



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**  
**FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA**  
**PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE ANIMAL**

**ESTUDO RETROSPECTIVO DE ALTERAÇÕES  
NEOPLÁSICAS E NÃO-NEOPLÁSICAS DA CAVIDADE  
ORAL DE CÃES NO DISTRITO FEDERAL**

**GUILHERME REIS BLUME**

**TESE DE DOUTORADO EM SAÚDE ANIMAL**

**BRASÍLIA-DF**  
**DEZEMBRO/2020**



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**  
**FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA**  
**PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE ANIMAL**

**ESTUDO RETROSPECTIVO DE ALTERAÇÕES  
NEOPLÁSICAS E NÃO-NEOPLÁSICAS DA CAVIDADE  
ORAL DE CÃES NO DISTRITO FEDERAL**

**GUILHERME REIS BLUME**

**ORIENTADOR: FABIANO JOSÉ FERREIRA DE SANT'ANA**

**TESE DE DOUTORADO EM SAÚDE ANIMAL**

**ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: MEDICINA PREVENTIVA E PATOLOGIA  
VETERINÁRIA**

**LINHA DE PESQUISA: PATOLOGIA VETERINÁRIA**

**PUBLICAÇÃO: 20/2020**

**BRASÍLIA-DF**  
**DEZEMBRO/2020**

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

**ESTUDO RETROSPECTIVO DE ALTERAÇÕES NEOPLÁSICAS E NÃO-  
NEOPLÁSICAS DA CAVIDADE ORAL DE CÃES NO DISTRITO FEDERAL**

**GUILHERME REIS BLUME**

**TESE DE DOUTORADO SUBMETIDA AO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
SAÚDE ANIMAL, COMO PARTE DOS  
REQUISITOS NECESSÁRIOS À OBTENÇÃO  
DO GRAU DE DOUTOR EM SAÚDE ANIMAL**

**APROVADA POR:**

**Fabiano Sant'Ana**

**FABIANO JOSÉ FERREIRA DE SANT'ANA, Doutor (Universidade de Brasília)  
(ORIENTADOR)**

**Marcelo Ismar S Santana**

**MARCELO ISMAR SILVA SANTANA, Doutor (Universidade de Brasília)  
(EXAMINADOR INTERNO)**

**Luciana Sonne**

**LUCIANA SONNE, Doutora (Universidade Federal do Rio Grande do Sul)  
(EXAMINADORA EXTERNA)**

**Claudio Severo Lombardo de Barros**

**CLAUDIO SEVERO LOMBARDO DE BARROS, Doutor (Universidade Federal de  
Mato Grosso do Sul)  
(EXAMINADOR EXTERNO)**

**BRASÍLIA-DF, 18 de DEZEMBRO de 2020**

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

BLUME, G. R. **Estudo retrospectivo de alterações neoplásicas e não-neoplásicas da cavidade oral de cães no Distrito Federal**. Brasília: Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília, 2020, 84 p. Tese de Doutorado.

Documento formal, autorizando reprodução desta tese de doutorado para empréstimo ou comercialização, exclusivamente para fins acadêmicos, foi passado pelo autor à Universidade de Brasília e acha-se arquivado na Secretaria do Programa. O autor reserva para si os outros direitos autorais, de publicação. Nenhuma parte desta tese de doutorado pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor. Citações são estimuladas, desde que citada a fonte.

## FICHA CATALOGRÁFICA

Blume, Guilherme Reis

Estudo retrospectivo de alterações neoplásicas e não-neoplásicas da cavidade oral de cães no Distrito Federal / Guilherme Reis Blume; orientação de Fabiano José Ferreira de Sant'Ana – Brasília, 2020. 84 p.: il.

Tese de Doutorado (D)– Universidade de Brasília/Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, 2020.

1. Doenças de cães. 2. Leishmaniose visceral canina. 3. Neoplasia. 4. Patologia oral. I. Sant'Ana, F.J.F. II. Estudo retrospectivo de alterações neoplásicas e não-neoplásicas da cavidade oral de cães

***“Aqui, no entanto, nós não olhamos para trás por muito tempo, nós continuamos seguindo em frente, abrindo novas portas e fazendo coisas novas, porque somos curiosos... E a curiosidade continua nos conduzindo por novos caminhos. Siga em frente.”***

**Walt Disney**

## SUMÁRIO

	<b>Página</b>
<b>RESUMO</b>	viii
<b>ABSTRACT</b>	ix
<b>1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b>	10
1.1 Introdução	10
1.2 Alterações neoplásicas	13
1.2.1 Melanoma	18
1.2.2 Carcinoma de células escamosas	21
1.2.3 Tumores odontogênicos	24
1.2.4 Papiloma	25
1.2.5 Neoplasias mesenquimais	26
1.2.5.1 Fibrossarcoma	26
1.2.5.2 Fibroma	28
1.2.5.3 Osteossarcoma	28
1.2.5.4 Hemangiossarcoma	30
1.2.5.5 Neoplasias musculares	31
1.2.6 Neoplasias de células redondas	32
1.2.6.1 Plasmocitoma	32
1.2.6.2 Mastocitoma	34
1.2.6.3 Neoplasias histiocíticas	36
1.3 Alterações não neoplásicas	37
1.3.1 Lesões inflamatórias	37
1.3.2 Lesões hiperplásicas	43
1.3.3 Leishmaniose	46
1.3.4 Outras alterações	46
<b>2. REFERÊNCIAS</b>	48
<b>3. OBJETIVO</b>	63

<b>4. INFORMAÇÕES ADICIONAIS</b>	64
<b>5. ARTIGO CIENTÍFICO (1)</b>	65
<b>6. ARTIGO CIENTÍFICO (2)</b>	71
<b>7. CONCLUSÕES</b>	84

# **Estudo retrospectivo de alterações neoplásicas e não-neoplásicas da cavidade oral de cães no Distrito Federal**

## **RESUMO**

Foram estudados 720 casos de lesões na cavidade oral em cães diagnosticados entre 2015-2020, no Distrito Federal, Brasil. Dessas alterações, 432 (60%) foram neoplásicas e 288 (40%) não neoplásicas. Das neoplasias, 229 (53%) foram consideradas malignas e 203 (47%) benignas, acometendo principalmente machos, de 43 raças diferentes, com idade média 9,4 anos, afetando principalmente gengiva e lábio. As principais neoplasmas foram melanoma (96/432 [22,2%]), fibroma odontogênico periférico (68/432 [15,7%]), papiloma (63/432 [14,5%]) e carcinoma de células escamosas (56/432 [12,9%]). As lesões não neoplásicas também acometeram predominantemente machos, de 41 raças diferentes, com idade média 8,9 anos, afetando principalmente gengiva, lábio e língua. Essas lesões foram diagnosticadas como inflamatórias (230/288 [79,8%]), hiperplásicas (47/288 [16,3%]) e como outras alterações (11/288 [3,8%]). Dentre as inflamações, destacam-se seis casos incomuns de leishmaniose visceral com manifestação exclusivamente oral, que foram confirmados pela histopatologia, imuno-histoquímica e PCR.

**Palavras-chave:** Doenças de cães, leishmaniose visceral canina, neoplasia, patologia oral.



## **Retrospective study of neoplastic and non-neoplastic lesions in the canine oral cavity in Distrito Federal**

### **ABSTRACT**

A total of 720 cases of oral cavity lesions were studied in dogs diagnosed between 2015-2020 in Distrito Federal, Brazil. Four-hundred and thirty-two (60%) lesions were neoplastic and 288 (40%) were non-neoplastic. Of the neoplasms, 229 (53%) were considered malignant and 203 (47%) benign, affecting mainly males, of 43 different breeds, with an average age of 9.4 years, affecting mainly the gum and lip. The main neoplasms included melanoma (96/432 [22.2%]), peripheral odontogenic fibroma (68/432 [15.7%]), papilloma (63/432 [14.5%]) and squamous cell carcinoma (CCE) (56/432 [12.9%]). Non-neoplastic lesions also affected males predominantly, from 41 different breeds, with an average age of 8.9 years, affecting mainly the gums, lip and tongue. These lesions were diagnosed as inflammatory (230/288 [79.8%]), hyperplastic (47/288 [16.3%]) and other lesions (11/288 [3.8%]). Also, six uncommon cases of visceral leishmaniosis with an exclusively oral manifestation were confirmed by histopathology, immunohistochemistry and PCR.

**Key words:** Canine visceral leishmaniosis, diseases of dogs, neoplasia, oral pathology.

# 1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

## 1.1 Introdução

Nas últimas décadas, os cães têm se tornado membros efetivos das famílias e, com isso, a preocupação com a saúde e o bem-estar eleva a expectativa de vida desses indivíduos. Na vida adulta e, principalmente na senilidade, as chances para o desenvolvimento de alterações mórbidas são maiores, principalmente neoplasmas, sendo cada vez mais importante e relevante a realização de estudos relativos ao seu diagnóstico, comportamento, tratamento e prevenção (VENTURINI, 2006; CRAY et al., 2020).

A cavidade oral representa o início do trato gastrintestinal. É uma estrutura complexa, formada por diversos tecidos em regiões anatômicas e histológicas distintas que podem ser alvo de diversas alterações, incluindo especialmente as neoplásicas e inflamatórias (VOS e VAN DER GAAG, 1987; NIEMIEC, 2008; GELBERG, 2013; LOMMER, 2013; PUTNOVÁ et al., 2020). Essas lesões podem ser localizadas, generalizadas, agudas ou crônicas, assintomáticas e cursarem com sinais clínicos como disfagia, halitose, dificuldade de apreensão, sialorreia, regurgitação, sangramentos, protrusão tecidual, perda dentária, hiporexia, anorexia e até morte, dependendo da gravidade do caso (KOSOVSKY e MATTHIESEN, 1991; NIEMIEC, 2008; WILLARD, 2010; GELBERG, 2013; LOMMER, 2013; UZAL et al. 2016; MUNDAY et al., 2017; MENDELSON et al., 2019). Com isso, predispõe-se o animal a condições de imunossupressão, enfermidades sistêmicas e outras complicações clínicas (VENTURINI, 2006). Além disso, doenças orais, especialmente periodontais, podem

servir como porta de entrada para bactérias, resultando secundariamente em miocardite, hepatite e nefrite (DEBOWES et al., 1996).

Neoplasias orais são pouco frequentes em cães e correspondem a aproximadamente 0,5 a 10% de todas as neoplasias que afetam essa espécie (WERNER et al., 1997; VASCELLARI et al., 2009; REQUICHA, 2010; GRÜNTZIG et al., 2015, CRAY et al., 2020). Com relação ao sistema digestório de animais domésticos, mais de 50% das neoplasias acometem a cavidade oral e orofaringe (GUEDES et al., 2016), atingindo 70% em cães (GELBERG, 2013), afetando principalmente a gengiva desses animais (COHEN et al., 1974, CRAY et al., 2020). Tumores orofaríngeos podem surgir dos lábios, mucosa bucal, língua, periodonto, tecidos odontogênicos, tonsilas, mandíbula e maxila (VOS e VAN DER GAAG, 1987). Devido à grande diversidade de tecidos que compõe a cavidade oral, diferentes neoplasmas podem surgir e sua incidência, comportamento biológico e prognóstico estão diretamente relacionados a sua origem (WILLARD, 2010; GUEDES et al., 2016).

As principais alterações inflamatórias geralmente são causadas por problemas de solução de continuidade da mucosa devido a lesões diretas, imunossupressão e desequilíbrio da microbiota (GUEDES et al., 2016). Esse processo inflamatório pode estar associado a doenças dentárias, agentes infecciosos, neoplasmas, distúrbios imunomediados da pele ou da mucosa ou serem respostas inflamatórias idiopáticas (LOMMER, 2013).

Exames complementares de imagem auxiliam no diagnóstico, estadiamento e triagem cirúrgica, pois neoplasmas malignas orais frequentemente invadem tecidos

adjacentes e algumas podem resultar em metástases (VOS e VAN DER GAAG, 1987; PIPPI e GOMES, 2016; MUNDAY et al., 2017).

A retirada das lesões é o tratamento mais frequente na rotina médico-veterinária e o exame histopatológico é fundamental para o diagnóstico e a classificação da alteração, além de fornecer informações importantes que direcionam a terapêutica e prognóstico, porém outros tratamentos como a quimioterapia, a radioterapia e a terapia fotodinâmica podem ser utilizados, principalmente se tratando de neoplasmas malignos (KOSOVSKY e MATTHIESEN, 1991; MCCAWE et al., 2000; VERSTRAETE, 2005; WILLARD, 2010; BONFANTI et al., 2015; GUEDES et al., 2016; MUNDAY et al., 2017). Outros exames incluem a citologia e a imuno-histoquímica, principalmente para auxílio na diferenciação entre alterações neoplásicas e inflamatórias, que em alguns casos, representa um desafio para o diagnóstico (SINGH et al., 2011; BONFANTI et al., 2015; MUNDAY et al., 2017; MIKIEWICZ et al., 2019). Deve-se realizar o diagnóstico precoce de lesões orais, pois diagnósticos tardios podem gerar dificuldades para o tratamento clínico (PUTNOVÁ et al., 2020).

Devido a semelhança macroscópica das lesões orais, o diagnóstico clínico pode ser desafiador, portanto, a biópsia é necessária para a diferenciação das doenças e determinação das causas (MIKIEWICZ et al., 2019). Há poucos estudos que comparam e trazem informação sobre lesões neoplásicas e não neoplásicas da cavidade oral de cães. Nos levantamentos consultados, houve um predomínio no diagnóstico de lesões neoplásicas em comparação às não neoplásicas (DENNIS et al., 2006; BONFANTI et al., 2015; WINGO, 2018; MIKIEWICZ et al., 2019), porém, em outros, o predomínio foi inverso (VENTURINI, 2006; SVENDENIUS e WARFVINGE, 2010).

Diante da carência dessas informações, particularmente na literatura nacional, torna-se oportuno destacar o levantamento desses dados, especialmente para auxiliar os médicos veterinários de animais de companhia atuantes no diagnóstico dessas condições.

## **1.2 Alterações neoplásicas**

Os principais neoplasmas orofaríngeos de cães incluem o papiloma, fibroma odontogênico periférico (FOP), carcinoma de células escamosas (CCE), melanoma, fibrossarcoma e plasmocitoma (BRODEY, 1970; GUEDES et al., 2016; MUNDAY et al., 2017; MURPHY et al., 2020). A maioria dos estudos apontam que esses tumores ocorrem predominantemente em cães sem raça definida (SRD) e de idade variada, com cães jovens apresentando usualmente neoplasmas benignos e animais adultos e idosos afetados por neoplasmas malignos. Nesses estudos, nota-se maior acometimento de cães machos (COHEN et al., 1974; VOS E VAN DER GAAG, 1987; WERNER et al., 1997; FERRO et al., 2004; SAPIERZYNSKI et al., 2007; SALGADO et al., 2008; REQUICHA, 2010; BONFANTI et al., 2015; SIMONS, 2015; SOUSA, 2018; MIKIEWICZ et al., 2019; CRAY et al., 2020) ou fêmeas (GOMES et al., 2009; WINGO, 2018), porém em alguns artigos, não se observou diferença significativa entre os sexos (VENTURINI, 2006; PUTNOVÁ et al., 2020).

A principal localização anatômica das neoplasias orais é a gengiva (COHEN et al., 1974; CRAY et al., 2020). Biopsias de língua não são comumente realizadas, entretanto dentre as afecções nessa região, as neoplásicas são as mais frequentemente diagnosticadas (BRODEY, 1970; DENNIS et al., 2006).

Os principais estudos brasileiros (Tabela 1) e internacionais (Tabela 2) de neoplasias orais em cães estão descritos a seguir.

**Tabela 1 – Principais estudos brasileiros de neoplasias orais em cães.**

<b>Autor</b>	<b>Estado</b>	<b>Período (anos)</b>	<b>N</b>	<b>Sexo mais afetado</b>	<b>Idade média (anos)</b>	<b>Região anatômica mais afetada</b>	<b>Raças mais acometidas</b>	<b>Diagnósticos mais frequentes</b>
Werner et al. (1997)	Paraná	21	31	Macho	8-10	Gengiva	SRD	CCE Hemangiossarcoma Epúlides fibromatoso
Ferro et al. (2004)	São Paulo	10	200	Macho	7,3-8,5	Gengiva	SRD	Melanoma CCE Fibrossarcoma
Venturini (2006)	São Paulo	5	194	Macho (p>0,05)	5-9	n.i.	Boxer Poodle SRD	Melanoma Epúlides fibromatoso CCE
Salgado et al. (2008)	Minas Gerais	5	24	Macho	7,5	Região jugal	SRD	Papiloma
Gomes et al. (2009)	Rio Grande do Sul	5	79	Fêmea	7,7	n.i.	SRD	Melanoma Épulis acantomatoso
Luz (2017)	Minas Gerais	10	91	Macho	9	Gengiva	SRD Rottweiler Boxer Cocker Spaniel	Epúlides Melanoma CCE
Sousa (2018)	Rio Grande do Sul	12	379	Machos	9,8	Gengiva	SRD Poodle Cocker Spaniel	Melanoma FOP AA CCE

\*N: número de amostras; SRD: sem raça definida; n.i.: não informado; CCE: carcinoma de células escamosas; AA: ameloblastomas acantomatoso.

