringe e língua (THOMSON, 1990).

### **2.1.4. Carcinogênese**

A maioria das células tumorais possui origem monoclonal. Isso quer dizer que todas as suas células parenquimatosas são derivadas de uma única mutação genética que torna a célula neoplasticamente transformada, não reativa aos

mecanismos de controle genético, que fazem a regulação de proliferação (ROBBINS, 2008). Essa única célula neoplásica escapa do sistema de vigilância imune do hospedeiro e sobrevive no tecido de origem, dividindo-se para produzir células filhas similares (ROBBINS, 2008). Assim, após divisões sucessivas das células filhas, surge uma massa detectável (ROBBINS, 2008).

#### **2.1.5. Aspectos Macroscópicos**

Macroscopicamente, o melanoma oral é identificado por apresentar nódulos únicos com formato de cúpula, superfície lisa ou ulcerada e hemorrágica de coloração enegrecida, castanha ou acinzentada, sem limite definido, sem cápsula (THOMSON et al., 1990). O tamanho é variável, geralmente um a três centímetros (SMITH et al., 2002). A massa pode apresentar aparência fibrosa e superfície ulcerada (ABREU et al., 2014).

#### **2.1.6. Aspectos Microscópicos**

Nas espécies domésticas, os melanomas orais possuem aspecto histológico variável, apresentando quantidades inconstantes de melanina no citoplasma (SMITH et al., 2002).

Existem três tipos principais de apresentações histológicas conhecidas em melanoma de cavidade oral, sendo elas a epitelióide ou redonda, fusiforme e mista (SMITH et al., 2002).

A forma epitelióide é caracterizada por células redondas de bordos discretos, citoplasma claro e abundante, núcleos grandes e nucléolos proeminentes (GOLDSHMIDT, 1985). Apresentam-se em pequenos agregados de duas ou três células ou individualmente na mucosa adjacente ao tumor ou na submucosa do próprio tumor (SMITH et al., 2002).

As células fusiformes apresentam-se em cadeias entrelaçadas. Semelhantes aos fibrossarcomas e neurofibrossarcomas. Porém os núcleos são maiores e os nucléolos mais evidentes e não se observam agregados (SMITH et al., 2002).

Na forma mista, ambos os tipos de apresentações descritos anteriormente estão presentes (SMITH et al., 2002).

As células podem conter quantidades tão grandes de melanina que os núcleos e citoplasmas ficam eclipsados. Pode ocorrer também de não apresentar nenhum grânulo de melanina, caracterizando um caso de melanoma amelanótico, que pode facilmente ser confundido com o carcinoma de células escamosas ou com o fibrossarcoma (JONES et al., 2000).

#### **2.1.7. Marcadores Moleculares**

Conhecer os marcadores moleculares do melanoma pode ser fundamental para a identificação de indivíduos com predisposição genética, e para detecção precoce da doença. Esses marcadores estão relacionados a fatores ou substâncias que identificam a presença ou predisposição a este tipo de câncer. Esses marcadores podem estar associados a alterações em determinadas regiões genômicas, como mutações em genes de predisposição, como também podem estar relacionados à expressão de alguns antígenos em tumores e a presença de substâncias específicas na circulação sistêmica (FIGUEIREDO et al., 2003).

O Ki-67 é um anticorpo expresso nas fases G1, M, G2 e S do ciclo celular, mas é ausente na fase G0. Devido a estas características é um bom marcador da proliferação celular, sendo muito usado em colorações imunohistoquímicas de rotina (SCHOLZEN; GERDES, 2000).

#### **2.1.8. Sinais Clínicos**

Os sinais clínicos mais comuns que os cães podem apresentar são a halitose persistente, sangramento da boca (TAMS et al., 2005), em casos de ulceração e hemorragia oral (REQUICHA, 2010), dificuldade de apreensão e mastigação dos alimentos, que pode levar a anorexia e conseqüente perda de peso, perda dentária (MEUTEN, 2017), ou o aparecimento de uma massa oral, na maioria das vezes pigmentada (TAMS et al., 2005). A disfagia e a dor ao abrir a boca, podem levar a sialorréia intensa e a pneumonias por aspiração (REQUICHA, 2010).

Nos casos em que há ocorrência de metástase pulmonar, é comum que o animal apresente sinais respiratórios como dispnéia, taquipnéia, espirros e tosse, rinorréia e epistaxis (REQUICHA, 2010).

### 2.1.9. Diagnóstico

O diagnóstico de melanoma oral em cães é baseado nos exames histológicos e citopatológicos. E na maioria das vezes é muito complicado, visto que existem muitos graus de pigmentação melânica, podendo ter casos com ausência total de pigmento, como nos melanomas amelanóticos. (TAMS et al., 2005).

Primeiramente deve-se realizar anamnese completa contendo dados referentes a espécie, raça, sexo e idade, pois é provável que a neoplasia esteja associada a uma dessas características (VERSTRAET, 2005; GIOSO, 2007). É muito importante que a avaliação da cavidade oral e exame físico sejam minuciosos, abordando fatores como o surgimento da massa neoplásica, evolução, localização, consistência, tamanho, sensibilidade, presença ou não de áreas necrosadas, inserção, coloração e comprometimento dos linfonodos regionais (GIOSO, 2007).