**Tabela 2 – Principais estudos internacionais de neoplasias orais em cães.**

<b>Autor</b>	<b>País</b>	<b>Período (anos)</b>	<b>N</b>	<b>Sexo mais afetado</b>	<b>Idade média (anos)</b>	<b>Região anatômica mais afetada</b>	<b>Raças mais acometidas</b>	<b>Diagnósticos mais frequentes</b>
Voss e Van Der Gaag (1987)	Holanda	10	393	Macho	8	Gengiva	Boxer e Pastor alemão	Melanoma CCE Sarcoma
Dennis et al. (2006)	Estados Unidos	10	1.196	Sem diferença estatística	10	Língua	Chow chow Cocker Spaniel Golden Labrador Poodle	Melanoma CCE Papiloma Plasmocitoma
Sapierzynski et al. (2007)	Polônia	8	122	Macho	9	n.i.	Sem predisposição	Melanoma Fibrossarcoma CCE
Svendenius e Warfvinge (2010)	Suécia	6	280	Macho	8-10	n.i.	Boxer SRD Poodle Cocker Spaniel	FOP Melanoma AA CCE
Requicha (2010)	Portugal	14	161	Macho	6	n.i.	Boxer SRD	Melanoma Fibrossarcoma Epúlides
Simons (2015)	Holanda	13	110	Macho	7-8	Gengiva	Golden Labrador Pastor Alemão	AA Fibrossarcoma CCE Melanoma
Bonfanti et al. (2015)	Itália	4	85	Macho	9	Mandíbula Maxila	SRD	Melanoma CCE
Wingo (2018)	Estados Unidos	5	403	Fêmea	9,3	n.i.	SRD	FOP AA CCE Fibrossarcoma



Mikiewicz et al. (2019)	Ucrânia	3	340	Macho	4-11	Gengiva	SRD Labrador Yorkshire Pastor Alemão Boxer	FOP Melanoma CCE Fibrossarcoma Papiloma
Cray et al. (2020)	Estados Unidos	12	1.810	Macho	10	Gengiva Lábio	SRD	n.i.
Putnová et al. (2020)	República Tcheca	10	659	Sem diferença estatística	9-12	Gengiva	n.i.	Melanoma CCE AA

\*N: número de amostras; SRD: sem raça definida; n.i.: não informado; CCE: carcinoma de células escamosas; FOP: fibroma odontogênico periférico; AA: ameloblastomas acantomatoso.

O acometimento de mais de um tumor oral no mesmo animal é pouco descrito (SALGADO et al., 2008), porém há alguns relatos dessa situação na literatura (PÉREZ-MARTÍNEZ et al., 2000; SITZMAN, 2000; BONFANTI et al., 2015; SIMONS, 2015; RODRÍGUEZ et al., 2016).

O prognóstico dos tumores orais em cães é desfavorável em casos de neoplasias malignas e favorável nas benignas (WILLARD, 2010; UZAL et al. 2016). A frequência de neoplasias malignas aumenta com o avançar da idade (VENTURINI, 2006). Segundo Munday et al. (2017), a localização e a raça também podem alterar o prognóstico, com indícios de melhor prognóstico para neoplasias localizadas em regiões rostrais da cavidade oral e em cães braquiocefálicos. Conforme relatado por Simons (2015), 30 dos 110 casos de neoplasia oral em cães apresentaram recidiva após tratamento, principalmente em casos de CCE, fibrossarcoma e melanoma. O prognóstico é favorável se a neoplasia for removida totalmente e a taxa de recidiva for menor que 5% (KOSOVSKY e MATTHIESEN, 1991).

A seguir serão descritos alguns aspectos anatomopatológicos dos principais neoplasmas orais diagnosticados em cães.

### **1.2.1 Melanoma**

O melanoma é uma proliferação neoplásica maligna de melanócitos. Essas células dendríticas são originadas da migração e diferenciação de melanoblastos oriundos da crista neural do neuroectoderma durante a embriogênese (SULAIMON e KITCHELL, 2003; MURPHY et al., 2020).

Melanoma é uma das principais neoplasias da cavidade oral de cães, apresentando maior incidência em adultos a idosos, das raças Terrier, Cocker Spaniel, Golden Retrievers, Labrador Retriever e SRD, e raças com pele pigmentada podem apresentar tal lesão precocemente por possuírem maior predisposição (RAMOS-VARA et al., 2000; BERGMAN, 2007; THAMM e DOW 2009; SVENDENIUS E WARFVINGE, 2010; BONFANTI et al., 2015; MIKIEWICZ et al., 2019). Esse neoplasma é diagnosticado mais frequentemente em machos (PUTNOVÁ et al., 2020), fêmeas (SIMONS, 2015) e alguns autores relatam não haver predisposição sexual (RAMOS-VARA et al., 2000). Putnová et al. (2020) realizaram um levantamento das principais localizações anatômicas da cavidade oral acometidas por diversas neoplasias e o melanoma foi observado mais comumente na gengiva de região caudal da maxila. Outros estudos demonstraram frequência maior na gengiva e lábios (RAMOS-VARA et al., 2000; FERRO, et al., 2004; BERGMAN, 2007; SIMONS, 2015; LUZ, 2017; CARROLL et al., 2020).

Esta neoplasia possui comportamento clínico diferente dependendo da localização anatômica, uma vez que lesões orais apresentam comportamento mais agressivo, podendo levar a recidivas após remoção cirúrgica e induzir metástases tanto para linfonodos regionais quanto em locais distantes, como por exemplo o pulmão (VOS e VAN DER GAAG, 1987; RAMOS-VARA et al., 2000; SMEDLEY et al., 2011b; CONCEIÇÃO e LOURES, 2016; MURPHY et al., 2020). Williams e Packer (2003) realizaram um estudo com relação ao tamanho dos linfonodos acometidos por metástase de melanoma oral canino onde a grande maioria dos linfonodos estavam aumentados, porém alguns encontravam-se com tamanho normal, demonstrando a

importância na investigação de linfonodos regionais em casos de melanoma oral. Em outros estudos, 57,9% (VOS e VAN DER GAAG 1987) e 30,76% (SIMONS, 2015) dos casos de melanoma oral, apresentaram metástase para linfonodo regional. Em um estudo recente, com alta sensibilidade e especificidade, foi correlacionada a probabilidade de invasão linfática com o tamanho de melanomas orais, onde tumores < 6,5 mm não apresentam chance de ter invasão, enquanto em tumores com tamanho  $\geq$  24,5 mm de diâmetro essa probabilidade é alta (CARROLL et al., 2020).

Macroscopicamente, o melanoma possui crescimento rápido, apresentado graus variáveis de pigmentação, usualmente com necrose, ulceração, podendo haver fratura patológica e destruição dentária (WILLARD, 2010; UZAL et al., 2016; MURPHY et al., 2020). Microscopicamente a neoplasia apresentam arranjo principalmente poligonal, fusiforme ou misto, raramente apresentando o arranjo de células claras (RAMOS-VARA et al., 2000; MURPHY et al., 2020). Os melanócitos exibem grau diversificado de grânulos enegrecidos intracitoplasmáticos, porém em casos indiferenciados, esses grânulos de melanina podem estar ausentes sendo chamado de melanoma amelanótico, dificultando o diagnóstico na histopatologia, requerindo muitas vezes o auxílio diagnóstico da imuno-histoquímica (IHQ) (GELBERG, 2013; AGAIMY et al., 2016; ANDRADE, 2018). Melanoma amelanótico pode ser diferenciado de outros processos neoplásicos como neoplasias de células redondas, carcinomas e sarcomas indiferenciados (WILLARD, 2010; GELBERG, 2013; MURPHY et al., 2020).

Em um estudo retrospectivo, foram observados 26 melanomas, com frequência maior de melanomas melanóticos (19 casos) em comparação aos amelanóticos (7 casos) (REQUICHA, 2010). Frequência elevada de melanomas pigmentados também

foi observada em outro estudo, em que 42% dos casos de melanoma oral, 83% desses apresentaram melanócitos pigmentados, 9% foram agrupados em melanomas parcialmente amelanóticos e 8% para completamente sem pigmentos (PUTNOVÁ et al., 2020).

Metaplasia óssea ou condroide em melanomas orais é incomumente visualizada, porém com mesmo prognóstico que os demais tipos de melanomas orais com maior predisposição em animais idosos e de raças pequenas (OYAMADA et al., 2007; SÁNCHEZ et al., 2007; ELLIS et al., 2010). Nos casos de melanoma amelanótico oral com formação osteocartilaginosa, a IHQ assume grande importância como auxílio diagnóstico, conforme relatado por Andrade et al. (2018) em um caso dessa neoplasia que resultou em metástase pulmonar em um cão Pastor Alemão, macho, de 10 anos. A utilização de anticorpos como Melan-A, antígeno melanocítico PNL2, proteínas relacionadas à tirosinase 1 e 2 (TRP-1 e TRP-2), S-100, vimentina, tirosinase e HMB-45 são importantes para a confirmação na IHQ (RAMOS- VARA et al., 2000; SMEDLEY et al., 2011a; ROLIM et al., 2012; GELBERG, 2013; ANDRADE 2018).

Fatores prognósticos devem ser analisados microscopicamente em casos de melanoma oral, incluindo invasão linfática, ulceração, índice mitótico, atipia nuclear, atividade juncional, e grau de pigmentação, além do tamanho do tumor (RAMOS- VARA et al., 2000; SMEDLEY et al., 2011b; CARROLL et al., 2020)

### **1.2.2 Carcinoma de células escamosas**

O carcinoma de células escamosas (CCE) é a neoplasia oral mais comum em gatos, cavalos e animais de produção (GELBERG, 2013; MUNDAY et al., 2017). Em

cães varia entre primeira (WERNER et al., 1997; WINGO, 2018), segunda (FERRO et al., 2004; Venturini, 2006; DALECK et al., 2007; BONFANTI et al., 2015; MIKIEWICZ et al., 2019; PUTNOVÁ et al., 2020) e a terceira (VOS e VAN DER GAAG, 1987; SIMONS, 2015; LUZ, 2017) neoplasia mais observada. Embora a etiopatogênese tumoral em cães não seja totalmente conhecida, há indícios de que a infecção pelo papilomavírus e lesão celular causada por radiação crônica atuem como fatores predisponentes (MUNDAY et al., 2015; UZAL et al., 2016). Outros fatores foram sugeridos por Bertone et al. (2003) como causa de CCE oral em gatos, como a inalação passiva de fumaça de tabaco, dieta a base de enlatados e produtos para controle de pulgas (como colares, xampus, spray, entre outros). Em bovinos a intoxicação crônica por *Pteridium arachinoideum* (samambaia) é um fator etiológico importante no aparecimento de CCE no trato digestivo superior (MASUDA et al., 2011). Alguns estudos mostram que não há diferença entre os sexos ou raça de cães acometidos por CCE oral (RAMOS-VARA et al., 2000; VERHAERT, 2010; PUTNOVÁ et al., 2020).

O carcinoma de células escamosas oral canino pode ser classificado de acordo com a sua localização em tonsilar e não tonsilar, sendo que este último possui um prognóstico mais favorável e os principais locais de CCE não tonsilar são assoalho da cavidade oral, gengiva da porção rostral da mandíbula e língua (VERHAERT, 2010; WILLARD, 2010; NEMEC et al., 2012; PUTNOVÁ et al., 2020). Em gatos, afeta principalmente a língua e tonsilas (GELBERG, 2013, MUNDAY et al., 2017).

Esses tumores são localmente invasivos, podem infiltrar o tecido ósseo adjacente, porém com baixa incidência de metástases, caracterizando-se

macroscopicamente como uma lesão plana, nodular ou exofítica, ulcerativa, variando de milímetros a grandes proporções (GROSS et al., 2009; NEMEC et al., 2012; SIMONS, 2015; MAULDIN e PETERS-KENNEDY, 2016; MUNDAY et al., 2017).

Em um estudo realizado por Vos e Van der Gaag, (1987), 93,8% dos CCEs tonsilares apresentaram metástase principalmente para linfonodo regional, enquanto 66,7% dos não tonsilares apresentaram infiltração óssea adjacente com 6,7% de ocorrência de metástases, inclusive podendo acometer tecido ósseo extra craniano (CLARKE et al., 2011).

Na microscopia, a visualização de lâminas concêntricas internas de queratina assumindo arranjo descrito como “pérolas córneas” é comumente observado no CCE bem diferenciado, diferentemente do pouco diferenciado onde há disqueratose individual de queratinócitos e elevado pleomorfismo (GROSS et al., 2009; CONCEIÇÃO e LOURES, 2016; MURPHY et al., 2020). Pode ainda ser subclassificado microscopicamente em convencional (pouco, moderadamente ou bem diferenciado), papilar, fusiforme, verrucoso, adenoescamoso/adenoide, basaloide e *in situ* (GROSS et al., 2009; NEMEC et al., 2012; MUNDAY et al., 2017). Embora haja divergência no uso de subclassificações microscópicas entre os patologistas, o conhecimento delas é necessário pois há diferença no comportamento clínico e prognóstico entre os subtipos e alguns destes dependem de IHQ para confirmação e diagnóstico definitivo (NEMEC et al., 2012; MUNDAY et al., 2017).

### 1.2.3 Tumores odontogênicos

Tumores odontogênicos foram por muito tempo classificados com epúlides ou épulis, sendo esses termos inespecíficos, geralmente usados clinicamente para aumento de volume nodular na gengiva (VERHAERT, 2010; GUEDES et al., 2016; UZAL et al. 2016). A nomenclatura anteriormente dada ao épulis acantomatoso foi alterada para ameloblastoma acantomatoso e os épulis ossificante e fibromatoso para fibroma odontogênico periférico (PIPPI e GOMES, 2016). Macroscopicamente pode ser difícil a diferenciação desses tumores para hiperplasia gengival focal, sendo importante o exame histopatológico para diferenciação (GELBERG, 2013).

Fibroma odontogênico é um dos tumores odontogênicos mais comuns em cães, apresentando comportamento benigno, acometendo principalmente a gengiva de cães jovens, com baixa invasão tecidual local e sem ocorrência de metástase (LUCENA et al., 2003; FERRO et al., 2004; GUEDES et al., 2016). Macroscopicamente, são massas geralmente nodulares, não ulceradas, pedunculadas, podendo haver pigmentação (VERHAERT, 2010). Microscopicamente, é caracterizado por proliferação mesenquimal composta por fibroblastos entremeados a denso colágeno fibrilar, semelhante ao ligamento periodontal que o origina (GUEDES et al., 2016).

O ameloblastoma acantomato possui comportamento mais agressivo, mesmo sendo pouco metastático, podendo infiltrar e invadir o tecido ósseo local (WILLARD, 2010; SIMONS, 2015; GUEDES et al., 2016). Os principais locais de acometimento dessa neoplasia incluem as regiões rostral da mandíbula e caudal da maxila e mandíbula (GARDNER, 1996; PUTNOVÁ et al., 2020). Macroscopicamente, pode ser semelhante ao FOP, porém na microscopia, há proliferação mesenquimal e do epitélio



odontogênico, este último caracterizado por projeções e invaginações digitiformes que por vezes se unem com células em paliçadas na periferia (GUEDES et al., 2016; MIKIEWICZ et al., 2019)

#### **1.2.4 Papiloma**

Papilomas são caracterizados por proliferação epiteliais bem diferenciadas, que podem regredir espontaneamente e são classificados como papiloma viral, com a indução tumoral pelo papilomavirus canino tipo 1 ou papiloma escamoso, sem a presença do vírus (WILLARD, 2010; GELBERG, 2013; UZAL et al., 2016). Papilomas escamosos tendem a ser únicos e comuns em animais mais velhos, ao contrário do papiloma viral, porém em ambos não há predisposição racial e sexual (MUNDAY et al., 2017; MIKIEWICZ et al., 2019). Papilomas orais possuem frequência variável na cavidade oral em cães, sendo relatado como a primeira (SALGADO et al., 2008) ou até a quinta neoplasia (REQUICHA, 2010; MIKIEWICZ et al., 2019) mais diagnosticada.

Macroscopicamente são caracterizadas por lesões papiliformes, irregulares com formato de “couve-flor”, esbranquiçadas a acinzentadas, geralmente macias, podendo ser única ou múltiplas e afetando principalmente lábios, língua e faringe (BIRICIK et al., 2008; GELBERG, 2013; GUEDES et al., 2016; MUNDAY et al., 2017). Na microscopia, são caracterizadas por projeções epiteliais bem diferenciadas, irregulares, com queratinócitos confinados por uma membrana basal, sendo esta alteração importante na diferenciação entre papiloma e carcinoma de células escamosas papilar (MUNDAY et al., 2017). Esses queratinócitos podem sofrer o efeito citopático do vírus, sendo chamados de “coilócitos”, apresentando-se morfológicamente amplos, com citoplasma

azul-acinzentado, podendo conter vacúolos não corados, com acúmulo de grânulos querato-hialinos e raramente inclusões intranucleares (GUEDES et al., 2016; MUNDAY et al., 2017). A inflamação linfocítica permeando a neoplasia indica regressão nos casos de papiloma viral (MUNDAY et al., 2017).

## **1.2.5 Neoplasias mesenquimais**

### **1.2.5.1 Fibrossarcoma**

O fibrossarcoma é uma neoplasia mesenquimal maligna proveniente de fibrócitos ou fibroblastos, sendo a terceira neoplasia maligna mais comum em cães e a segunda em gatos, correspondendo a 8-25% dos tumores orais em cães e 20% em felinos, podendo ser localmente invasiva e metastática (SALISBURY e LANTZ, 1988; LIPTAK e WITHROW 2007; GELBERG, 2013; MUNDAY et al., 2017; MIKIEWICZ et al., 2019). O fibrossarcoma acomete predominantemente raças de grande porte, principalmente Golden e Labrador Retriever (CIEKOT et al., 1994; GARDNER 2013), e a média da idade acometida é de 7 a 8 anos, variando de 1,5 a 13 anos (GARDNER 2013; SIMONS, 2015). Na maioria dos estudos, o fibrossarcoma ocorre mais em machos do que em fêmeas (DORN e PRIESTER, 1976; GARDNER 2013), porém essa predileção sexual não tem sido definida.