Os cães devem ser submetidos a exames complementares como o hemograma completo e urinalise, tendo como objetivo determinar possíveis consequências sistêmicas das lesões orais, e descartar alguma patologia ou a presença de alguma síndrome paraneoplásica como hipercalcêmica, hipoglicemia, leucocitose, eritrocitose, trombocitopenia, coagulação intravascular disseminada e hiperproteinemia (HOLMSTROM, 2001; MCENTEE, 2001).

É importante também que seja realizada a avaliação dos linfonodos por citologia ou biópsia, radiografias da lesão e torácicas, para avaliação de possível comprometimento ósseo e metástases pulmonares, já que a incidência de metástase é alta. (TAMS et al., 2005).

A citologia aspirativa por agulha fina é um método vantajoso por ser de diagnóstico fácil, rápido (TAMS et al., 2005), insensível e proporcionar resultados sem risco anestésico. Além de ser mais acessível economicamente (WIGGS; LOBPRISE, 1997; GIOSO, 2007). É aconselhado realizar a citologia para avaliar linfonodos regionais, mesmo quando estes estejam normais à palpação, podendo assim detectar disseminação metastática precoce (HOWARD, 2002; LIPTAK et al., 2007; WHITE, 2003). Porém, por outro lado é um exame que pode produzir falsos negativos devido à escassez de amostra adquirida (WIGGS; LOBPRISE, 1997; GIOSO, 2007).

No caso de resultados negativos não se exclui a existência de metástases regionais, pois pode haver migração celular por vias perineurais e vasculares (HERRING, 2002; SMITH, 2005). Na maioria das vezes a citologia aspirativa é suficiente para obter um resultado, porém em alguns casos pode ser necessário que se faça a biopsia do tecido para obter maior precisão no diagnóstico (TAMS et al., 2005).

O exame histopatológico pode ser considerado um exame definitivo para detecção da doença (DILLON, 1986; NELSON et al., 1992). É recomendado para fazer a diferenciação de neoplasias benignas de malignas, possibilitando definir um tratamento e o prognóstico (LIPTAK; WITHROW, 2007). Todas as lesões identificadas durante o exame clínico devem ser avaliadas, podendo ser neoplásicas ou não (LEIB et al., 1997).

Os melanomas orais são massas pequenas e circunscritas (menos que três centímetros de diâmetro), assim deve se optar por uma biopsia excisional, que consiste na retirada total da massa, com margens de segurança (KIRPENSTEIJN, 2004; PAGE, 2001; VERSTRAETE, 2005). Na maioria dos casos, a realização da biopsia possui riscos mínimos, sendo a hemorragia local a complicação mais comum (LIPTAK; WITHROW, 2007).

Os exames de imagem também são bastante úteis no diagnóstico. Os Raios-X de tórax são usados para pesquisa de metástases pulmonares ou cardíacas (WITHROW, 2001). Podem também ser feitas radiografias regionais que ajudam na detecção de um possível envolvimento ósseo, radiografias intraorais e dentárias (REQUICHA, 2010).

Outras técnicas que podem ser utilizadas para diagnóstico é a tomografia computadorizada e ressonância magnética, que fornecem dados precisos, e facilitam a determinação de um tratamento cirúrgico e radioterápico, porém esses são métodos avançados de diagnósticos e de alto custo, e nem sempre estão disponíveis (OAKES et al., 1993; LIPTAK; WITHROW, 2007).

Os tumores orais, em sua fase inicial, podem ser diagnosticados erroneamente como abscessos, pólipos, gengivite, estomatite, hiperplasia gengival, queilite, tonsilite, sialoadenite, mucocle salivar, rânula e osteomielite (WIGGS; LOBPRISE, 1997).

#### **2.1.10. Tratamento**

A excisão cirúrgica tem sido o tratamento de escolha para o melanoma oral. Dependendo da localização e extensão do tumor é indicada a mandibulectomia (total ou parcial) e a maxilectomia(TAMS et al., 2005).

A ressecção cirúrgica deve ser realizada com ampla margem de segurança, podendo englobar tecido ósseo, dentes e lábios. Assim a probabilidade de recidiva tumoral será menor, o que prolongará a sobrevida do animal. (TAMS et al., 2005).

Os agentes quimioterápicos que tem sido mais utilizados para o melanoma oral são mitoxandrona e doxorrubicina(VAIL; WITHROW, 2007). A radioterapia e quimioterapia com compostos de platina também podem ser usados como tratamento paliativo (TAMS et al., 2005).

A criocirurgia é um possível tratamento alternativo, usado quando o paciente está impossibilitado de realizar a ressecção cirúrgica. Esse método consiste basicamente na destruição das células tumorais, através do congelamento da massa com danos mínimos aos tecidos adjacentes. A técnica é pouco invasiva e raramente ocorrem infecções secundárias em pacientes idosos ou de risco. Para evitar possíveis contaminações da área criotratada pode-se fazer o uso de antibióticos (SILVA, 2006).