São neoplasias macroscopicamente únicas, pálidas, firmes e infiltrativas. A histopatologia revela proliferação de células fusiformes com elevada atipia, alto índice mitótico, pouco estroma colagenoso e necrose (DUBIELZIG, 1982; MUNDAY et al., 2017). Geralmente está localizada na gengiva da maxila, entre o dente canino e os pré-molares (VERHAERT 2010; SIMONS, 2015), mas também pode acometer a gengiva

da mandíbula e o palato duro (CIEKOT et al., 1994; GARDNER 2013). Há relatos também que não indicam um local específico da cavidade oral para a ocorrência do fibrossarcoma (PUTNOVÁ et al., 2020). Apesar de histologicamente parecer benigno, o que dificulta diferenciar dos fibromas, o fibrossarcoma é localmente invasivo (SALISBURY e LANTZ, 1988). Os sarcomas de tecido mole, principalmente os que afetam a pele de cães, como o fibrossarcoma, são atualmente classificados em diferentes graus, porém essa graduação não fornece prognóstico adequado quando presente na cavidade oral, não sendo, portanto, utilizada (KUNTZ et al., 1997; DENNIS et al., 2011).

Devido seu comportamento invasivo, o tratamento para o fibrossarcoma é agressivo e inclui a remoção cirúrgica completa da lesão (SALISBURY e LANTZ, 1988), pois esse tumor é bastante recidivante, principalmente por ter a capacidade de infiltrar o osso (NIELSEN, 1983; RICHARDSON et al., 1985). A recidiva local é relatada em cerca de 59% dos animais acometidos (WALLACE et al., 1992). Metástases para o linfonodo ocorre em menos de 30% dos casos (LIPTAK e WITHROW 2007), enquanto para o pulmão pode ser em mais de 27%, principalmente quando a intervenção é tardia (WALLACE et al., 1992).

Em um estudo, foi observada infiltração óssea de fibrossarcoma oral em 72% dos casos, 20% de metástase para linfonodos regionais e 12% para metástases pulmonares (CIEKOT et al., 1994). Vos e Van der Gaag (1987) descrevem dez casos (55,6%) de fibrossarcoma oral apresentando comprometimento ósseo e quatro (22,2%) com metástase para linfonodo, sendo que em um também houve metástase para pulmão e rim. Já no levantamento de Simons (2015), 11,11% dos casos apresentaram

comprometimento ósseo, remetendo cautela e observação mais aprofundada nesses casos.

#### **1.2.5.2 Fibroma**

Fibromas não odontogênicos são tumores raros, não metastáticos, caracterizados por fibroblastos bem diferenciados, formando uma lesão nodular, bem demarcada e a diferenciação entre essa neoplasia e o fibroma odontogênico periférico se dá pela presença do epitélio odontogênico e localização anatômica, onde tumores fora da arcada dentária e sem epitélio favorecem o diagnóstico de fibroma (MUNDAY et al., 2017 MURPHY et al., 2020).

#### **1.2.5.3 Osteossarcoma**

Osteossarcoma é um neoplasma mesenquimal maligno de origem óssea com produção osteoide por osteoblastos neoplásicos (THOMPSON e DITTMER, 2017). Quando acomete a cavidade oral são classificados como osteossarcomas axiais ou de ossos planos (DICKERSON et al., 2001; CHUN e LORIMIER, 2003). O osteossarcoma de maxila ou mandíbula é o quarto tumor não odontogênico mais comum na cavidade oral de cães, representando cerca de 49% dessa neoplasia no esqueleto axial (HEYMAN et al., 1992).

Esse neoplasma ocorre mais frequentemente em raças de grande porte (SCHWARZ e WITHROW, 1991a; SCHWARZ e WITHROW, 1991b), como Labrador Retriever (SIMONS, 2015), e há relatos de que 73% dos cães com osteossarcoma na maxila e, 100% com essa neoplasia na mandíbula pesavam mais de 20 kg (SCHWARZ e WITHROW, 1991a; SCHWARZ e WITHROW, 1991b). Esse tumor é mais relatado

nas regiões mais caudais da maxila e principalmente da mandíbula (PUTNOVÁ et al., 2020). A predisposição sexual ainda não está bem elucidada, visto que há divergência entre os estudos (WALLACE et al., 1992; STRAW et al., 1996), e a idade dos animais acometidos pelo osteossarcoma oral geralmente varia de 7 a 10 anos de idade (WALLACE et al., 1992; STRAW et al., 1996; SIMONS, 2015).

Macroscopicamente, o osteossarcoma consiste de massa expansiva, densa, com áreas de destruição do tecido, o que resultam em sinais clínicos como dor e desconforto, associados principalmente ao movimento articular da boca (CHUN e LORIMIER, 2003). Nas radiografias dentárias observa-se variação de padrões líticos, mistos ou produtivos, porém é necessária a realização da análise histopatológica para conclusão do diagnóstico (THOMPSON e DITTMER, 2017). Histologicamente, o osteossarcoma é caracterizado por osteoide e/ou matriz óssea produzida por osteoblastos malignos. As células neoplásicas são pleomórficas, fusiformes a ovaladas e podem ser semelhantes a osteoblastos não neoplásicos, sendo comum encontrar numerosas mitose. Essa neoplasia pode ser histologicamente classificada em pouco diferenciado, osteoblástico, condroblástico, fibroblástico, telangiectático e de células gigantes (THOMPSON e DITTMER, 2017).

Os osteossarcomas orais são localmente agressivos e, por isso, apresentam alto índice de recidivas, sendo descrito até 50% de recidivas dos osteossarcomas mandibulares e até 90% dos maxilares, após exérese (HEYMAN et al., 1992). Em contrapartida, essa neoplasia na mandíbula e maxila de cães tem menor potencial metastático quando comparado com outro osteossarcoma axial, (HEYMAN et al., 1992; STRAW et al., 1996), principalmente tratando-se dos pulmões (HEYMAN et al., 1992).

Os osteossarcomas geralmente não metastatizam para os linfonodos regionais, (HEYMAN et al., 1992; THOMPSON e DITTMER, 2017). A ampla ressecção cirúrgica é o tratamento recomendado para osteossarcoma oral (WALLACE et al., 1992; STRAW et al., 1996), podendo ser realizado também radioterapia e quimioterapia (STRAW et al., 1996).

#### **1.2.5.4 Hemangiossarcoma**

Hemangiossarcoma é uma neoplasia maligna de origem do endotélio vascular que afeta principalmente cães, e com menor frequência outras espécies como gatos, bovinos e cavalos (SCHULTHEISS, 2004; STOCK et al., 2011). A maioria dos estudos indica que o baço é o órgão mais acometido (BROW et al., 1985; HOSGOOD, 1991), sendo responsável por 45% a 51% dos tumores esplênicos (DAY et al., 1995; SPANGLER e KASS 1997). O hemangiossarcoma oral não é muito comum, sendo encontrado em cinco de 40 cães com essa neoplasia (FLORES et al., 2012). Há relatos de hemangiossarcoma na língua (DENNIS et al., 2006), gengiva (REMEEUS e VERBEEK, 2002; PAPADIMITRIOU et al., 2014) e faringe (ANJOS et al., 2016) de cães. Devido à escassez de trabalhos, pouca informação é conhecida quando o hemangiossarcoma encontra-se na cavidade oral. De modo geral, não há predileção racial ou sexual nos cães (HOSGOOD, 1991) e a média de idade é de 10 anos (BROWN et al., 1985). Em gatos é mais raro e corresponde a 0,5% a 2% de todas as neoplasias nessa espécie independentemente do local, sendo mais frequente em gatos de pelo curto (SMITH, 2003), de 8 a 12 anos de idade (ROOF-WAGES et al., 2015), não havendo também predisposição por sexo ou raça (YEE-KA et al., 2018).

Macroscopicamente o hemangiossarcoma consiste em uma massa solitária ou multifocal, de tamanho variado, cinza a vermelho escuro, macia, pouco circunscrita, não encapsulada, friável e geralmente preenchida por sangue ou com áreas de necrose (REMEEUS E VERBEEK, 2002; GROSS et al., 2009; PAPADIMITRIOU et al., 2014). Histologicamente é caracterizada por células endoteliais imaturas e pleomórficas, com formação de espaços vasculares de tamanho variável e preenchidas por sangue ou até trombos (GAMLEM E NORDSTOGA, 2008). Em alguns casos, é necessária a realização da imuno-histoquímica para fornecer o diagnóstico definitivo (MILLER et al., 1992; GAMLEM E NORDSTOGA, 2008).

#### **1.2.5.5 Neoplasias musculares**

Tumores musculares são incomuns na cavidade oral de cães e difíceis de serem diferenciados de fibroma e fibrossarcoma (MUNDAY et al., 2017). Os rabdomiossarcomas, por exemplo, são sarcomas não odontogênicos da musculatura esquelética (NAKAICHI et al., 2007; KATO et al., 2012) que raramente acometem a cavidade oral (MURAKAMI et al., 2010; KIMURA et al., 2013; DIAS et al., 2018), mas quando ocorre, geralmente é em cães (CHAPMAN et al., 2008). Essa neoplasia maligna se origina de células mesenquimais primitivas (KIMURA et al., 2013). Macroscopicamente são massas únicas ou múltiplas de vários tamanhos, sólidas, invasivas e possuem alto potencial metastático (MURAKAMI et al., 2010; KATO et al., 2012; KIMURA et al., 2013). Os animais acometidos geralmente são adultos a senis, embora possa ser encontrada em animais jovens (FERRO et al., 2004). As regiões da cavidade oral e tecidos vizinhos já acometidas por essa neoplasia em cães incluem

faringe (LADDS E WEBSTER 1971), gengiva (KIM et al., 1996; KIMURA et al., 2013), laringe (MADEWELL et al., 1988; BLOCK et al., 1995; DIAS et al. 2018) e língua (LASCELLES et al., 1998; BROCKUS E MYERS 2004; CHAPMAN et al., 2008). Por ter baixa ocorrência, não é conhecida a predileção racial e sexual, além do comportamento da neoplasia e o tempo médio de sobrevivência dos animais acometidos (LASCELLES et al., 1998; DIAS et al. 2018).

### **1.2.6 Neoplasias de células redondas**

#### **1.2.6.1 Plasmocitoma**

Plasmocitoma é uma neoplasia maligna proveniente de células da linhagem plasmocítica dos linfócitos B, e quando originada em tecidos moles, é denominada plasmocitoma extramedular (BORGATTI, 2010; MURPHY et a., 2020). Essa neoplasia é rara em gatos, mas em cães representa cerca de 5,2% de todos os tumores orais (WRIGHT et al., 2008), podendo chegar a 9% (KUPANOFF E POPOVITCH, 2006). Aproximadamente 22 a 28% dos plasmocitomas extramedulares estão localizados na cavidade oral (SMITHSON et al., 2012). Esse neoplasma se desenvolve a partir de tecidos cutâneos ou mucocutâneos (WRIGHT et al., 2008) e os locais de maior ocorrência são a cavidade oral, lábios, laringe, pavilhão auricular, mento, traqueia, estômago, cólon e dedos (RAKICH et al., 1989; KUPANOFF E POPOVITCH, 2006). Em relação a cavidade oral, o plasmocitoma já foi observado na língua, maxila, palato duro e lábio (WRIGHT et al., 2008; PUTNOVÁ et al., 2020).

A média da idade dos cães acometidos pelo plasmocitoma é de 8 a 10 anos e as raças mais acometidas são Cocker Spaniels e Terriers, como o Scottish Terriers



(RAKICH et al., 1989; CLARK et al., 1992). A macroscopia é caracterizada por uma massa medindo até 1,0 cm de diâmetro, arredondada, avermelhada, regular e que pode estar ulcerada (BAER e PATNAIK, 1989; WRIGHT et al., 2008). Acredita-se que o plasmocitoma oral pode se desenvolver em locais de inflamação crônica, como em casos de gengivite e doença periodontal (WRIGHT et al., 2008). Na histologia, os plasmócitos neoplásicos podem ser semelhantes a plasmócitos normais, observando-se células ovais com citoplasma variável e basofílico com área perinuclear clara e núcleo periférico, ocasionalmente duplo ou múltiplo. Menos de 10% dos plasmocitomas são acompanhados por deposição de material compatível com amiloide (CLARK et al., 1992; WITHROW E VAIL, 2001).

Apesar do plasmocitoma oral ser localmente agressivo e causar osteólise, o prognóstico é favorável e a taxa de metástases é baixa (RAKICH et al., 1989; SMITHSON et al., 2012). Recidivas não são comuns e, geralmente, os casos de recidivas ocorrem porque essa neoplasia não é removida com margem de segurança adequada, o que pode ocorrer devido à localização do tumor, principalmente quando este está em locais de difícil acesso e ressecção (CLARK et al., 1992). Portanto, o tratamento de predileção é a excisão cirúrgica completa da lesão (RAKICH et al., 1989; CLARK et al., 1992). Caso o plasmocitoma esteja localizado na região da gengiva, indica-se realização de maxilectomia parcial ou mandibulectomia para evitar recidivas (CLARK et al., 1992).

### 1.2.6.2 Mastocitoma

Mastocitoma é um neoplasma maligno que ocorre principalmente na pele (VILLAMIL et al., 2011), mas é descrita em outros órgãos, incluindo a cavidade oral, sendo esse o principal local de ocorrência dos mastocitomas extracutâneos (HILLMAN et al., 2010; ELLIOT et al., 2016). Mastocitoma oral é incomum e representa cerca de 1,8% e 0,8% das neoplasias orais em cães e gatos, respectivamente (VOS e VAN DER GAAG, 1987; STEBBINS et al., 1989; MURPHY et al., 2020). Há relatos dessa neoplasia na língua, gengiva, lábio, faringe, laringe e palato duro (DENNIS et al., 2006; HILLMAN et al., 2010; ELLIOT et al., 2016), e recentemente foi relatado na tonsila (SHEKELL et al., 2018).

O mastocitoma oral ou perioral acomete principalmente as raças Labrador Retriever, Golden Retriever, Boxer, Poodle, Cocker Spaniel e SRD (PAITNAIK et al., 1982; GIEGER et al., 2003; HILLMAN et al., 2010; ELLIOT et al., 2016). Porém, Elliot et al. (2016) mostraram que não houve associação significativa entre a ocorrência dessa neoplasia oral e a raça. Em relação ao sexo, os cães geralmente são machos, com idade entre 5 e 10 anos, mas não há análises estatísticas que comprovem tais predileções (ELLIOT et al., 2016).

Macroscopicamente consiste em uma massa de tamanho variável, firme e esbranquiçada. Na microscopia, o neoplasma é infiltrativo e composta por células redondas dispostas em mantos com pleomorfismo variável e podem estar acompanhadas por eosinófilos. As células redondas possuem núcleo central, redondo a ovoide com pequenos nucléolos, variavelmente proeminentes, e frequentemente com cromatina condensada. O citoplasma é amplo e contém grânulos basofílicos,

metacromáticos e abundantes, característicos de mastocitoma bem diferenciado. Os grânulos podem ser corados e mais bem visualizados pelo azul de toluidina (GROSS et al., 2009; SHEKELL et al., 2018).

O comportamento desse neoplasma na cavidade oral ainda não está bem elucidado, como na pele, devido ao número limitado de casos envolvendo essa região, porém o comportamento potencialmente maligno deve ser considerado (UZAL et al., 2016; MURPHY et al., 2020). Estudos têm mostrado que a localização anatômica é um indicador de prognóstico e os mastocitomas orais e periorais têm comportamento biológico diferente e tendem a ser mais agressivos do que os cutâneos (GIEGER et al., 2003; HILLMAN et al., 2010). O comportamento agressivo é caracterizado por acometimento dos linfonodos e por metástases à distância, resultando no envolvimento sistêmico e em alguns casos, em morte (HILLMAN et al., 2010). Estudos revelaram que o mastocitoma oral e perioral apresentou metástases nodais em 55% (ELLIOT et al., 2016) e 72% (HILLMAN et al., 2010) dos cães e o tempo médio de sobrevivência pode variar de nove (ELLIOT et al., 2016) a 14 meses, em comparação com cães sem metástases em linfonodos (mediana de 52 meses) (HILLMAN et al., 2010). Portanto, o prognóstico desse neoplasma oral é desfavorável, sendo na maioria das vezes, necessário um tratamento agressivo. Apesar da graduação histológica desenvolvida por Patnaik et al. (1982) não ser aplicável aos mastocitomas extracutâneos, um trabalho associou o índice mitótico com o prognóstico de cães acometidos e revelou que o prognóstico era desfavorável quando o índice mitótico era maior que cinco em dez campos de maior aumento (400x), com mediana de 90 dias para o tempo de progressão do tumor e 120 dias para o tempo de sobrevida (ELLIOT et al., 2016). Logo,

o índice mitótico é um forte indicativo de prognóstico e pode orientar os médicos veterinários a decidir por uma terapia mais rigorosa (ELLIOT et al., 2016). Apesar desse neoplasma na cavidade oral (mucosa oral ou junção mucocutânea) ser mais agressiva, a localização exata dos mastocitomas orais e periorais não foi significativamente associada ao tempo médio de sobrevivência (HILLMAN 2010; ELLIOT et al., 2016).