Alguns estudos sobre outros agentes para o tratamento do melanoma oral vêm sendo realizados. O Lupeol é uma das substancias estudadas, que é encontrada em alimentos como azeitona, manga, morango, uva, legumes, e algumas plantas medicinais, que demonstra ter propriedades anti-tumorais, ele inibe a proliferação de células neoplásicas de melanomas in vivo e in vitro (YOKOE, 2015)., e também possui características anti-inflamatórias(OGIHARA, 2014).

#### **2.1.11. Prognóstico**

O prognóstico dos tumores melanocíticos malignos pode ser considerado de reservado a desfavorável (LIPTAK; WITHROW, 2007). Devido a apresentarem um crescimento rápido, alto grau de mutação celular e por serem extremamente invasivos, podendo haver recidivas mesmo após excisão cirúrgica. Possui alta probabilidade de metástase (70% a 90% dos casos), preferencialmente em

linfonodos regionais, pulmão, e outras vísceras incluindo o coração. (BRODEY, 1970; TODOROFF et al., 1979; CHÉNIER et al., 1999; CONROY, 1967; SMITH et al., 2002).

A taxa de sobrevivência dos animais com melanoma é baixa, em torno de 10%, com sobrevida de aproximadamente um ano, mesmo havendo a extirpação cirúrgica com margem de segurança da massa tumoral (LIPTAK; WITHROW, 2007).

Algumas características como tamanho do tumor, estágio clínico, grau de pigmentação, ulceração possuem grande significância prognóstica nos cães em casos de melanoma (LIPTAK; WITHROW, 2007; LACROUX et al., 2012).

Estudos sugerem que os tumores de mandíbula rostral e maxila caudal tinham remissão e uma sobrevida maior após a ressecção completa. Outro estudo apontou um tempo de sobrevida mais longo aos cães com tumores que apresentavam menos de três figuras de mitose por campo de grande aumento. (TAMS et al., 2005).

### **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

Foram apurados dados sobre número de exames histopatológicos realizados entre os anos de 2006 a 2016 no Laboratório de Patologia Animal da Universidade Federal de Uberlândia e selecionados os casos em que a cavidade oral era acometida, juntamente com o diagnóstico da lesão oral.

Daqueles casos de lesão na cavidade oral foram selecionados os casos de melanoma e, destes, as informações sobre idade, raça, sexo, pelagem, localização das lesões, número de nódulos e tamanho foram coletadas dos protocolos do Laboratório de Patologia Animal.

Quanto à faixa etária os animais foram divididos em três grupos: jovens (animais até um ano de idade), adultos (1 a 10 anos de idade) e idosos (animais maiores de 10 anos) (FIGHERA et al., 2008).

Realizou-se análise estatística descritiva e comparativa. Para verificar a influência do sexo, idade, raça e pelagem na frequência de melanomas orais utilizou-se teste Qui-quadrado de aderência com nível de significância de 0,05 segundo Ayres et al. (2005) e Biase e Ferreira (2009). Para realizar as análises foi usado o programa BioEstat 5.0.

### **4. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

No período de 2006 a 2016 foram realizados 3.638 exames histopatológicos em cães, no Laboratório de Patologia Animal do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia. A frequência de exames histopatológicos no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2016 está demonstrada na Tabela 1. Durante o período estudado verificou-se um aumento no número de exames histopatológicos realizados. Esse padrão progressivo de diagnósticos pode estar relacionado a uma maior preocupação dos proprietários com o bem-estar de seus animais.

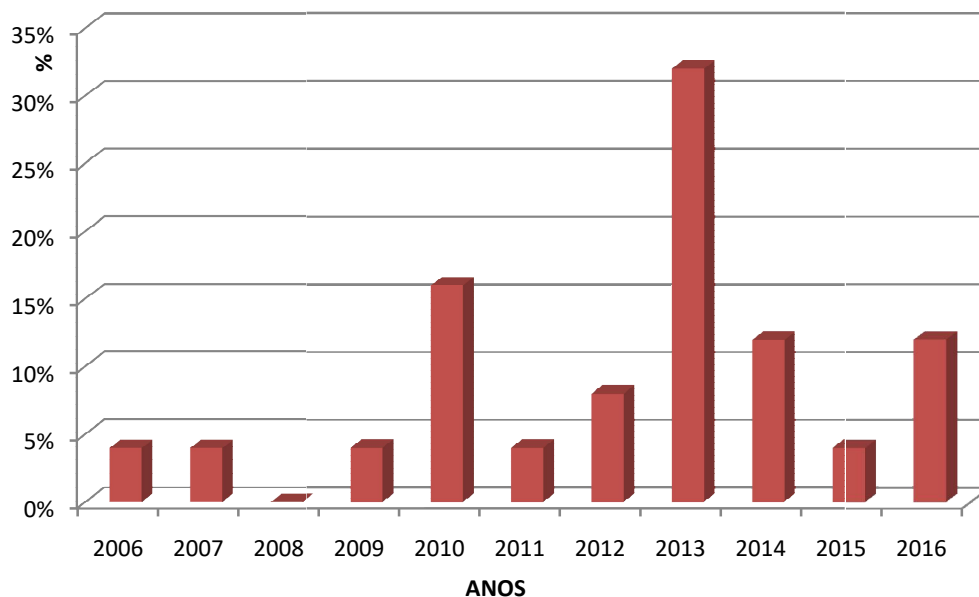
Dentre os 3638 exames histopatológicos realizados, 125 casos (3,44%) correspondiam a biopsias de lesões de cavidade oral. Dos exames histopatológicos realizados em cavidade oral, 25 casos (20%) apresentaram diagnóstico de melanoma e representaram 0,69% do total de exames.

Tabela 1. Distribuição anual do número de exames histopatológicos, de lesões na cavidade oral e de melanomas orais, no período de 2006 a 2016, diagnosticados no Laboratório de Patologia Animal do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia.

| Ano          | Nº de exames<br>Histopatológicos |        | Nº de afecções na<br>cavidade oral |        | Nº de melanomas de<br>cavidade oral |      |
|--------------|----------------------------------|--------|------------------------------------|--------|-------------------------------------|------|
|              | Nº                               | %      | Nº                                 | %      | Nº                                  | %    |
| <b>2006</b>  | 43                               | 1,18%  | 1                                  | 0,80%  | 1                                   | 4%   |
| <b>2007</b>  | 112                              | 3,08%  | 4                                  | 3,20%  | 1                                   | 4%   |
| <b>2008</b>  | 153                              | 4,21%  | 6                                  | 4,80%  | 0                                   | 0    |
| <b>2009</b>  | 280                              | 7,70%  | 6                                  | 4,80%  | 1                                   | 4%   |
| <b>2010</b>  | 342                              | 9,40%  | 17                                 | 13,60% | 4                                   | 16%  |
| <b>2011</b>  | 340                              | 9,34%  | 11                                 | 8,80%  | 1                                   | 4%   |
| <b>2012</b>  | 452                              | 12,43% | 11                                 | 8,80%  | 2                                   | 8%   |
| <b>2013</b>  | 483                              | 13,27% | 28                                 | 22,40% | 8                                   | 32%  |
| <b>2014</b>  | 401                              | 11,02% | 16                                 | 12,80% | 3                                   | 12%  |
| <b>2015</b>  | 549                              | 15,10% | 12                                 | 9,60%  | 1                                   | 4%   |
| <b>2016</b>  | 483                              | 13,27% | 13                                 | 10,40% | 3                                   | 12%  |
| <b>Total</b> | 3.638                            | 100%   | 125                                | 100%   | 25                                  | 100% |

Segundo Goldschmidt e Hendrick (2002), Smith et al. (2002), North e Banks (2009) os melanomas são os tumores que mais acometem a cavidade oral dos cães. Gomes et al (2009) também constatou em seu trabalho que o tumor oral de maior incidência em cães foi o melanoma.

Figura 1. Distribuição dos casos de melanoma oral em cães diagnosticados no Laboratório de Patologia Animal do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia, no período de 2006 a 2016.



Embora neste estudo as fêmeas tenham sido mais frequentemente acometidas pelo melanoma oral (16/25), não foi observada influência do sexo no desenvolvimento desta neoplasia ( $p=0,250$ ). Ramos-Vara et al. (2000), Vail e Withrow (2007), Liptak et al. (2007) e Meuten (2017) afirmam não existir predileção por sexo no caso de melanoma. Por outro lado, Howard (2002), Tams (2005) e Smith (2005) relatam uma maior predisposição à doença em cães machos.

Ferro et al. (2004) acredita que a predominância do melanoma no sexo masculino esteja correlacionada com fatores hormonais, e que esses devem ser mais estudados como também propôs Dorn e Priester (1976).

Quanto à predisposição racial (Tabela 2), observou-se nesse estudo que os cães sem raça definida (SRD) foram os mais acometidos, representando 32% dos casos (8/25), seguidos por cães da raça Rotweiler que apresentou 16% dos casos (4/25) e Poodle 12% (3/25). Embora animais SRD tenham sido os mais acometidos, não foi observada correlação entre a raça e a ocorrência de melanoma oral ( $p=0,324$ ).

Ferro et al. (2004) relataram resultados semelhantes, observando uma maior prevalência em cães SRD e Poodle, de acordo com os autores a alta frequência de casos da doença em animais SRD se deve ao predomínio desses no Brasil.

A raça Poodle e Cocker também são descritas por Liptak e Withrow (2007) como uma das raças mais predispostas a doença.

Tabela 2. Frequência de melanoma de cavidade oral de cães diagnosticados no Laboratório de Patologia Animal do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia, no período de 2006 a 2016, de acordo com a raça.

| Raças           | Número de casos | Percentagem de casos |
|-----------------|-----------------|----------------------|
| SRD             | 8               | 32%                  |
| Rotweiller      | 4               | 16%                  |
| Poodle          | 3               | 12%                  |
| Cocker          | 2               | 8%                   |
| Dashund         | 2               | 8%                   |
| Labrador        | 2               | 8%                   |
| Basset          | 1               | 4%                   |
| Fila Brasileiro | 1               | 4%                   |
| Lhasa Apso      | 1               | 4%                   |
| Teckel          | 1               | 4%                   |
| Total           | 25              | 100%                 |

Em relação à idade, os animais que apresentaram maior frequência de melanoma foram os adultos 56% (14/25), seguidos pelos idosos 44% (11/25), não observando ocorrência da doença em cães jovens. Houve correlação quanto à idade e a ocorrência de melanoma oral, sendo que o melanoma oral foi mais frequente em idosos e adultos ( $p = 0,003$ ).