### **1.2.6.3 Neoplasias histiocíticas**

Neoplasias histiocíticas orais são descritas em cães, porém são raras em gatos (KRAJE et al., 2001). Esse neoplasma tem origem das células de Langerhans da linhagem de células dendríticas (histiocitoma e sarcoma histiocítico) e podem acometer tanto a pele quanto as mucosas, como língua e região orofaríngea (MERAD et al., 2008). Os histiocitomas quando presentes na pele são encontradas em cães de todas as idades, principalmente jovens, acometendo principalmente cães das raças Boxer e Dachshund (TAYLOR et al., 1969). Apesar de essa neoplasia ocorrer em junções mucocutâneas e na cavidade oral, poucos são os relatos nesta região. Um estudo de cinco neoplasmas na língua de cão encontrou um histiocitoma sem indícios de metástase e recidiva (DALECK et al., 2007), enquanto em um levantamento de 1.196 lesões na língua, apenas um sarcoma histiocítico foi evidenciado (DENNIS et al., 2006). Outro levantamento de 659 lesões orais diagnosticou menos de 1% dos casos como histiocitoma, porém este trabalho não informava a localização exata do neoplasma (PUTNOVÁ et al., 2020). Com isso, poucas são as informações sobre as neoplasias histiocíticas que acometem a cavidade oral.

### **1.3 Alterações não neoplásicas**

Há poucos estudos comparando lesões não neoplásicas e neoplásicas na cavidade oral de cães. Alguns artigos demonstraram frequência maior de lesões neoplásicas (DENNIS et al., 2006; BONFANTI et al., 2015; WINGO, 2018; MIKIEWICZ et al., 2019), enquanto as não neoplásicas foram mais comuns em outros estudos (VENTURINI, 2006; SVENDENIUS e WARFVINGE, 2010). As principais alterações não neoplásicas encontradas foram lesões inflamatórias (DENNIS et al., 2006; BONFANTI et al., 2015 WINGO, 2018) e hiperplásicas (SVENDENIUS E WARFVINGE, 2010; MIKIEWICZ et al., 2019).

A seguir serão descritas as principais lesões não neoplásicas orais em cães.

#### **1.3.1 Lesões inflamatórias**

Usualmente, as lesões inflamatórias da cavidade oral ocorrem secundariamente a lesões diretas, imunossupressão e desequilíbrio da microbiota local. Lesões diretas podem ser provocadas por irritantes químicos, compostos tóxicos, queimaduras térmicas ou elétricas e traumatismo, servindo como porta de entrada para bactérias oportunistas. A microbiota oral é desequilibrada por doenças sistêmicas, autoimunes, desequilíbrios nutricionais ou hormonais, alteração do pH salivar e antibioticoterapia prolongada, favorecendo o crescimento de bactérias patogênicas (GELBERG, 2013; GUEDES et al., 2016).

Comumente, as bactérias da placa dentária estão envolvidas na patogênese das estomatites em cães, muitas vezes associadas à doença periodontal, com produção de toxinas que destroem os tecidos adjacentes e causam inflamação (FREEMAN et al.,

2006; WILLARD, 2010; KOUKI et al., 2013). Um levantamento sobre afecções orais em diversas espécies, revelou que a principal lesão observada em cães foi a doença periodontal (71,4%), acometendo frequentemente animais acima dos sete anos e de raças de pequeno porte (VENTURINI, 2006). O baixo índice de higienização bucal em cães, favorece o acúmulo e adesão, ao longo do tempo, de bactérias, formando placas bacterianas protegidas da saliva por um biofilme. Há posterior mineralização, formando o cálculo dentário, o que conseqüentemente predispõe a inflamação oral (SILVA, 2011; UZAL et al. 2016). Embora a causa precisa da lesão inflamatória oral seja desconhecida, acredita-se que haja alteração do sistema imunológico do animal, além do envolvimento de fatores genéticos, nutricionais, ambientais, e associação com diversos patógenos como vírus, bactérias e fungos (LYON, 2005; MIKIEWICZ et al., 2019).

A inflamação na gengiva, principalmente na região do sulco gengival, é ativada pela resposta do hospedeiro devido à exposição contínua ao antígeno bacteriano e aos efeitos diretos dos produtos bacterianos (LYON, 2005). Essa interação entre a placa bacteriana e o hospedeiro e sua resposta imunológica é complexa e a doença periodontal parece resultar de um desequilíbrio entre o hospedeiro e os micro-organismos. Esse desequilíbrio pode ocorrer quando a quantidade ou qualidade das bactérias é alterada ou quando a imunidade do animal está comprometida. A resposta local a uma composição de placa específica é regulada pelo sistema imunológico individual, onde a resposta imunológica adequada não permite a progressão da doença, mesmo com cálculos e placas. Em contrapartida, um animal com estado imunológico instável pode ter evidências generalizadas ou localizadas da doença

periodontal, mesmo com placas menos extensas (SIMS et al., 1990; HARVEY et al., 1995). As células necessárias para ativar a resposta imunológica em casos de gengivite incluem os plasmócitos (responsáveis pela produção de imunoglobulinas e consequentemente na hipersensibilidade imediata e na doença do complexo imune) e os linfócitos T e B. Além disso, podem atuar os mastócitos, neutrófilos e macrófagos (LYON, 2005).

Os agentes infecciosos mais comuns causadores de estomatite em cães são *Actinobacillus* spp., *Actinomyces* spp., *Porphyromonas* spp., *Bacterioides* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. e *Proteus* spp. (SENHORINHO et al., 2011; POLKOWSKA et al., 2014).

Nos casos de glossite, nem sempre é possível definir a causa do processo inflamatório, independentemente das características histológicas da lesão. Um estudo mostrou que geralmente as glossites são causadas por corpos estranhos como fibras vegetais, fragmentos ósseos ou materiais não identificados. Quando há infecções bacterianas, o infiltrado observado é neutrofílico acompanhado ou não por úlceras na língua (DENNIS et al., 2006). Outras causas infecciosas de glossite em cães incluem calicivírus canino, vírus da cinomose, *Candida albicans* e bactérias oportunistas, porém não há estudos sobre a frequência da ocorrência desses agentes (LOBPRISE e WIGGS, 1993).

Um estudo que avaliou lesões hepáticas em cães com leptospirose confirmou que, além de hepatite granulomatosa, alguns casos também apresentaram gengivite neutrofílica associada à vasculite. A lesão gengival associada às espiroquetas de *Leptospira* spp. foi confirmada pela reação em cadeia de polimerase (PCR) e

hibridização in situ fluorescente (FISH). Apesar da patogenia nesses casos não ter sido esclarecida, uma das hipóteses é que o material genético dessa bactéria foi transportado pelo sistema linfoide até a gengiva (MCCALLUM et al., 2019).

Macroscopicamente, a lesão inflamatória na cavidade oral de cães cursa com hiperemia, podendo haver aumento de volume local, secundário ao edema e inflamação (WILLARD, 2010; UZAL et al. 2016). Na microscopia, geralmente há infiltrado marcado de plasmócitos, seguidos de linfócitos e neutrófilos, estes localizados na superfície do estroma gengival com congestão. A inflamação costuma ser mais intensa na região do sulco gengival, pois há contato direto com a placa dentária. Outras alterações epiteliais podem ser encontradas, como hiperplasia, erosão, degeneração hidrópica e espongirose (MURPHY et al., 2020).

O diagnóstico e a causa das estomatites deve ser feito associando uma série de exames como análise histopatológica, exames hematológicos e de imagem para que haja correlação clínico-patológica e determinação da causa base, facilitando a intervenção terapêutica adequada (WILLARD, 2010). Importante ressaltar que as biópsias de cavidade oral com processos inflamatórios geralmente são realizadas quando há proliferação de tecidos moles e/ou perda óssea, ou seja, alterações que sugerem processo neoplásico (MURPHY et al., 2020). As biópsias de língua, por exemplo, são pouco realizadas, representando cerca de 0,8% de todas as biópsias realizadas em cães (DENNIS et al., 2006).

Um das principais formas de estomatite em cães é a gengivoestomatite ulcerativa crônica canina, também chamada de estomatite paradental ulcerativa crônica (CUPS), ou "*kissing ulcers*/úlceras do beijo", uma lesão inflamatória onde há o contato



da mucosa oral com placas ou cálculos dentários e nesses locais há resposta inflamatória exagerada, resultando em lesões geralmente ulcerativas (CARMICHAEL, 2004; GELBERG, 2013; MURPHY et al., 2020). Essa lesão é caracterizada por úlceras acompanhadas de infiltrado de linfócitos e plasmócitos na lâmina própria, podendo haver necrose da mucosa oral ou labial, e, em alguns casos, da língua, podendo resultar em osteomielite em casos mais graves (CARMICHAEL, 2004; BOUTOILLE e HENNET, 2011). A etiologia e a patogenia dessa alteração ainda não estão bem elucidadas, mas acredita-se estar relacionada à doença periodontal (ANDERSON et al., 2017). As raças mais predispostas a CUPS são Maltês, Labrador Retriever, Cavalier King Charles Spaniel e Galgo Inglês (CARMICHAEL, 2004). O diagnóstico é feito com base na localização, achados clínicos e histopatológicos da lesão (BOUTOILLE e HENNET, 2011).

A estomatite linfocítica também já foi descrita no caso de parvovirose em uma cadela de dois meses que apresentava erosões tanto na pele como nas mucosas, incluindo a mucosa oral que, microscopicamente, possuía infiltrado de linfócitos (FAVROT et al., 2000).

Estomatite ou glossite ulcerativa está entre as complicações mais importantes do sistema digestório nos casos de uremia em cães, sendo um importante diferencial para a CUPS. Essas úlceras orais provavelmente são causadas por trombose nos vasos sanguíneos da cavidade oral com consequente isquemia e necrose (NEWMAN *et al.* 2009; MURPHY et al., 2020). O hálito urêmico na região bem como a avaliação hematológica e bioquímica sérica auxiliam no diagnóstico clínico da uremia.

O complexo granuloma eosinofílico é o distúrbio mais comum nos lábios e gengivas de gatos de meia-idade (WILLARD, 2010), sendo pouco descrito nos cães (BREDAL et al., 1996; GERMAN et al., 2002). A etiologia ainda permanece desconhecida. Algumas hipóteses têm sido sugeridas, dentre elas hipersensibilidade alimentar local ou sistêmica, irritação por tratamento crônico ou trauma, defeito hereditário na regulação de eosinófilos ou, nos casos dos gatos, secundário ao herpesvírus felino tipo 1 (LEE et al., 2010; GELBERG, 2013; UZAL et al., 2016; MUNDAY et al., 2017). Apresenta-se macro e microscopicamente como lesões ulcerativas na língua, palato, lábios com infiltrado de macrófagos e eosinófilos, por vezes com colágeno apresentando aspecto em chamuscas, sendo importante a diferenciação do mastocitoma oral (BREDAL et al., 1996; MUNDAY et al., 2017; MENDELSON et al., 2019).

Em um estudo retrospectivo de 17 anos, 24 cães predominantemente da raça Cavalier King Charles Spaniel (16,7%), machos, com idade média de 6,8 anos, apresentaram lesões eosinofílicas na cavidade oral, afetando principalmente o palato (65,4%) e língua (26,9%) (MENDELSON et al., 2019).

As alterações autoimunes afetando a cavidade oral não são observadas com frequência, porém devem ser incluídas no diagnóstico diferencial. O pênfigo foliáceo apesar de ser comum na pele, em apenas 2% dos casos acomete a mucosa oral (MUELLER et al., 2006). O pênfigo vulgar também é raro, mas as lesões se desenvolvem primeiramente na cavidade oral ou na junção mucocutânea e posteriormente se espalham para a pele (PEDERSEN, 1999). O lúpus eritematoso

sistêmico dificilmente acomete a cavidade oral, afetando mais a pele e as articulações (PEDERSEN, 1999).

### **1.3.2 Lesões hiperplásicas**

A hiperplasia é uma das lesões mais comuns na gengiva de cães, onde há aumento tecidual, geralmente lento e excessivo, principalmente da submucosa com maior ocorrência na região rostral maxilar, possivelmente por ser uma área com maior predisposição à doença periodontal (VERHAERT, 2010; FIANI et al., 2011; GUEDES et al., 2016; MUNDAY et al., 2017; MIKIEWICZ et al., 2019). Em um estudo europeu, a hiperplasia gengival foi o diagnóstico mais prevalente entre todas as lesões orais, neoplásicas e não neoplásicas, de cães (SVENDENIUS E WARFVINGE, 2010). Algumas raças têm maior predisposição a desenvolver a hiperplasia gengival, como Boxer, Pincher, Dálmata, Dogue Alemão e Collie (WIGGS E LOBPRISE, 1997; UZAL et al., 2016). Essa lesão não parece apresentar predileção sexual (MIKIEWICZ et al., 2019).

Macroscopicamente são observadas ainda proliferações gengivais irregulares, focais e multifocais, principalmente na região rostral, ulceradas ou não, que microscopicamente são constituídas por proliferação de tecido conjuntivo fibroso maduro e denso, podendo haver hiperplasia epitelial e inflamação associada, apresentando-se nesse último caso como hiperplasia focal, tornando difícil, portanto, a diferenciação com neoplasia (VERHAERT, 2010; FIANI et al., 2011; GELBERG, 2013; GUEDES et al., 2016; MUNDAY et al., 2017; MIKIEWICZ et al., 2019). A diferenciação com calcinose circunscrita deve ser feita, pois em alguns casos de hiperplasia pode

haver calcificação distrófica e metaplasia óssea (FIANI et al., 2011; UZAL et al. 2016; MIKIEWICZ et al., 2019). Essa formação de osso metaplásico pode ser devido a inflamação gengival crônica (REICHART et al., 1989). No entanto, como a metaplasia óssea é comum em várias lesões orais, incluindo tumores gengivais, provavelmente esse achado tem pouca importância diagnóstica (REICHART et al., 1989; UZAL et al., 2016).

A patogenia exata da hiperplasia gengival ainda não está bem elucidada, mas acredita-se que a irritação devido a desidratação da superfície gengival possa ter relevância nessa condição (LJTE *et al.*, 1955). Diversas são as etiologias para essa condição, a principal é resultado de doenças inflamatórias agudas ou crônicas. A inflamação crônica da gengiva é causada pela exposição prolongada à placa dentária, enquanto o aumento agudo geralmente é visto nos casos de abscessos gengivais e periodontais (CARRANZA E HOGAN, 2002). Um estudo com 340 lesões não neoplásicas em cães revelou que 24,12% desses animais apresentavam hiperplasia gengival, geralmente era acompanhada por infiltrado linfoplasmocítico. Isso sugere etiologia inflamatória, apesar de inflamação secundária à irritação crônica não ter sido descartada (MIKIEWICZ et al., 2019).

A hiperplasia gengival também pode ser uma consequência do uso de alguns medicamentos, como fenitoína e ciclosporina, e bloqueadores dos canais de cálcio, como amlodipina (NYSKA et al., 1990; LEWIS e REITER, 2005; THOMASON et al., 2009; PARISER e BERDOULAY, 2011; DESMET e VAN DER MEER, 2017). A ciclosporina, por exemplo, pode causar essa condição em cerca de 3% dos cães após o seu uso. Quando sua administração é cessada, o animal pode demorar algumas

semanas ou até meses para regressão da lesão (GUAGUÈRE et al., 2004). No caso da amlodipina, a resolução da lesão hiperplásica inicia com duas a oito semanas após a interrupção da medicação e finaliza com até três a seis meses (THOMASON et al., 2009).

A hiperplasia fibrosa focal é outra alteração proliferativa que pode ser encontrada em cães e é caracterizada pela proliferação de tecido conjuntivo fibroso denso (GARDNER, 1996). Microscopicamente, os fibroblastos são maduros e amplamente dispersos em uma densa matriz de colágeno com focos de calcificação distrófica, em alguns casos (REGEZI et al., 2008). Além disso, pode haver úlceras e inflamação associada (VERSTRAETE et al., 1992; GARDNER, 1996). Na hiperplasia fibrosa focal não há epitélio odontogênico, sendo este o diferencial para o fibroma odontogênico periférico (VERSTRAETE et al., 1992). Essa alteração não possui predileção por sexo, raça ou idade, mas é mais encontrada na face rostral da maxila (FIANI et al., 2011) e é uma lesão reativa, possivelmente resultado de irritação causada por placa e cálculo dentário (DUBIELZIG, 1982; GARDNER, 1996).

Hiperplasia sublingual, do inglês *gum-chewer*, é uma proliferação do epitélio da língua que ocorre quando o cão morde ou mastiga repetidamente o tecido sublingual, causando reação inflamatória desses tecidos. Essa lesão acomete frequentemente raças pequenas e quando são grandes pode causar desconforto ou dor. A biópsia é fundamental para o diagnóstico definitivo e o tratamento inclui a remoção da lesão, apesar de que o ressurgimento da lesão pode ocorrer e novas cirurgias serem necessárias (HAWKINS, 1992). A hiperplasia lingual também pode acontecer na

superfície lateral ou dorsal da língua juntamente com hiperemia e/ou ulceração devido à estomatite paradental ulcerativa crônica (CARMICHAEL, 2004).

### **1.3.3 Leishmaniose**

A leishmaniose é uma zoonose importante e se caracteriza por lesão inflamatória na pele (tegumentar) ou vísceras (visceral), afetando raramente a mucosa oral, gerando quadro clínico crônico e debilitante, imunossuprimindo o cão. Com relação à cavidade oral, as principais lesões observadas são estomatite ulcerativa e granulomas na língua (BLAVIER et al., 2001; VIEGAS et al., 2012).

Informações adicionais a respeito de leishmaniose oral canina podem ser encontradas no capítulo 5, como primeiro artigo da tese (BLUME et al., 2019).