Os resultados desse estudo se assemelham aos encontrados na literatura por Thomson (1990) em que o melanoma canino acomete principalmente animais na faixa etária de sete a 14 anos.

A idade média observada nesse estudo foi de 10 anos, semelhante a encontrada por Ramos-Vara (2000) e Liptak e Withrow (2007), que afirmam em seus trabalhos que a idade média de cães acometidos por melanoma é de 11 anos, e Meuten (2017) relatou média um pouco maior, de 12 anos de idade.

Já Muller e colaboradores (1989), Goldschmidt e Hendrick (2002) relatam um pico de incidência entre os nove e 13 anos.

Quanto à pelagem (Tabela 3), cães de pelagem preta apresentaram melanoma oral com maior frequência (50% - 12/25) ( $p=0,005$ ), quando comparado com cães de outras pelagens, seguido de cães de pelagem cor marrom (25% - 6/25). Em um caso não foi relatada a pelagem do animal. Harvey e Emily (1993) sugerem que animais com hiperpigmentação possuem maiores chances de serem acometidos pelo melanoma.

**Tabela 3.** Frequência de cães diagnosticados com melanoma de cavidade oral no Laboratório de Patologia Animal do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia, no período de 2006 a 2016, de acordo com a pelagem.

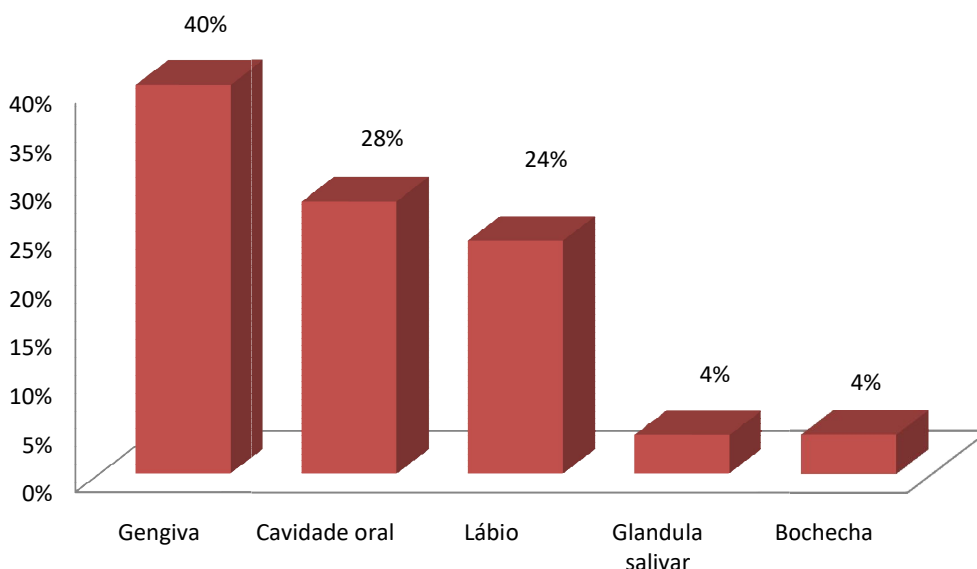
| Pelagem | Frequência absoluta | Frequência Relativa |
|---------|---------------------|---------------------|
| Preta   | 12                  | 48%                 |
| Marrom  | 6                   | 24%                 |
| Amarela | 3                   | 12%                 |
| Branca  | 2                   | 8%                  |
| Tigrada | 1                   | 4%                  |
| NI      | 1                   | 4%                  |
| Total   | 25                  | 100%                |

A grande maioria dos animais (84% - 21/25) apresentou somente um nódulo em cavidade oral, e apenas 16% (4/25) possuíam dois nódulos. Goldschmidt e Shofer (1992) relatam que os melanomas geralmente são solitários, principalmente aqueles que se originam nos lábios. Camargo et al. (2008) também observaram que a maioria dos melanomas orais se apresentaram como lesões únicas.

Quanto à localização (Figura 2), a gengiva foi a região mais acometida por melanoma com 40% dos casos (10/25), seguida pelos lábios com 24% (6/25). Em sete casos (28%) a cavidade oral foi citada como localização sem especificação anatômica.

Kersting (2015) relatou que 40% das lesões melanocíticas acometiam principalmente a gengiva e que também a cavidade oral foi citada como localização sem especificação anatômica em 17% dos casos. Dorn e Priester (1976), Verhaert, (2001a), Smith et al (2002) e Gioso (2005), também relatam uma maior frequência de tumores na gengiva.

Figura 2. Frequência da localização dos melanomas orais de cães diagnosticados no Laboratório de Patologia Animal do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia.