### **1.3.1 Outras alterações**

As principais glândulas salivares encontradas em carnívoros são a parótida, mandibular, sublingual e zigomática, onde podem ocorrer lesões inflamatórias e neoplásicas, porém, com baixa incidência (GIOSO e CARVALHO, 2005; CRAY et al., 2019; LIESKE e RISSI, 2020). A obstrução de ductos salivares com posterior dilatação e acúmulo de saliva pode ser observado, em alguns casos secundária a inflamações glandulares, sialólitos ou estenoses congênitas dando-se o nome de rânula, quando há preservação ductal ocorrendo na região sublingual e, mucocèle, quando ocorre ruptura ductal (WILLARD, 2010; GELBERG, 2013; GUEDES et al., 2016; UZAL et al., 2016). Macroscopicamente, há aumento de volume da região glandular, drenando material viscoso e amarelado a amarronzado das superfícies de corte; histologicamente

observa-se proliferação de macrófagos espumosos associados a conteúdo salivar (WILLARD, 2010; GUEDES et al., 2016; UZAL et al., 2016). Um estudo recente demonstrou frequência alta de lesões inflamatórias na glândula salivar de cães, comparando-se a outras alterações como neoplasmas, por exemplo (LIESKE e RISSI, 2020).

A calcinose circunscrita pode ser descrita como a deposição de cálcio em tecidos moles, acometendo principalmente a língua, lábios e gengiva de cães de porte grande, apresentando origem idiopática, porém com relatos da ocorrência após traumatismos (JEONG et al., 2004; TAFTI et al., 2005; DENNIS et al., 2006; MUNDAY et al., 2017).

Cistos odontogênicos são afecções originadas de dentes mal formados, com a formação cística de epitélio odontogênico do esmalte, envolvendo sua coroa dentária (DORAN et al., 2008).

## 2 REFERÊNCIAS

AGAIMY, A.; SPECHT, K.; STOEHR, R.; LOREY, T.; MÄRKL, B.; NIEDOBITEK, G.; STRAUB, M.; HAGER, T.; REIS, A.C.; SCHILLING, B.; SCHNEIDER-STOCK, R.; HARTMANN, A.; MENTZEL, T. Metastatic malignant melanoma with complete loss of differentiation markers (undifferentiated/dedifferentiated melanoma). **The American Journal of Surgical Pathology**, v. 40, n. 2, p. 181-191, 2016.

ANDERSON, J.G.; PERALTA, S.; KOL, A.; KASS, P.H.; MURPHY, B. Clinical and Histopathologic Characterization of Canine Chronic Ulcerative Stomatitis. **Veterinary Pathology**, v. 54, n. 3, p. 511-519, 2017.

ANDRADE, G.B.; SILVA, A.R.; CAMPOS, J.B.V.; CARVALHO, J.K.M.R.; ZULIM, R.M.I.; BARROS, L.P.; CARVALHO, C.M.E.; HERRERA, H.M. Canine Oral Osteocartilaginous Malignant Amelanotic Melanoma with Pulmonary Metastasis. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 46(Suppl 1), pub. 314, p. 1-8, 2018.

ANJOS, D.S.; ASSIS, A.R.; FONSECA-ALVES, C.E.; BABO-TERRA, V.J. Clinical Pathological and Immunohistochemical Evaluation of Primary Pharyngeal Hemangiosarcoma in a Pinscher Dog. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 44, (Suppl 1):125, 2016.

BAER, K.E.; PATNAIK, A.K. Cutaneous plasmacytomas in dogs: a morphologic and immunohistochemical study. **Veterinary Pathology**, v. 26, p. 216–221, 1989.

BERGMAN, P.J. Canine oral melanoma. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v., 22, n. 2, p. 55-60, 2007.

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, p. 557-562, 2003.

BIRICIK, H.S.; CABALAR, M.; GULBAHAR, M.Y. Oral papillomatosis in a dog and its therapy with taurolidine. **Acta Veterinaria Brunensis**, v.77, p.373-375, 2008.

BLAVIER, A.; KEROACK, S.; DENEROLLE, P.; GOY-THOLLOT, I.; CHABANNE, L.; CADORE, J.L.; BOURDOISEAU, G. Atypical forms of canine leishmaniosis. **The Veterinary Journal**, v. 162, p. 108–120, 2001.

BLUME, G.R.; ELOI, R.S.A.; SILVA, F.P.; ECKSTEIN, C.; SANTOS, R.L; SANT'ANA, F.J.F. Oral Lesions in Dogs with Visceral Leishmaniosis. **Journal of Comparative Pathology**, v.171, p. 6-11, 2019.

BONFANTI, U.; BERTAZZOLO, W.; GRACIS, M.; ROCCABIANCA, P.; ROMANELLI, G.; PALERMO, G.; ZINI, E. Diagnostic value of cytological analysis of tumours and



tumour-like lesions of the oral cavity in dogs and cats: a prospective study on 114 cases. **The Veterinary Journal**, v.205, n.2, p.322-327, 2015.

BOUTOILLE, F.; HENNET, P. Maxillary osteomyelitis in two Scottish terrier dogs with chronic ulcerative paradental stomatitis. **Journal of Veterinary Dentistry**, v. 28, n. 2, p. 96-100, 2011.

BREDAL, W.P.; GUNNES, G.; VOLLSET, I.; ULSTEIN, T.L. Oral eosinophilic granuloma in three Cavalier King Charles spaniels. **Journal of Small Animal Practice**, v. 37, n. 10, p. 499–504, 1996.

BROCKUS, C.W.; MYERS, R.K. Multifocal rhabdomyosarcomas within the tongue and oral cavity of a dog. **Veterinary Pathology**, v. 41, p. 273-274, 2004.

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

BROWN, N.O.; PATNAIK, A.K.; MACEWEN, E.G. Canine hemangiosarcoma: retrospective analysis of 104 cases. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 186, p. 56-58, 1985.

CARMICHAEL, D.T. Diagnosing and treating chronic ulcerative paradental stomatitis. **Veterinary Medicine**, v. 99, n. 12, p. 1008–1011, 2004.

CARROLL, K.A.; KUNTZ, C.A.; HELLER, J.; PETERS, A.; ROTNE, R.; DUNN, A. Tumor size as a predictor of lymphatic invasion in oral melanomas of dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 256, n. 10, p. 1123-1128, 2020.

CHAPMAN, S.; NABITY, M.; CALISE, D. What is your diagnosis? Lingual mass in a dog. **Veterinary Clinical Pathology**, v.37, p.133-139, 2008.

CHUN, R.; DE LORIMIER, L.P. Update on the biology and management of canine osteosarcoma. **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, v. 33, p. 491–516, 2003.

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, p.610–615, 1994.

CLARK, G.N.; BERG, J., ENGLER, S. Extramedullary plasmacytomas in dogs: results of surgical excision in 131 cases. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 28, p. 105–111, 1992.

CLARKE, B.S.; MANNION, P.A.; WHITE, R.A.S. Rib metastases from a non-tonsillar squamous cell carcinoma in a dog. **Journal of Small Animal Practice**, v. 52, p. 163-167, 2011.

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

CONCEIÇÃO, L.G.; LOURES, F.H. Sistema tegumentar. In: SANTOS, R.L.; ALESSI, A.C. **Patologia Veterinária**. 2 ed., Rio de Janeiro: Roca, 2016, p. 407-486.

CRAY, M.; SELMIC, L.E.; RUPLE, A. Salivary neoplasia in dogs and cats: 1996–2017. **Veterinary Medicine and Science**, v. 6, p. 259-264, 2019.

CRAY, M.; SELMIC, L.E.; RUPLE, A. Demographics of dogs and cats with oral tumors presenting to teaching hospitals: 1996–2017. **Journal of Veterinary Science**, v.21, n.5, p. 1-7, 2020.

DALECK, C.R.; DE NARDI, A.B.; SILVA M.C.V.; DUVALDO, D.; SILVA, L.A.F. Neoplasias de língua em cinco cães. **Ciência Rural**, v.37, n.2, p. 578-582, 2007.

DAY, M.J.; LUCKE, V.M.; PEARSON, H. A review of pathological diagnoses made from 87 canine splenic biopsies. **Journal of Small Animal Practice**, v.36, n. 10, p. 426-433, 1995.

DEBOWES, L.J.; MOSIER, D.; LOGAN, E.; HARVEY, C.E.; LOWRY, S.; RICHARDSON, D.C. Association of periodontal disease and histologic lesions in multiple organs from 45 dogs. **Journal of Veterinary Dentistry**, v. 13, n. 2, p. 57-60, 1996.

DENNIS, M. M.; EHRHART, N.; DUNCAN, C.G.; BARNES, A.B.; EHRHART, E.J. 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, 2006.

DENNIS, M.M.; MCSPORRAN, K.D.; BACON, N.J.; SCHULMAN, F.Y.; FOSTER, R.A.; POWERS, B.E. Prognostic Factors for Cutaneous and Subcutaneous Soft Tissue Sarcomas in Dogs. **Veterinary Pathology**, v. 48, n. 1, p. 73-84, 2011.

DESMET, L.; VAN DER MEER, J. Antihypertensive treatment with telmisartan in a cat with amlodipine-induced gingival hyperplasia. **Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports**, v. 3, n. 2, p. 1-5, 2017.

DIAS, F.G.G.; CINTRA, P.P.; CALAZANS, S.G.; JORGE, A.T.; PEREIRA, L.F.; DIAS, L.G.G.G.; OLIVIO, M.B.; MAGALHÃES, G.M. Laryngeal rhabdomyosarcoma in a dog:

case report. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.70, p.1423-1426, 2018.

DICKERSON, M.E.; PAGE, R.L.; LADUE, T.A.; HAUCK, M.L.; THRALL, D.E.; STEBBINS, M.E.; PRICE, G.S. Retrospective analysis of axial skeleton osteosarcoma in 22 large-breed dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 15, p. 120–124, 2001.

DORAN, I.; PEARSON, G.; BARR, F.; HOTSTON-MOORE, A. Extensive bilateral odontogenic cysts in the mandible of a dog. **Veterinary Pathology**, v. 45, p. 58-60, 2008.

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, p. 1202–1206, 1976.

DUBIELZIG, R.R. Proliferative dental and gingival diseases of cats and dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.18, p. 577–584, 1982.

ELLIOTT, J.W.; CRIPPS, P.; BLACKWOOD, L.; BERLATO, D.; MURPHY, S.; GRANT, I.A. Canine oral mucosal mast cell tumours. **Veterinary and Comparative Oncology**, v.14, p.101-111, 2016.

ELLIS, A.E.; HARMON, B.G.; MILLER, D.L.; NORTHRUP, N.C.; LATIMER, K.S.; UHI, E.W. Gingival osteogenic melanoma in two dogs. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 22, n. 1, p. 147-151, 2010.

FAVROT, C.; OLIVRY, T.; DUNSTON, S.M.; DEGORCE-RUBIALES, F.; GUY, J.S. Parvovirus infection of keratinocytes as a cause of canine erythema multiforme. **Veterinary Pathology**, v. 37, n. 6, p.647-9, 2000.

FERNANDES, C.M.; RIBEIRO, G.M.; FEDATO, P.F.; PAES, C.A.; MEGID, J. Papilomatose oral em cães: revisão da literatura de doze casos. **Semina: Ciências Agrárias**, v.30, n.1, p. 215-224, 2009.

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®-SP – entre 1994 e 2003. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zootecnia da UNIPAR**, v.7, n.2, p. 123-128, 2004.

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

FLORES, M.M.; PANZIERA, W.; KOMMERS, G.D.; IRIGOYEN, L.F.; BARROS, C.S.L.; FIGHERA, R.A. Aspectos epidemiológicos e anatomopatológicos do

hemangiossarcoma em cães: 40 casos (1965-2012). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 32, n. 12, p. 1319-1328, 2012.

FREEMAN, L.M.; ABOOD, S.K.; FASCETTI, A.J.; FLEEMAN, L.M.; MICHEL, K.E.; LAFLAMME, D.P.; BAUER, C.; KEMP, B.L.; VAN DOREN, J.R.; WILLOUGHBY, K.N. Disease prevalence among dogs and cats in the United States and Austrália and proportions of dogs and cats that receive therapeutic diets or dietary supplements. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.229, p.531-534, 2006.

GAMLEM, H.; NORDSTOGA, K. Canine vascular neoplasia- histologic classification and imunohistochemical analysis of 221 tumours and tumour-like lesions. **Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica**. Suppl.(125), p. 19-40, 2008.

GARDNER, D.G. Epulides in the dog: a review. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 25, p. 32–37, 1996.

GARDNER, H.; FIDEL, J.; HALDORSON, G.; DERNELL, W.; WHEELER, B. Canine oral fibrosarcomas: a retrospective analysis of 65 cases (1998–2010). **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 13, p. 40-47, 2013.

GELBERG, H.B. Sistema digestório. In: MCGAVIN, M.D.; ZACHARY, J.F. **Bases da Patologia em Veterinária**. 5ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2013, p.323-406.

GERMAN, A.J.; HOLDEN, D.J.; HALL, E.J.; DAY M.J. Eosinophilic diseases in two Cavalier King Charles spaniels. **Journal of Small Animal Practice**, v. 43, n. 12, p. 533–538, 2002.

GIEGER, T.L.; THEON, A.P.; WERNER, J.A.; MCENTEE, M.C.; RASSNICK, K.M.; DECOCK, H.E.V. Biologic behavior and prognostic factors for mast cell tumors of the canine muzzle: 24 cases (1990–2001). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 17, p. 687–692, 2003.

GIOSSO, M.A.; CARVALHO, V.G. Oral anatomy of the dog and cat in veterinary dentistry practice. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.35, p.763–80, 2005.

GNOATTO, C.B.; LICHMANN, T.R.; GRINGS, G.F.; CONY, F.R.; KEMPER, R.T.; PAVARINI, S.P.; CONTESINI, E.A. Hemangiossarcoma na língua de um gato. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 48, (Suppl 1): 485, 2020.

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

GROSS, T.L.; IHRKE, P.J.; WALDER, E.J; AFFOLTER, V.K. **Doenças de pele do cão e do gato: diagnóstico clínico e histopatológico**. 2 ed. São Paulo: Roca. 2009. 904p.

GRÜNTZIG, K.; GRAF, R.; HÄSSIG, M.; WELLE, M.; MEIER, D.; LOTT, G.; ERNI, D.; SCHENKER, N.S.; GUSCETTI, F.; BOO, G.; AXHAUSEN, K.; FABRIKANT, S.; FOLKERS, G.; POSPISCHIL, A. The Swiss Canine Cancer Registry: A Retrospective Study on the Occurrence of Tumours in Dogs in Switzerland from 1955 to 2008. **Journal of Comparative Pathology**, v.152, p.161-171, 2015.

GUAGUÈRE, E.; STEFFAN, J.; OLIVRY, T. Cyclosporin A: a new drug in the field of canine dermatology. **Veterinary Dermatology**, v. 15, n. 2, p. 61–74, 2004.

GUEDES, R.M.C.; BROWN, C.C.; SEQUEIRA, J.L.; REIS JÚNIOR J. L. Sistema digestório. In: SANTOS, R.L.; ALESSI, A.C. **Patologia Veterinária**. 2 ed., Rio de Janeiro: Roca, 2016, p. 87-180.

HARVEY, C.E.; THORNSBERRY, C.; MILLER, B.R. Subgingival bacteria--comparison of culture results in dogs and cats with gingivitis. **Journal of Veterinary Dentistry**, v. 12, n. 4, p. 147-150, 1995.

HAWKINS, J. Gum-Chewer Syndrome: Self-inflicted sublingual and self-inflicted buccal trauma. **The Compendium North American Edition**, v.14, p. 219-224, 1992.

HEYMAN, S.J.; DIEFENDERFER, D.L.; GOLDSCHMIDT, M.H.; NEWTON, C.D. Canine axial skeletal osteosarcoma. A retrospective study of 116 cases (1986 to 1989). **Veterinary Surgery**, v. 21, p. 304–310, 1992.

HILLMAN, L.A.; GARRETT, L.D.; DE LORIMIER, L.P.; CHARNEY, S.C.; BORST, L.B.; FAN, T.M. Biological behavior of oral and perioral mast cell tumors in dogs: 44 cases (1996–2006). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 237, p. 936–942, 2010.

HOSGOOD, G. Canine hemangiosarcoma. **Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian**, v. 13, p. 1065-1075, 1991.

JEONG, W.; NOH, D.; KWON, O.; WILLIAMS, B.H.; PARK, S.; LEE, M.; DO, S.; CHUNG, J.; LEE, G.; YUN, H.; JEONG, K. Calcinosis circumscripta on lingual muscles and dermis in a dog. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v.66, n. 4, p. 433-435, 2004.

KATO, Y.; NOTAKE, H.; KIMURA, J. et al. Orbital embryonal rhabdomyosarcoma with metastasis in a young dog. **Journal of Comparative Pathology**, v. 47, p. 191-194, 2012.

KIM, D.Y.; HOOGIN. E.C.; CHO, D.Y.; VARNADO, J.E. Juvenile rhabdomyosarcomas in two dogs. **Veterinary Pathology**, v. 33, p.447-450, 1996.

KIMURA, M.; SUZUKI, K.; FUJI, Y.; YAMAMOTO, R.; SHIBUTANI, M.; MITSUMORI, K. Gingival rhabdomyosarcoma accompanied by an immature myogenic population immunoreactive for  $\alpha$ -smooth muscle actin in a dog. **Journal of Comparative Pathology**, v. 149, p. 48-52, 2013.

KRAJE, A.C.; PATTON, C.S.; EDWARDS, D.F. Malignant histiocytosis in 3 cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.15, n. 3, p. 252–256, 2001.

KOSOVSKY, J.K.; MATTHIESEN, D. Results of partial mandibulectomy for the treatment of oral tumors in 142 dogs. **Veterinary Surgery**, v.20, n.6, p. 397–401, 1991.