Quanto ao tamanho das lesões melanocíticas (Tabela 4), 48% (12/25) dos casos apresentaram lesões de até dois centímetros e 28% (7/25) 2,1 a quatro centímetros.

Tabela 4. Frequência absoluta e relativa do tamanho de melanomas orais de cães diagnosticados no Laboratório de Patologia Animal do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia.

| Tamanho das lesões melanocíticas | N         | %           |
|----------------------------------|-----------|-------------|
| 0 a 2 cm                         | 12        | 48%         |
| 2,1 a 4 cm                       | 7         | 28%         |
| 4,1 a 6 cm                       | 1         | 4%          |
| 6,1 a 8 cm                       | 1         | 4%          |
| 8,1 a 10 cm                      | 3         | 12%         |
| NI                               | 1         | 4%          |
| <b>Total</b>                     | <b>25</b> | <b>100%</b> |

Segundo Conroy (1967) e Smith et al. (2002), o tamanho dos melanomas podem variar entre um e três centímetros, e os maiores podem apresentar-se ulcerados.

## **5. CONCLUSÃO**

Os melanomas orais em cães acometem mais frequentemente cães idosos e adultos, SRD e das raças Rotweiler e Poodle, assim como animais de pelagem preta. São na maioria das vezes lesões de tamanho pequeno e sua localização principal é na gengiva, além de não haver influência do sexo do animal no desenvolvimento desta neoplasia.

## 6. REFERÊNCIAS

ABREU, C. C., HONORIO, M. T., LIMA, R. C. C. & SEIXAS, J. N. Melanoma osteogênico oral em cão. **XXIII CONGRESSO DE PÓS-GRADUAÇÃO DA UFLA, 2014**. Universidade Federal de Lavras, Lavras.

BRODEY, R.S. (1970). The biological behaviour of canine oral and pharyngeal neoplasms. **Journal of Small Animal Practice** 11: 45-53

Camargo L.P., Conceição L.G. & Costa P.R.S. 2008. Neoplasias melanocíticas cutâneas em cães: Estudo retrospectivo de 68 casos (1996-2004). **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science** 45(2):138-152

CHÉNIER, S.; DORÉ, M. (1999). Oral malignant melanoma with osteoid formation in a dog. **Veterinary Pathology** 36: 74-76.

CONROY, J.D. (1967). Melanocytic tumors of domestic animals. **Archives of Dermatology** 96: 372- 380.

DILLON, A.R. The oral cavity. In: Jones BD, Liska WD, eds. **Canine and Feline Gastroenterology**. Filadélfia, EUA: WB Saunders Company, 1986:39-45

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, 1976.

DZUTSEV, A.; GOLDSZMID, R. S.; VIAUD, S.; ZITVOGEL, L.; TRINCHIERI, G. The role of the microbiota in inflammation, carcinogenesis, and cancer therapy. **European journal of immunology**, v. 45, n. 1, p. 17-31, 2015

FIGHERA, R.A.; SOUZA, T.M.; SILVA, M.C.; BRUM, J.S.; GRAÇA, D.L.; KOMMERS, G.D.; IRIGOYEN, L.F.; BARROS, C.S.L. Causas de morte e razões para eutanásia de cães da Mesorregião do Centro Ocidental Rio-Grandense (1965-2004). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.28, n.4, p.223-230, 2008.

FERRO, D. G.; LOPES, F. M.; VENTURINI, M. A. F. A.; CORREA, H. L.; GIOSO, M. A. 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**, Umuarama, Universidade Paranaense, Cascavel, v. 7, n. 2, p. 123-128, Jul/Dez, 2004.

FIGUEIREDO, L.C.; CORDEIRO, L.N.; ARRUDA, A.P.; CARVALHO, M.D.F.; RIBEIRO, E.M.; COUTINHO, H.D.M. Câncer de pele: estudo dos principais

marcadores moleculares do melanoma cutâneo. **Revista Brasileira de Cancerologia**. p.180-181, 2003. Disponível em [http://www.inca.gov.br/rbc/n\\_49/v03/pdf/REVISA01.pdf](http://www.inca.gov.br/rbc/n_49/v03/pdf/REVISA01.pdf)

GIOSO, M.A. Neoplasias de La cavidad oral. In: **Livro de resumos do II Congreso Nacional de La Sociedad Española de Odontología y Cirugía Maxilo facial Veterinarias y Experimental**. Madrid, Espanha, 2005.

GIOSO, M. A. Neoplasia da cavidade oral. In: \_\_\_\_ **Odontologia veterinária para o clínico de pequenos animais**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2007. Cap. 10. p. 91-100.

GOLDSCHMIDT, M.H. (1985). Benign and malignant melanocytic neoplasms os domestic animals. **The American Journal of Dermatopathology** 7 (suppl): 203-212.

GOLDSCHMIDT M. H.; HENDRICK M. J. Tumors of the Skin and Soft Tissues. In: MEUTEN, D. J. **Tumors in Domestic Animals**. 4 ed. Iowa: Iowa State Press, 2002. Cap. 2, p. 78 – 82.

GOLDSCHMIDT, M. H.; GOLDSCHMIDT, K. H. Epithelial and melanocytic tumors of the skin. In: Meuten, D. J. (Ed). **Tumors in domestic animals**. 5ed, Iowa: Wiley Blackwell, 2017, p.88-136.

GOLDSCHMIDT, M.H.; SHOFER, F.S. SKIN TUMORS OF THE DOG AND CAT. Oxford: Butterworth Heinemann, 1992. p.89-85; 99-102.

GOMES, Cristiano et al. AVALIAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DE CÃES COM NEOPLASIAS ORAIS ATENDIDOS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS VETERINÁRIAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL. **AVALIAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DE CÃES COM NEOPLASIAS ORAIS ATENDIDOS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS VETERINÁRIAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL** , Ciência Animal Brasileira, v. 10, n. 3, p. 835-839, jul. 2009. Disponível em: <<https://www.revistas.ufg.br/vet/article/view/1376/5402>>. Acesso em: 09 nov. 2017.

HAASS, N. K.; RIPPERGER, D.; WLADYKOWSKI, E.; DAWSON, P.; GIMOTTY, P. A.; BLOME, C.; FISCHER, F.; SCHMAGEI, P.; MOLL BRANDNER, J. M. Melanoma progression exhibits a significant impact on connexin expression patterns in the epidermal tumor microenvironment. **Histochemistry and cell biology**, v. 133, n. 1, p. 113, 2010.

HARVEY, C.E.; EMILY, P.P. **Oral neoplasms**. In: **Small animal dentistry**, St. Louis, Mosby, 1993.

HOLMSTRO, S.E. Recognizing oral disease. In: **Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association Congress**. Vancouver, Canadá, 2001.

HORTA, R.S.; LAVALLE, G.E. O câncer em pequenos animais. Cadernos Técnicos de Veterinária e Zootecnia. **Oncologia em Pequenos Animais**. FEPMVZ – Belo Horizonte. 2013. p.9 – 10. Disponível em <http://www.vetarg.com.br/2016/10/pdf-oncologia-em-pequenos-animais.html>

HOWARD, P.E. Neoplasias del maxilar y la mandíbula. In: Birchard SJ, Sherding RG, eds. **Manual Clínico de Procedimientos em Pequeñas Especies**, Vol. II. Madrid, Espanha: McGraw Hill, 2002: 257-1265

HERRING, E.S. Lymph node staging of oral and maxillofacial neoplasms in 31 dogs and cats. **Journal of Veterinary Dentistry**. 2002; 19:122-126

JONES, C. J.; HUNT, R. D.; KING, N. W. Sistema digestivo. **Patologia veterinária**. 6ed. Manole – São Paulo. 2000. Pag 871 – 873 e 1067-68

KERSTING, Aline Borges. **Neoplasmas de cavidade oral em cães**. 2015. 34 p. Monografia (Neoplasmas de cavidade oral em cães, Medicina Veterinária) - Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/127071>>. Acesso em: 08 nov. 2017.

KIRPENSTEIJN, J. Principles of surgical oncology. In: **Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association Congress**. Rodes, Grécia, 2004.

LACROUX, C.; RAYMOND-LETRON, I.; BOURGES-ABELLA, N.; LUCAS, M.N.; DEVIERS, A.; SERRA, F.; DEGORCE- RUBIALES, F.; DELVERDIER, M. (2012). Study of canine melanocytic tumours: evaluation of histological and immunohistochemical prognostic criteria in 65 cases. **Revue Médecine Vétérinaire**. 163: 393-401.

LEIB, M.S.; MONROE, W.E. Diseases of the oral cavity, pharynx, and salivary glands. In: Leib MS, Monroe WE. **Practical Small Animal Internal Medicine**. Filadélfia, EUA: WB Saunders Company, 1997:615-631.

LIPTAK, J. M.; WITHROW, S. J. Cancer of the gastrointestinal tract – Oral Tumors. In: VAIL, D. M.; WITHROW, S. J. **Small Animal – Clinical Oncology**. 4. Ed. Canada: Saunders Elsevier, 2007. p. 455 – 473.

MEUTEN, Donald J. **TUMORS IN DOMESTIC ANIMALS**. 5 edição. ed. College Of Veterinary Medicine; North Carolina State University; Raleigh, NC, USA: JOHN WILEY & SONS INC, 2017. 515-523 p.

MCENTEE, M.C. A systematic approach to cancer in pets: Clinical evaluation and staging. In: **Proceedings of the Atlantic Coast Veterinary Conference**. New Jersey, EUA, 2001a.

MCGAVIN, M. D.; F. ZACHARY, J. Sistema Alimentar, Peritônio, Omento, Mesentério e Cavidade Peritoneal. **Bases da Patologia em Veterinária**. 5ed. Elsevier – Rio de Janeiro. 2013. Pag 331

MULLER, G.H.; KIRK, R.W.; SCOTT, D.W. Neoplastic diseases. In: Muller GH, Kirk RW, Scott DW, eds. **Small Animal Dermatology**. Filadélfia, EUA: WB Saunders Company, 1989:931-933

NELSON, R.W.; COUTO, C.G. Disorders of the oral cavity, pharynx, and esophagus. In: Nelson RW, Couto CG, eds. **Small Animal Internal Medicine**, 3rd ed. St. Louis, EUA: 1992:405-417.