KOUKI, M.I.; PAPADIMITRIOU, S.A.; KAZAKOS, G.M.; SAVAS, I.; BITCHAVAD, I. Periodontal disease as a potential factor for systemic inflammatory response in the dog. **Journal of Veterinary Dentistry**, v.30, p.26-29, 2013.

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, p. 1147–1151, 1997.

KUPANOFF, P.A.; POPOVITCH, C.A.; GOLDSCHMIDT, M.H. Colorectal plasmacytomas: A retrospective study of nine dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 42, p. 37–43, 2006.

LADDS, P.W.; WEBSTER, D.R. Pharyngeal rhabdomyosarcoma in a dog. **Veterinary Pathology**, v.8, p.256- 259, 1971.

LASCELLES, B.D.; MCLANNES, E.; DOBSON, J.M.; WHITE, R.A. Rhabdomyosarcoma of the tongue in a dog. **Journal of Small Animal Practice**, v.39, p.587-591, 1998.

LEE, M.; BOSWARD, K.L.; NORRIS, J.M. Immunohistological evaluation of feline herpesvirus-1 infection in feline eosinophilic dermatoses or stomatitis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 12, n. 2, p. 72–9, 2010.

LEWIS, J.R.; REITER, A.M. Management of generalized gingival enlargement in a dog—case report and literature review. **Journal of Veterinary Dentistry**, v. 22, n. 3, p. 160–169, 2005.

LIESKE, D.E.; RISSI, D.R. A retrospective study of salivary gland diseases in 179 dogs (2010–2018). **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 32, n. 4, p. 604–610, 2020.

LIPTAK, J.M.; WITHROW, S.J. Cancer of the gastrointestinal tract – oral cavity. In: WITHROW, S.J.; MACEWEN, E.G. **Clinical Veterinary Oncology**. St. Louis: Elsevier, 2007, p.456-476.

LJTE, T.; DIMAIO, D.J.; BURMAN, L.R. Gingival patterns in mouth breathers. A clinical and histopathologic study and a method of treatment. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology**, v. 8, n. 1, p 382-391, 1955.

LOBPRISE, H.B.; WIGGS, R.B. Anatomy, diagnosis and management of disorders of the tongue. **Journal of Veterinary Dentistry**, v. 10, n. 1, p. 16-23, 1993.

LOMMER, M.J. Oral Inflammation in Small Animals. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 43, p. 555–571, 2013.

LUCENA, P.F.; COSTA, R.F.R.; LIPARISI, F.; TORTELLY, R.; CARVALHO, Q.C.E. Epúlide canino: importância e aspectos clínico-histológicos. **Revista Brasileira de Ciências Veterinárias**. v.10, n.1, p. 31-33, 2013.

LUZ, A.C.A. **Neoplasias orais em cães diagnosticadas no laboratório de patologia animal do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia: estudo retrospectivo**. Trabalho de Conclusão de Curso, Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia. 26 p., 2017.

LYON, K.F. Gingivostomatitis. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 35, n. 4, p. 891-911, 2005.

MADEWELL, B.; LUND, J.; MUNN, R.; PINO, M. Canine laryngeal rhabdomyosarcoma: an immunohistochemical and electron microscopical study. **Japanese Journal of Veterinary Science**, v. 50, p. 1079-1084, 1988.

MASUDA, E.K.; KOMMERS, G.D.; MARTINS, T.B.; BARROS, C.S.L.; PIAZER, J.V.M. Morphological Factors as Indicators of Malignancy of Squamous Cell Carcinomas in Cattle Exposed Naturally to Bracken Fern (*Pteridium aquilinum*). **Journal of Comparative Pathology**, v. 144, p. 48-54, 2011.

MAULDIN, E.A.; PETERS-KENNEDY, J. Integumentary system. In: Maxie, G.M. **Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of domestic animals**. v. 1, 6 ed, Elsevier, 2016. p. 509-736.

MCCALLUM, K.E.; CONSTANTINO-CASAS, F.; CULLEN, J.M.; WARLAND, J.H.; SWALES, H.; LINGHLEY, N.; KORTUM, A.J.; STERRITT, A.J.; COGAN, T.; WATSON, P.J. Hepatic leptospiral infections in dogs without obvious renal involvement. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 33, n. 1, p.141-150, 2019.

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

MENDELSON, D.; LEWIS, J.R.; SCOTT, K.I.; BROWN, D.C.; REITER, A.M. Clinicopathological Features, Risk Factors and Predispositions, and Response to Treatment of Eosinophilic Oral Disease in 24 Dogs (2000-2016). **Journal of Veterinary Dentistry**, v. 36, n. 1, p. 25-31, 2019.

MERAD, M.; GINHOUX, F.; COLLIN, M. Origin, homeostasis and function of Langerhans cells and other langerin-expressing dendritic cells. **Nature Reviews Immunology**, v. 8, n. 12, p. 935–947, 2008.

MIKIEWICZ, M.; PAŹDZIÓR-CZAPULA, K.; GESEK, M. LEMISHEVSKYI, V.; OTROCKA-DOMAGALA, I. Canine and Feline Oral Cavity Tumours and Tumour-like Lesions: a Retrospective Study of 486 Cases (2015-2017). **Journal of Comparative Pathology**, v. 172, p.80-87, 2019.

MILLER, M.A.; RAMOS, J.A.; KREEGER, J.M. Cutaneous vascular neoplasia in 15 cats: clinical, morphologic, and immunohistochemical studies. **Veterinary Pathology**, v. 29, p. 329-336, 1992.

MUELLER, R.S.; KREBS, I.; POWER, H.T.; FIESELER, K.V. Pemphigus foliaceus in 91 dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 42, n. 3, p.189–196, 2006.

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

MUNDAY, J. S.; LÖHR, C.V.; KIUPEL, M. Tumors of the alimentary tract. In: MEUTEN, D. J. **Tumors in domestic animals**. 5. ed, Ames (IA): John Wiley & Sons, 2017. p. 499-601.

MURAKAMI, M.; SAKAI, H.; IWATANI, N.; ASAKURA, A.; HOSHINO, Y.; MORI, T.; YANAI, T.; MARUO, K.; MASEGI, T. Cytologic, histologic and immunohistochemical features of maxillofacial alveolar rhabdomyosarcoma in a juvenile dog. **Veterinary Clinical Pathology**, v.39, p.113-118, 2010.

MURPHY, B.G.; BELL, C.M.; SOUKUP, J.W. **Veterinary Oral and Maxillofacial Pathology**. Hoboken, NJ:Wiley-Blackwell, 2020, 243p.

NAKAICHI, M.; ITAMOTO, K.; HASEGAWA, K.; MORIMOTO, M.; HAYASHI, T.; UNE, S.; TAURA, Y.; TANAKA, K. Maxillofacial rhabdomyosarcoma in the canine maxillofacial area. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v.69, p.65-67, 2007.

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, p.111-120, 2012.



NEWMAN, S.J.; CONFER, A.W.; PANCIERA, R.J. Sistema urinário. In: MCGAVIN, M.D.; ZACHARY, J.F. **Bases da Patologia em Veterinária**. 5ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2013, p. 592-661.

NIELSEN, S.W. Classification of tumors in dogs and cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 19, p. 13–52, 1983.

NIEMIEC, B.A. Oral Pathology. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 23, n. 2, p. 59-71, 2008.

NYSKA, A.; WANER, T.; ZLOTOGORSKI, A.; PIRAK, M.; SCOLNIK, M.; NYSKA, M.; GALIANO, A. Oxodipine-induced gingival hyperplasia in beagle dogs. **The American Journal of Pathology**, v. 137, p. 737–739, 1990.

OYAMADA, T.; TANAKA, H.; PARK, C.H.; UEKI, H.; KOMIYA, T.; ARAI, S. Pathology of canine oral malignant melanoma with cartilage and/or osteoid formation. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v. 69, n. 11, p. 1155-1161, 2007.

PAPADIMITRIOU, S.A.; ANATOLITOU, A.; BRELLOU, G.; KOUKI, M.I.; VLEMMAS, I. Gingival Hemangiosarcoma of the Left Mandible in a Dog. **Journal of Veterinary Science & Medical**, v. 2, p 2-5, 2014.

PARISER, M.S.; BERDOULAY, P. Amlodipine-Induced Gingival Hyperplasia in a Great Dane. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 47, n. 5, p. 375–376, 2011.

PATNAIK A.K.; MACEWEN, E.G.; BLACK, A.P.; LUCKOW, S. Extracutaneous mast-cell tumor in the dog. **Veterinary Pathology**, v. 19, p. 608–615, 1982.

PEDERSEN, N.C. A review of immunologic diseases of the dog. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 69, n. 2-4, p. 251-342, 1999.

PÉREZ-MARTÍNEZ, C.; GARCÍA FERNÁNDEZ, R.A.; REYES AVILA, L.E.; PÉREZ-PÉREZ, V.; GONZALEZ, N.; GARCÍA-IGLESIAS, M.J. Malignant fibrous histiocytoma (giant cell type) associated with a malignant mixed tumour in the salivary gland of a dog. **Veterinary Pathology** 37, 350–353, 2000.

PIPPI, N. L.; GOMES, C. Neoplasias da Cavidade Oral. In: DALECK, C. R.; NARDI, A. B. **Oncologia em Cães e Gatos**. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. Cap. 28, p. 386-393.

POLKOWSKA, I.; SOBCZYŃSKA-RAK, A.; GOŁYŃSKA, M. Analysis of gingival pocket microflora and biochemical blood parameters in dogs suffering from periodontal disease. **In Vivo**, v. 28, n. 6, p. 1085-1090, 2014.

PUTNOVÁ, B.; BUROVÁ, J.; GEORGIU, M. FICHEL, T.; STEHLÍK, L.; FRGELECOVÁ, L.; ŠKORIČ M. Occurrence site of canine oral lesions: a retrospective study of 659 cases. **Acta Veterinaria Brunensis**, v.89, p.179–187, 2020.

RAKICH, P.M.; LATIMER, K.S.; WEISS, R.; STEFFENS, W.L. Mucocutaneous plasmacytomas in dogs: 75 cases (1980–1987). **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 194, p. 803–810, 1989.

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, p. 597–608, 2000.

REICHART, P.A.; PHILIPSEN, H.P.; DURR, U.M. Epulides in dogs. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 18, p. 92-96, 1989.

REMEEUS, P.; VERBEEK, M. Gingival hemangiosacroma in a dog. **Journal of Veterinary Dentistry**, v. 19, p. 25-26, 2002.

REQUICHA, J.F.M.P. **Neoplasias da Cavidade Oral do Cão Estudo Retrospectivo de 14 Anos**. Dissertação de mestrado. Escola de Ciências Agrárias e Veterinárias, Departamento de Ciências Veterinárias da Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal. 68 p. 2010.

RICHARDSON, R.C.; JONES, M.A.; ELLIOT, G.S. Oral neoplasms in the dog: a diagnostic and therapeutic dilemma. **Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian**, v. 5, p. 441–446, 1985.

RODRÍGUEZ, F.; CASTRO, P.; RAMÍREZ, G.A. Collision Tumour of Squamous Cell Carcinoma and Malignant Melanoma in the Oral Cavity of a Dog. **Journal of Comparative Pathology**, v.154, p. 314-318, 2016.

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

ROOF-WAGES, E.; SPANGLER, T.; SPANGLER, W.L.; SIEDLECKI, C.T. Histology and clinical outcome of benign and malignant vascular lesions primary to feline cervical lymph nodes. **Veterinary Pathology**, v. 52, n. 2, p. 331-337, 2015.

SALGADO, B.; FERREIRA, T.S.; CARVALHO, G.D. VALENTE, F.L.; SILVA, J.C.P.; VILORIA, M.I.V.; CONCEIÇÃO, L.G. Estudo retrospectivo das neoplasias orais de cães atendidos no departamento de veterinária da Universidade Federal de Viçosa. **Veterinária e Zootecnia**, supl. ao v.15, n.3, dez., p.12-14, 2008.

SALISBURY; S.K.; LANTZ, G.C. Long-term results of partial mandibulectomy for treatment of oral tumors in 30 dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 24, p. 285–294, 1988.

SÁNCHEZ, J.; RAMIREZ, G.A.; BUENDIA, A.J.; VILAFRANCA, M.; MARTINEZ, C.M.; ALTIMIRA, J.; NAVARRO, J.A. Immunohistochemical Characterization and Evaluation of Prognostic Factors in Canine Oral Melanomas with Osteocartilaginous Differentiation. **Veterinary Pathology**, v.44, n. 5, p. 676–682, 2007.

SAPIERZYNSKI, R., MALICKA, E., BIELECKI, W.; KRAWIEC, M.; OSIŃSKA, B.; SENDECKA, H.; SOBCZAK-FILIPIAK, M. Oral tumors in dogs and cats: retrospective review of 143 cases. **Medycyna Weterynaryjna**, v.63, n. 10, p.1196–1199, 2007.

SCHULTHEISS, P.C. A retrospective study of visceral and nonvisceral hemangiosarcoma and hemangiomas in domestic animals. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 16, p. 522-526, 2004.

SCHWARZ, P.; WITHROW, S.J. Mandibular resection as a treatment for oral cancer in 81 dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 27, p. 601–610, 1991a.

SCHWARZ, P.; WITHROW, S.J. Partial maxillary resection as a treatment for oral cancer in 61 dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 27, p. 617–624, 1991b.

SENHORINHO, G.N.; NAKANO, V.; LIU, C.; SONG, Y.; FINEGOLD, S.M.; AVILA-CAMPOS, M.J. Detection of *Porphyromonas gulae* from subgingival biofilms of dogs with and without periodontitis. **Anaerobe**, v, 17, n. 5, p. 257-8, 2011.

SHEKELL CC, THOMSON MJ, MILLER RI, MACKIE, J.T. Primary tonsillar mast cell tumour in a dog. **Australian Veterinary Journal**, v. 96, p.184-187, 2018.

SIMONS, K.W.J. **Oral tumours in dogs: a retrospective study of 110 cases (2002-2014)**. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária), Programa de Pós Graduação em Medicina Veterinária, Universidade de Utrecht. 21 p., 2015.

SIMS, T.J.; MONCLA, B.J.; PAGE, R.C. Serum antibody response to antigens of oral gram-negative bacteria by cats with plasma cell gingivitis-pharyngitis. **Journal of Dental Research**, v. 69, n. 3, p. 877-882, 1990.

SINGH, S.; GARG, N.; GUPTA, S.; MARVAH, N.; KALRA, R.; SINGH, V.; SEN, R. Fine needle aspiration cytology in lesions of oral and maxillofacial region: Diagnostic pitfalls. **Journal of Cytology**, v. 28, p. 93–97, 2011.

SILVA, A.S. **Avaliação clínico-patológica da cavidade oral de cães com doença periodontal.** Dissertação de mestrado. Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília, Brasília, Brasil. 69p. 2011.

SITZMAN, C. Simultaneous hyperplasia, metaplasia, and neoplasia in an 8 year-old boxer dog: A case report. **Journal of Veterinary Dentistry**, v.17, p. 27– 30, 2000.

SMEDLEY, R.C.; LAMOUREUX, J.; SLEDGE, D.G.; KIUPEL, M. Immunohistochemical diagnosis of canine oral amelanotic melanocytic neoplasms. **Veterinary Pathology**, v. 48, p.32-40, 2011 a.

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

SMITH, A.N. Hemangiosarcoma in dogs and cats. **The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 33, n. 3, p. 533-552, 2003.

SMITHSON, C.W.; SMITH, M.M.; TAPPE, J.; ANN, B.; BRADLEY, M. Multicentric Oral Plasmacytoma in 3 Dogs. **Journal of Veterinary Dentistry**, v. 29, n. 2, p. 96-110, 2012.

SOUSA, S.H.K. **Neoplasmas de cavidade oral de cães em Porto Alegre e região metropolitana/RS: 379 CASOS.** Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2018. 41 p. Dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária.

SPANGLER, W.L.; KASS, P.H. Pathologic factors affecting postsplenectomy survival in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 11, p. 166-171, 1997.

STEBBINS, K.E.; MORSE, C.C.; GOLDSCHMIDT, M.H. Feline oral neoplasia: a ten-year survey. **Veterinary Pathology**, v. 26, p. 121–128, 1989.

STOCK, M.L.; SMITH, B.I.; ENGILES, J.B. Disseminated hemangiosarcoma in a cow. **Cancer Veterinary Journal**, v. 52, p. 409-413, 2011.

STRAW, R.C.; POWERS, B.E.; KLAUSNER, J.; HENDERSON, R.A.; MORRISON, W.B.; MCCAWE, D.L.; HARVEY, H.J.; JACOBS, R.M.; BERG, R.J. Canine mandibular osteosarcoma: 51 cases (1980–1992). **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 32, p. 257–262, 1996.

SULAIMON, S.S.; KITCHELL, B.E. Review article: The biology of melanocytes. **Veterinary Dermatology**, v. 14, p. 57–65, 2003.

SVENDENIUS, L.; WARFVINGE, G. Oral Pathology in Swedish Dogs: A Retrospective Study of 280 Biopsies. **Journal of Veterinary Dentistry**, v.27, n.2, p. 91-97, 2010.

TAFTI, A.K.; HANNA, P.; BOURQUE, A.C. Calcinosis Circumscripta in the Dog: A Retrospective Pathological Study. **Journal of Veterinary Medicine Series A**, v. 52, n. 1, p. 13–17, 2005.

TAYLOR, D.O.; DORN, C.R.; LUIS, O.H. Morphologic and biologic characteristics of the canine cutaneous histiocytoma. **Cancer Research**, v. 29, n. 1, p. 83–92, 1969.

THAMM, D.; DOW, S. How companion animals contribute to the fight against cancer in humans. **Veterinaria Italiana**, v. 45, n.1, p.111-120, 2009.

THOMASON, J.D.; FALLAW, T.L.; CARMICHAEL, K.P.; RADLINSKY, M.A.; CALVERT, C.A. Gingival hyperplasia associated with the administration of amlodipine to dogs with degenerative valvular disease (2004–2008). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 23, n. 1, p. 39–42, 2009.

THOMPSON, K.G.; DITTMER, K. Tumors of bone. In: MEUTEN, D. J. **Tumors in domestic animals**. 5. ed, Ames (IA): John Wiley & Sons, 2017. p. 356-424.

UZAL, F.A.; PLATTNER, B.L.; HOSTETTER, J.M. Alimentary system. In: Maxie, G.M. **Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of domestic animals**. v. 2, 6 ed, Elsevier, 2016. p. 1-257.

VASCELLARI, M.; BAIONI, E.; RU, G.; CARMINATO, A.; MUTINELLI, F. Animal tumour registry of two provinces in northern Italy: incidence of spontaneous tumours in dogs and cats. **BMC Veterinary Research**, v.,5, n.39, p.1-9, 2009.

VENTURINI, M.A.F.A. **Estudo retrospectivo de 3055 animais atendidos no ODONTOVET (Centro Odontológico Veterinário) durante 44 meses**. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2016. 103 p. Dissertação de Mestrado em Cirurgia Veterinária.

VERHAERT, L. Oral proliferative lesions in the dog and cat. **European Journal of Companion Animal Practice**, v.20, p. 252-264, 2010.

VERSTRAETE, F.J.M.; LIGTHELM, A.J.; WEBER, A. The histological nature of epulides in dogs. **Journal of Comparative Pathology**, v. 106, p.169–182, 1992.

VIEGAS, C.; REQUICHA, J.; ALBURQUERQUE, C.; SARGO, T.; MACHADO, J.; DIAS I.; PIRES, M.A.; CAMPINO, L.; CARDOSO, L. Tongue nodules in canine leishmaniosis — a case report. **Parasites & Vectors**, v. 5, p.120-125, 2012.

VILLAMIL, J.A.; HENRY, C.J.; BRYAN, J.N.; ELLERSIECK, M.; SCHULTZ, L.; TYLER, J.W.; HAHN, A.W. Identification of the most common cutaneous neoplasms in dogs and evaluation of breed and age distributions for selected neoplasms. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 239, p. 960–965, 2011.

VOS, J.H.; VAN DER GAAG, I. Canine and feline oral-pharyngeal tumours. **Journal of Veterinary Medicine Series A**, v., 34, p. 420–427, 1987.

WALLACE, J.; MATTHIESEN, D.T.; PATNAIK, A. Hemimaxillectomy for the treatment of oral tumors in 69 dogs. **Veterinary Surgery**, v. 21, p. 337–341, 1992.

WERNER P.R; CHIQUITO M.; PACHALY J.R. Estudo retrospectivo das neoplasias da cavidade oral diagnosticadas entre 1974 e 1995 pelo Serviço de Patologia do Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, v.4, n.2, p.55-61, 1997.

WILLARD, M.D. Distúrbios do Sistema Digestório. In: NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 4ed., Rio de Janeiro: Elviesier, 2010, p. 351-484.

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, 2003.

WINGO, K. Histopathologic Diagnoses from Biopsies of the Oral Cavity in 403 Dogs and 73 Cats. **Journal of Veterinary Dentistry**, v. 35, n.1, p.7-17, 2018.

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, p. 75–81, 2008.

YEE-KA CHENG, K.; KROCKENBERGER, M.; BENNETT, P. Use of metronomic chemotherapy in the management of a cat with abdominal haemangiosarcoma. **Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports**, v. 4, n. 2, p. 1-5, 2018.

### **3 OBJETIVO**

O objetivo do presente trabalho foi determinar a frequência e as características clínico-patológicas de lesões orais primárias de cães, através de estudo retrospectivo de biopsias realizadas em laboratórios de diagnóstico veterinário no Distrito Federal, no período entre 2015 a 2020.

#### 4 INFORMAÇÕES ADICIONAIS

Essa tese resultou em dois artigos científicos, um intitulado “Oral lesions in dogs with visceral leishmaniosis” publicado recentemente no periódico Journal of Comparative Pathology **(artigo científico 1)** e outro intitulado como “Lesões neoplásicas e não neoplásicas da cavidade oral de cães no Distrito Federal (2015-2020)” a ser submetido para publicação em no periódico Pesquisa Veterinária Brasileira **(artigo científico 2)**.



# 5 ARTIGO CIENTÍFICO 1

J. Comp. Path. 2019, Vol. 171, 6–11

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

ScienceDirect



ELSEVIER

[www.elsevier.com/locate/jcpa](http://www.elsevier.com/locate/jcpa)



## INFECTIOUS DISEASE

# Oral Lesions in Dogs with Visceral Leishmaniosis

G. R. Blume<sup>\*</sup>, R. S. A. Eloi<sup>†</sup>, F. P. Silva<sup>‡</sup>, C. Eckstein<sup>§</sup>, R. L. Santos<sup>§</sup>  
and F. J. F. Sant'Ana<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup>Laboratório de Diagnóstico Patológico Veterinário, Universidade de Brasília, Granja do Torto, <sup>†</sup>Laboratório Histopatológico, <sup>‡</sup>Odontozoo and <sup>§</sup>Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinárias, Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

### Summary

Canine visceral leishmaniosis (CVL) is an important zoonotic disease, which is endemic in Brazil and several other parts of the world. The disease may affect multiple organs, but lesions in the oral cavity are considered uncommon. Twenty-three cases of oral lesions compatible with CVL were diagnosed from 2015 to 2018 in the Federal District, Brazil. Six cases were confirmed to be CVL based on histopathology, immunohistochemistry and polymerase chain reaction amplification of *Leishmania infantum* kDNA. Most of the affected dogs were >9 years of age, of mixed breed and were classified as having stage C of the disease. The most important gross findings were ulcerated nodular lesions in the tongue, lip, gingiva and hard palate. Microscopically, there was lymphoplasmacytic to granulomatous inflammation that was diffuse, moderate to severe and associated with ulceration. CVL should be considered in the differential diagnosis of nodular and ulcerative oral lesions in dogs.

© 2019 Elsevier Ltd. All rights reserved.

**Keywords:** dog; *Leishmania infantum*; oral lesions; visceral leishmaniosis

### Introduction

Leishmaniosis is a zoonotic infectious disease caused by protozoa of the class Kinetoplasta, family Trypanosomatidae and genus *Leishmania* (Saari *et al.*, 2000; Blavier *et al.*, 2001; Baneth and Solano-Gallego, 2012). Among several *Leishmania* species, *Leishmania infantum* (synonym *Leishmania chagasi*) is the agent of canine visceral leishmaniosis (CVL), and the dog is the most important reservoir for human infections in Brazil (Blavier *et al.*, 2001; Manzillo *et al.*, 2005; Marcondes and Rossi, 2013). The disease is widely distributed in several tropical and subtropical regions in the world, and it is endemic in most of Brazil, including the Federal District (Carranza-Tamayo *et al.*, 2010; Brazilian Ministry of Health, 2016).

The most common route for transmission is through the bite of infected phlebotomine sandflies

and the vector in Brazil is *Lutzomyia longipalpis*. However, alternative routes of transmission have also been described including transplacental and venereal routes as well as by blood transfusion (Freitas *et al.*, 2006; Silva *et al.*, 2009; Pangrazio *et al.*, 2009). Certain breeds, including the boxer, rottweiler, poodle, Yorkshire terrier, and German shepherd dog, as well as young dogs (2–4 years of age) and dogs >7 years of age, are more susceptible to visceral leishmaniosis (Miranda *et al.*, 2008; Marcondes and Rossi, 2013).

Clinical signs are highly variable and depend on the immune response of the host; however, the most common clinical signs in dogs include weight loss, depression, cutaneous lesions, lymphadenomegaly, splenomegaly, ocular lesions and epistaxis. Some infected dogs do not develop clinical signs, but they may play a relevant epidemiological role as reservoirs (Font *et al.*, 1996; Parpaglia *et al.*, 2007; Baneth *et al.*, 2008). Involvement of the oral cavity in CVL has been reported in occasional isolated cases (Font

Correspondence to: F.J.F. Sant'Ana (e-mail: [santanaff@yahoo.com](mailto:santanaff@yahoo.com)).

0021-9975/\$ - see front matter

<https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2019.06.006>

© 2019 Elsevier Ltd. All rights reserved.

*et al.*, 1996; Saari *et al.*, 2000; Blavier *et al.*, 2001; Mohebali *et al.*, 2011; Baneth *et al.*, 2014; Tangalidi *et al.*, 2016), but there has been no previous study describing multiple cases of *Leishmania*-induced oral lesions in the absence of other clinical manifestations of CVL.

Considering the importance and prevalence of CVL, and the scarcity of information about the oral form of infection, the aim of this study was to describe the clinical, pathological and molecular findings in six dogs with an exclusively oral manifestation of CVL.

### Materials and Methods

A retrospective study of 147 cases of inflammatory lesions in the oral cavity of dogs was performed between January 2015 and July 2018. These cases were selected from the files of the Laboratório Histopatológico Anatômico Veterinária and the Laboratório de Diagnóstico Patológico Veterinário at the Universidade de Brasília, Brazil. All samples were fixed in 10% neutral buffered formalin for 24 h, processed routinely and embedded in paraffin wax. Sections were stained with haematoxylin and eosin (HE).

Tissue samples from 23 cases with lesions compatible with leishmaniasis, characterized by granulomatous or lymphoplasmacytic inflammation with or without intralesional *Leishmania* spp. amastigotes, with no other aetiological agent identified, were selected for further analyses. These samples were subjected to immunohistochemistry (IHC) and polymerase chain reaction (PCR) for detection of *Leishmania* antigens or DNA, respectively. DNA extraction from paraffin wax-embedded tissues was performed as described by Shi *et al.* (2004). Briefly, two 10 µm sections were placed in RNase- and DNase-free sterile tubes and incubated at 100°C in a solution of NaOH (0.1 M; pH 12.0) for 25 min. A phenol–chloroform (1:1) solution was added and samples were centrifuged at 9,700 g for 10 min at 21°C. The supernatant was transferred to other tube and homogenized with chloroform, followed by centrifugation at 9,700 g for 5 min at 21°C. The supernatant was transferred to another tube and a volume of sodium acetate (3 M) that corresponded to 10% of that of the supernatant was added, followed by isopropanol in a volume corresponding to that of the supernatant. Samples were incubated at –20°C overnight, centrifuged at 15,000 g for 10 min at 4°C, and the pellet was washed with 75% ethanol and diluted in DNase-free pure water. DNA concentration and quality were assessed by spectrophotometry.

DNA integrity was assessed by amplifying sequences of the canine β-actin gene as described by

Turchetti *et al.* (2015). Briefly, each reaction included 22 µl of Supermix (22 mM Tris–HCl [pH 8.4], 55 mM KCl, 1.65 mM MgCl<sub>2</sub>, 220 µM dGTP, 220 µM dATP, 220 µM dTTP, 220 µM dCTP, 22 U/ml of recombinant Taq DNA polymerase [ThermoFisher Scientific, Carlsbad, California, USA]), 0.5 µl of each primer (10 µM) and 2.5 µl of template DNA (200–500 ng). Amplification was performed at 95°C for 10 min, followed by 35 cycles of 95°C for 30 s, 60°C for 30 s and 72°C for 30 s, followed by a final extension at 72°C for 10 min. The expected PCR product was of 98 base pairs (bp).

Twenty of the 23 selected samples yielded amplification of β-actin and were used as templates in a PCR for detection of *L. infantum*. The amplification target was a sequence of the kDNA as described by Diniz *et al.* (2005) using the following primer pair: 5'-CTTTTCTGGTCCCGCGGGTAGG-3' and 5'-CCACCTGGCCTATTTTACACCA-3'. Each reaction included 23 µl of Supermix (as above), 0.5 µl of each primer (10 µM) and 2.5 µl of template DNA (200–500 ng). Amplification was performed at 94°C for 4 min, followed by 49 cycles at 94°C for 30 s, 57°C for 30 s and 72°C for 30 s, followed by a final extension at 72°C for 10 min. The expected PCR product was of 145 bp.

All PCR reactions included negative controls in which template DNA was replaced with pure water, as well as positive controls with template DNA extracted from cultured *L. infantum* and template DNA extracted from paraffin wax-embedded tissues containing *L. infantum* amastigotes. PCR products were visualized by electrophoresis in a 1.5% agarose gel stained with SYBR®Safe DNA Gel Stain (ThermoFisher Scientific) using an ultraviolet transilluminator.

IHC was performed as described by Tafuri *et al.* (2004). Sections (3–4 µm) were dewaxed and hydrated through decreasing concentrations of ethanol. Sections were incubated with peroxidase-blocking reagent (Kit EnVision™ FLEX, Dako, Carpinteria, California, USA) at 21–23°C for 30 min, followed by washing in phosphate buffered saline (PBS; NaCl 1.5 M, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 0.1 M, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.01 M) for 10 min at 21–23°C, and were then incubated with skimmed milk diluted in PBS (1 g/40 ml) for 30 min at 21–23°C to block non-specific protein binding sites. Tissues were then incubated with the primary antibody from a dog infected experimentally with *L. infantum* (dilution 1 in 100) for 1 h, followed by incubation with the secondary reagent (HRP-Kit EnVision™ FLEX, Dako) for 40 min at 21–23°C. Labelling was 'visualized' with the chromogen 3, 3'-diaminobenzidine. Tissue samples known to

contain *L. infantum* amastigotes were used as a positive control. For the negative control, the primary antibody was replaced with PBS.

### Results

Of the 147 cases of oral lesions originally selected for this study, 23 were histopathologically compatible with leishmaniasis. Six of these cases had confirmation of *Leishmania* spp. infection by IHC and PCR. Most of the affected dogs were 9 years of age or older (4/6, 66.6%) and were classified as having stage C of the disease, while the other two dogs were <1 year of age. Half of the cases were crossbred dogs and the others were a white German shepherd dog, a schnauzer and a Yorkshire terrier. There were three males and three females (all entire).

Most of these oral lesions were detected during periodontal treatment. Two dogs had a history of dysphagia and bleeding when the teeth were brushed. None of the dogs had any clinical sign compatible with CVL (i.e. hepatomegaly, lymphadenomegaly, anaemia, splenomegaly, onychogryphosis or cutaneous lesions). The lesions affected the tongue (2/6), lips (2/6), gingiva (1/6) and the hard palate (1/6). Grossly, the most common findings were firm nodular lesions, with a regular surface, white in colour and ulcerated, ranging from 0.4 cm in diameter to

5.0 × 3.5 × 2.7 cm (Figs. 1A and B). Microscopically, there was moderate to severe, diffuse, granulomatous inflammation with epithelioid macrophages in four cases, and lymphoplasmacytic inflammation in two cases (Fig. 1C). All nodules were ulcerated and five out of six had high numbers of intracytoplasmic amastigotes, morphologically compatible with *Leishmania* spp., within macrophages, and which were visible in HE-stained sections (Fig. 1C). IHC revealed amastigotes in all six cases (Fig. 1D), which were also PCR positive for *Leishmania* spp. kDNA sequences.

### Discussion

Despite the extensive published literature on CVL, this is the first systematic observational study of *Leishmania* spp. infection in dogs in Brazil where the cases presented with oral lesions only. CVL is an important zoonotic disease in Brazil and several other parts of the world (Carranza-Tamayo *et al.*, 2010). The Federal District in Brazil, the area of this study, had a reported seroprevalence of CVL of 9.2% in 2014 (Herenio *et al.*, 2014) and 13.0% in 2017 (Chagas, 2017), suggesting an increasing prevalence of the disease.

Most of the affected dogs in this study were over 9 years of age, but two cases were 4 and 8 months of age, suggesting that CVL should be included as a

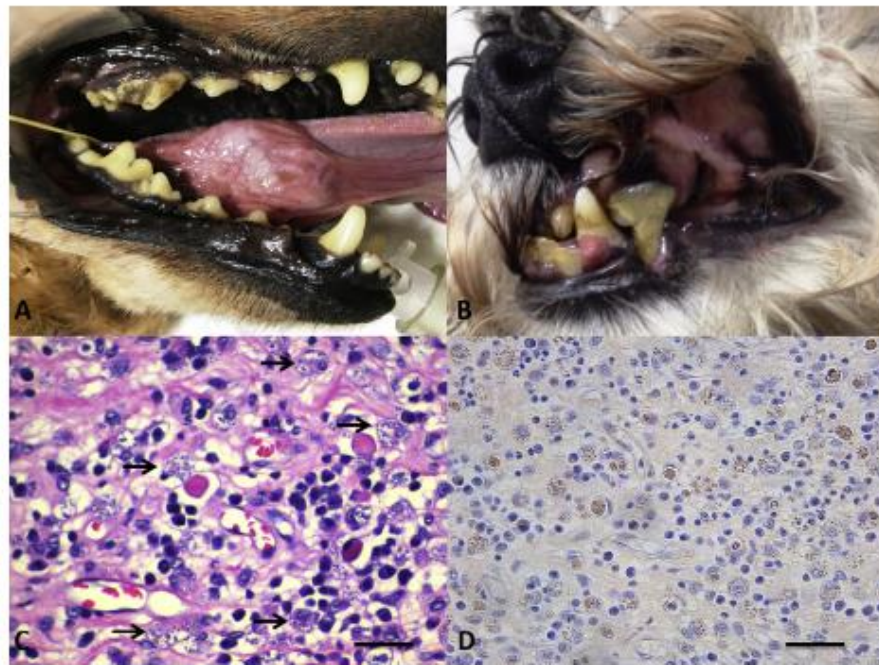


Fig. 1. (A) Gross lesions in a case of canine oral leishmaniasis, with a nodular lesion on the ventral surface of the tongue. (B) Nodular gingivitis adjacent to the ventral canine tooth. (C) Inflammatory infiltrate composed of lymphocytes, plasma cells and macrophages with high numbers of *Leishmania* spp. amastigotes in the cytoplasm of macrophages (arrows). HE. Bar, 80  $\mu$ m. (D) Strong positive immunohistochemical labelling for detection of *Leishmania* spp. Bar, 90  $\mu$ m.

differential diagnosis in young dogs with oral disease. Previous studies have suggested that the age distribution of CVL is bimodal, with the highest prevalence reported in dogs <2–3 years of age and >7–8 years (Abranches *et al.*, 1991; Cardoso *et al.*, 2004; Miranda *et al.*, 2008; Marcondes and Rossi, 2013). The infection of young dogs may be facilitated by their immature immune system.