NORTH, S.; BANKS, T. Tumours of skin and subcutaneous tissues. In:\_\_\_\_\_. **Introduction to Small Animal Oncology**. 1 ed. London: SaudersElsevier, p.172-182

OAKES, G. M.; LEWIS, D. D.; HEDLUND, C. S.; HOSGOOD, G. Canine oral neoplasia. **Compendium Continuing Education Practice Veterinary**, [S. I.], v. 15, n. 1, p. 17-31, Jan, 1993

OGIHARA, K.; et al. Differentiation-inducing and anti-proliferative activities of lupeol on canine melanoma cells. **Springerplus**, v. 3, 2014.

PAGE, R.L. An algorithmic approach to superficial tumor management. In: **Proceedings of the Atlantic Coast Veterinary Conference**. New Jersey, EUA, 2001.

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**. 2000;37:597-608.

REQUICHA, João Filipe Martins Freire. **Neoplasias da cavidade oral do cão estudo retrospectivo de 14 anos**. 2010. 68 p. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária)- Escola de Ciências Agrárias e Veterinárias- Departamento de Ciências Veterinárias, UNIVERSIDADE DE TRÁS-OS-MONTES E ALTO DOURO, [S.I.], 2010. Disponível em: <[https://repositorio.utad.pt/bitstream/10348/7111/1/MsC\\_jfmfreiquicha.pdf](https://repositorio.utad.pt/bitstream/10348/7111/1/MsC_jfmfreiquicha.pdf)>. Acesso em: 01 nov. 2017.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.; MITCHELL, R. N. Robbins. **Patologia básica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. Pag. 872- 873.

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

SMITH MM. Oral and salivary gland disorders. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**, vol. 2, 6th ed. Filadélfia, EUA: Elsevier Saunders, 2005:1290-1296.

SCHOLZEN, T., GERDES J. (2000). "The Ki-67 protein: from the known and the unknown." **Journal of Cellular Physiology** 182(3): 311-322.

SILVA, M.S.B.; et al. Tratamento de melanoma oral em um cão com criocirurgia. **Acta Scientia e Veterinariae**, v. 34, p.211-213, 2006. Disponível em <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=289021868020>

SMOLLER, B.R. Histologic criteria for diagnosing primary cutaneous malignant melanoma. **Modern Pathology**, v.19, p. 34–40, 2006.

TAMS, T. R. Doenças Oncológicas do Sistema Digestório. **Gastroenterologia de pequenos animais**. 2ed.Roca – São Paulo. 2005. 365 – 371

TEIXEIRA, T. F.; GENTILE, L. B.; DA SILVA, T. C.; MENNECIER, G.; CHAIBLE, L. M.; COGLIATI, B., ROMAN, M. A. L.; GIOSO, M. A.; DAGLI, M. L. Z. Cell proliferation and expression of connexins differ in melanotic and amelanotic canine oral melanomas. **Veterinary research communications**, v. 38, n. 1, p. 29-38, 2014.

THRALL, M.A. Diagnostic Cytology in Clinical Oncology. In: WITHROW, S. J; MACEWEN'S, E. G. **Small Animal Clinical Oncology**. ed. Missouri: Saunders Elsevier, 2007. Cap. 07, p. 126

THOMSON, REGINALD G. Sistema Gastrointestinal. **Patologia Veterinária Especial**. Manole – São Paulo. 1990. Pag 163 – 164

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

VERHAERT, L. Oral proliferative lesions in dogs and cats. In: **Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association Congress**. Vancouver, Canadá, 2001a.

VERONESE, L. A.; CORRENTE, J. E.; MARQUES, M. E. A. Critérios histopatológicos para diagnóstico de melanoma maligno cutâneo: análise comparativa de sua frequência em lesões benignas e melanomas de pequena espessura (< 2 mm). **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 43, n. 5, p. 363-368, 2007.

VERSTRAETE, F.J. Mandibulectomy and maxillectomy. The Veterinary Clinics of North America: **Small Animal Practice**. 2005;35:1009-1039.

VAIL, D. M.; WITHROW, S. J. Tumors of the Skin and Subcutaneous Tissues. In: WITHROW, S. J.; MACEWEN'S, E. G. **Small Animal Clinical Oncology**. ed. Missouri: Saunders Elsevier, 2007. Cap. 18, p. 389 – 393.

WIGGS, R. B.; LOBPRISE, H. B. Veterinary Dentistry, **Principles and Practice**. Philadelphia: Lippincott- Raven, 1997. 748 p.

WHITE,RAS.Tumours of the oropharynx. In: Dobson JM, Lascelles BD, eds. **BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology**. Gloucester, Inglaterra: BSAVA, 2003:206-213.

WITHROW, S. Surgery of oral tumors. In: **Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association Congress**. Vancouver, Canadá, 2001b.

YOKOE, I. et al., Clinical systemic lupeol administration for canine oral malignant melanoma.**Molecular and Clinical Oncology**, v.3, p. 89-92, 2015