Although this is the first systematic observational study of oral *Leishmania*-associated lesions in otherwise clinically healthy dogs in Brazil, there are previous reports of lesions in the oral cavity affecting male (Saari *et al.*, 2000; Lamothe and Poujade, 2002; Mohebbali *et al.*, 2011; Baneth *et al.*, 2014; Honse *et al.*, 2015; Tangalidi *et al.*, 2016) and female dogs (Manzillo *et al.*, 2005; Ordeix *et al.*, 2005; Parpaglia *et al.*, 2007; Viegas *et al.*, 2012), but without any gender predisposition, as observed in this study. In the present case series most of the dogs were crossbred, which is similar to previous reports (Saari *et al.*, 2000; Lamothe and Poujade, 2002; Mohebbali *et al.*, 2011; Parpaglia *et al.*, 2007; Manzillo *et al.*, 2009; Honse *et al.*, 2015), although other reports demonstrated higher prevalence in poodles (Blavier *et al.*, 2001), dobermanns (Manzillo *et al.*, 2005), boxers (Ordeix *et al.*, 2005), Labrador retrievers (Viegas *et al.*, 2012), Pekingese (Baneth *et al.*, 2014) and rottweilers (Tangalidi *et al.*, 2016).

The majority of the affected dogs in this study were considered normal on physical examination, which is similar to previous reports (Blavier *et al.*, 2001), although dogs with oral leishmaniasis may develop halitosis, anorexia, hypersalivation, lymphadenomegaly and/or weight loss (Lamothe and Poujade, 2002; Manzillo *et al.*, 2009; Viegas *et al.*, 2012). According to Marcondes and Rossi (2013), asymptomatic dogs, as in this study, may transmit the disease. There are a few previous reports of *Leishmania*-induced lesions affecting the tongue (Saari *et al.*, 2000; Blavier *et al.*, 2001), lips (Ordeix *et al.*, 2005; Mohebbali *et al.*, 2011; Baneth *et al.*, 2014) and, less frequently, the gingiva (Honse *et al.*, 2015), which is in good agreement with our findings, although one case in the present series had only the hard palate affected. In this study, oral lesions were the only clinical change, which is similar to other reported cases (Font *et al.*, 1996; Saari *et al.*, 2000; Blavier *et al.*, 2001; Mohebbali *et al.*, 2011; Baneth *et al.*, 2014; Tangalidi *et al.*, 2016), although *Leishmania*-associated oral lesions have also been diagnosed in dogs with systemic lesions typical of CVL (Lamothe and Poujade, 2002; Manzillo *et al.*, 2005, 2009; Ordeix *et al.*, 2005; Parpaglia *et al.*, 2007; Viegas *et al.*, 2012; Honse *et al.*, 2015). The pathogenesis in cases of such lesions in the absence of systemic

disease is still unclear, although some hypotheses include accidental ingestion of infected phlebotomine sandflies, migration of infected macrophages to sites of oral infection, or other undefined reasons (Lamothe and Poujade, 2002; Manzillo *et al.*, 2005). Interestingly, there is one reported case of granulomatous laryngitis associated with *Leishmania* spp., in which the authors suggested that the lesion was due to immunosuppression induced by therapy with glucocorticoids (Torrent *et al.*, 2018).

All cases in this study were associated with ulcerated nodular lesions, which is similar to previous reports (Blavier *et al.*, 2001; Lamothe and Poujade, 2002; Baneth *et al.*, 2014), but ulceration was absent in other reported cases (Manzillo *et al.*, 2005; Tangalidi *et al.*, 2016). Previous reports have described papular lesions in the tongue (Manzillo *et al.*, 2005) and lips (Ordeix *et al.*, 2005) in cases of canine leishmaniasis.

The present histopathological findings are similar to previously reported lesions in cases of leishmaniasis. Two dogs in this study had a predominantly lymphoplasmacytic inflammatory infiltrate as previously reported (Saari *et al.*, 2000), which contrasts with the most commonly observed granulomatous reaction observed in these cases (Lamothe and Poujade, 2002; Parpaglia *et al.*, 2007; Viegas *et al.*, 2012; Baneth *et al.*, 2014; Honse *et al.*, 2015; Tangalidi *et al.*, 2016). Different inflammatory patterns, as observed in this study, may be due to the stage of infection, with more chronic cases associated with a granulomatous reaction. In five of six cases in this study, high numbers of amastigotes, predominantly associated with macrophages, were readily identified in the histological sections. High parasite loads have been demonstrated in *Leishmania*-associated cutaneous lesions, both in ulcerated and non-ulcerated lesions, which favours transmission of the disease (Silva *et al.*, 2016).

Immunohistochemical labelling and PCR amplification of *Leishmania* spp. kDNA were observed in all six affected cases in this study, although only five of these dogs had visible amastigotes in HE-stained sections. Absence of amastigotes in histological sections is not sufficient to exclude the possibility of *Leishmania* spp. infection (Parpaglia *et al.*, 2007). This is similar to observations by Tangalidi *et al.* (2016), which emphasized the need for laboratory diagnostic methods in addition to histopathology. Cytological examination has been successfully employed as a diagnostic method in cases of oral leishmaniasis in dogs (Blavier *et al.*, 2001; Ordeix *et al.*, 2005; Viegas *et al.*, 2012). A combination of cytology, indirect immunofluorescence and parasitological culture has

also been performed in similar cases (Manzillo *et al.*, 2005, 2009), while biopsies associated with therapeutic response were diagnostic parameters in a case of glossitis associated with *L. infantum* infection (Parpaglia *et al.*, 2007). Although identification of *Leishmania* spp. based on characterization of isolates was not performed in this study, the primers employed for PCR amplification are specific for *Leishmania* spp. of the donovani complex (Lachaud *et al.*, 2002), of which the only member recognized in the New World is *L. infantum*.

Anti-*Leishmania* therapeutic protocols have been effective for treating *Leishmania*-associated glossitis in dogs (Blavier *et al.*, 2001; Manzillo *et al.*, 2005, 2009; Parpaglia *et al.*, 2007; Viegas *et al.*, 2012; Tangalidi *et al.*, 2016). In this study, all dogs were subjected to surgical excision of the nodular lesions. At the time of writing, three dogs remained asymptomatic, two had died due to natural causes and no information was available about the other dog.

The most important differential diagnosis for oral leishmaniasis in dogs include oral neoplastic or hyperplastic lesions, eosinophilic granulomas, autoimmune diseases, mucocutaneous amyloidosis, uraemic lesions, trauma and periodontal disease (Font *et al.*, 1996; Blavier *et al.*, 2001; Lamothe and Poujade, 2002). Although uncommon, primary oral involvement also has been observed in human leishmaniasis (García-de Marcos *et al.*, 2007; Mignogna *et al.*, 2015). A study carried out in Italy showed that the most commonly affected site was the tongue and the most common clinical presentation was an exophytic lesion (Mignogna *et al.*, 2015). Importantly, considering the global public health relevance of leishmaniasis, the infection must be considered in the differential diagnosis of nodular and ulcerative oral lesions in dogs.

### Acknowledgments

G. R. Blume and C. Eckstein are Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) PhD fellows. R. L. Santos is a Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) research fellow.

### Conflict of Interest Statement

The authors declare no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship and/or publication of this article.

### Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2019.06.006>.

### References

- Abranches P, Silva-Pereira MC, Conceição-Silva FM, Santos-Gomes GM, Janz JG (1991) Canine leishmaniasis: pathological and ecological factors influencing transmission of infection. *The Journal of Parasitology*, **77**, 557–561.
- Baneth G, Koutinas AF, Solano-Gallego L, Bourdeau P, Ferre L (2008) Canine leishmaniasis: new concepts and insights on an expanding zoonosis: part one. *Trends in Parasitology*, **24**, 324–330.
- Baneth G, Solano-Gallego L (2012) Leishmaniasis. In: *Infectious Diseases of the Dog and Cat*, 4<sup>th</sup> Edit., CE Greene, Ed., Elsevier, St. Louis, pp. 735–748.
- Baneth G, Zivotofsk D, Nachum-Biala Y, Yasur-Landau D, Botero AM (2014) Mucocutaneous *Leishmania tropica* infection in a dog from a human cutaneous leishmaniasis focus. *Parasites & Vectors*, **7**, 118–123.
- Blavier A, Keroack S, Denerolle P, Goy-Thollot I, Chabanne L *et al.* (2001) Atypical forms of canine leishmaniasis. *The Veterinary Journal*, **162**, 108–120.
- Brazilian Ministry of Health (2016) *Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral*. Ministério da Saúde, Brasília, p. 120.
- Cardoso L, Schallig HD, Neto F, Kroon N, Rodrigues M (2004) Serological survey of *Leishmania* infection in dogs from the municipality of Peso da Regua (Alto Douro, Portugal) using the direct agglutination test (DAT) and fast agglutination screening test (FAST). *Acta Tropica*, **91**, 95–100.
- Carranza-Tamayo CO, Carvalho MSL, Bredt A, Bofil MIR, Rodrigues RMB *et al.* (2010) Autochthonous visceral leishmaniasis in Brasília, Federal District, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, **43**, 396–399.
- Chagas RLA (2017) *Leishmaniose Visceral Canina: Perfil Epidemiológico Do Distrito Federal*. Undergraduate Thesis. University of Brasília, p. 54.
- Diniz SA, Melo MS, Borges AM, Bueno R, Reis BP *et al.* (2005) Genital lesions associated with visceral leishmaniasis and shedding of *Leishmania* sp. in the semen of naturally infected dogs. *Veterinary Pathology*, **42**, 650–658.
- Font A, Roura X, Fondevila D, Closa JM, Mascort J *et al.* (1996) Canine mucosal leishmaniasis. *Journal of the American Animal Hospital Association*, **32**, 131–137.
- Freitas E, Melo MN, Costa-Val AP, Michalick MS (2006) Transmission of *Leishmania infantum* via blood transfusion in dogs: potential for infection and importance of clinical factors. *Veterinary Parasitology*, **137**, 159–167.
- García-de Marcos JA, Dean-Ferrer A, Alamillos-Granados F, Ruiz-Masera JJ, Cortés-Rodríguez B *et al.* (2007) Localized leishmaniasis of the oral mucosa. A report of three cases. *Medicina Oral, Patología Oral Y Cirugía Bucal*, **12**, E281–E286.

- Herenio EM, Fortes RC, Rincon G (2014) Prevalência da leishmaniose visceral em cães do Distrito Federal, segundo dados do centro de zoonoses de Brasília. *Journal of the Health Sciences Institute*, **32**, 126–129.
- Honse CO, Figueiredo FB, Gremião IDF, Madeira MF, Alencar NX (2015) Atypical tumor-like mass of canine visceral leishmaniasis. *Journal of Veterinary Science*, **1**, 1–7.
- Lachaud L, Marchergui-Hammami S, Chabbert E, Dereure J, Dedet JP *et al.* (2002) Comparison of six PCR methods using peripheral blood for detection of canine visceral leishmaniasis. *Journal of Clinical Microbiology*, **40**, 210–215.
- Lamothe J, Poujade A (2002) Ulcerative glossitis in a dog with leishmaniasis. *Veterinary Record*, **151**, 182–183.
- Manzillo VF, Pagano A, Paciolo O, Di Muccio T, Gradoni L *et al.* (2005) Papular-like glossitis in a dog with leishmaniasis. *Veterinary Record*, **156**, 213–215.
- Manzillo VF, Paparcone R, Cappiello S, De Santo R, Bianciardi P *et al.* (2009) Resolution of tongue lesions caused by *Leishmania infantum* in a dog with the association miltefosine-allopurinol. *Parasites & Vectors*, **2**, 1–4.
- Marcondes M, Rossi CN (2013) Leishmaniose visceral no Brasil. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, **50**, 341–352.
- Mignogna MD, Celentano A, Leuci S, Cascone M, Adamo D *et al.* (2015) Mucosal leishmaniasis with primary oral involvement: a case series and a review of the literature. *Oral Diseases*, **21**, 70–78.
- Miranda S, Roura X, Picado A, Ferrer L, Ramis A (2008) Characterization of sex, age, and breed for a population of canine leishmaniasis diseased dogs. *Research in Veterinary Science*, **85**, 35–38.
- Mohebbali M, Malmasi A, Hajjarian H, Jamshidi S, Akhoundi B *et al.* (2011) Disseminated leishmaniasis caused by *Leishmania tropica* in a puppy from Karaj, Central Iran. *Iranian Journal of Parasitology*, **6**, 69–73.
- Ordeix L, Solano-Gallego L, Fondevila D, Ferrer L, Fondati A (2005) Papular dermatitis due to *Leishmania* spp. infection in dogs with parasite-specific cellular immune responses. *Veterinary Dermatology*, **16**, 187–191.
- Pangrazio KK, Costa EA, Amarilla SP, Cino AG, Silva TM *et al.* (2009) Tissue distribution of *Leishmania chagasi* and lesions in transplacentally infected fetuses from symptomatic and asymptomatic naturally infected bitches. *Veterinary Parasitology*, **165**, 327–331.
- Parpaglia MLP, Vercelli A, Cocco R, Zobba R, Manunta ML (2007) Nodular lesions of the tongue in canine leishmaniasis. *Journal of Veterinary Medicine A*, **54**, 414–417.
- Saari S, Rasi J, Anttila M (2000) Leishmaniasis mimicking oral neoplasm in a dog: an unusual manifestation of an unusual disease in Finland. *Acta Veterinaria Scandinavica*, **41**, 101–104.
- Shi SR, Datar R, Liu C, Wu L, Zhang Z *et al.* (2004) DNA extraction from archival formalin-fixed, paraffin-embedded tissues: heat-induced retrieval in alkaline solution. *Histochemistry and Cell Biology*, **122**, 211–218.
- Silva FL, Olivera RG, Silva TMA, Xavier MN, Nascimento EF *et al.* (2009) Venereal transmission of canine visceral leishmaniasis. *Veterinary Parasitology*, **160**, 55–59.
- Silva FMF, Santos EMS, Torres SM, Yamasak EM, Ramos RAN *et al.* (2016) Parasite load in intact and ulcerative skin of dogs with leishmaniasis. *Brazilian Journal of Veterinary Parasitology*, **25**, 127–130.
- Tafari WL, Santos RL, Arantes RM, Gonçalves R, De Melo MN *et al.* (2004) An alternative immunohistochemical method for detecting *Leishmania* amastigotes in paraffin-embedded canine tissues. *Journal of Immunological Methods*, **292**, 17–23.
- Tangalidi MK, Oikonomidis IL, Psalla D, Papadimitriou S, Kritsepi-Konstantinou M *et al.* (2016) Nodular granulomatous glossitis as the sole clinical sign in canine leishmaniasis. *Veterinary Clinical Pathology*, **45**, 710–714.
- Torrent E, Pastor J, Fresno L, Viguera I, Casanova MI *et al.* (2018) Laryngeal granuloma due to *Leishmania* spp. infection in a dog. *Journal of Comparative Pathology*, **158**, 6–11.
- Turchetti AP, Costa LF, Romão EL, Fujiwara RT, Paixão TA *et al.* (2015) Transcription of innate immunity genes and cytokine secretion by canine macrophages resistant or susceptible to intracellular survival of *Leishmania infantum*. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **163**, 67–76.
- Viegas C, Requicha J, Albuquerque C, Sargo T, Machado J *et al.* (2012) Tongue nodules in canine leishmaniasis – a case report. *Parasites & Vectors*, **5**, 120–125.

[ Received, March 14th, 2019 ]  
 [ Accepted, June 25th, 2019 ]

## 6 ARTIGO CIENTÍFICO 2

### Lesões neoplásicas e não neoplásicas da cavidade oral de cães no Distrito Federal (2015-2020)<sup>1</sup>

Guilherme R. Blume<sup>2</sup>, Rômulo S. A. Eloi<sup>3</sup>, Letícia B. de Oliveira<sup>3</sup>, Luciana Sonne<sup>4</sup>, Enzo F. P. Figueiredo<sup>5</sup> e Fabiano J.F. de Sant'Ana<sup>5\*</sup>

**ABSTRACT.-** Blume G.R., Eloi R.S.A., Oliveira, L.B., Sonne L., Figueiredo, E.F.P. & Sant'Ana F.J.F. 2020. [Neoplastic and non-neoplastic lesions of the oral cavity of dogs in Distrito Federal, Brazil (2015-2020)] Lesões neoplásicas e não neoplásicas da cavidade oral de cães no Distrito Federal (2015-2020). *Pesquisa Veterinária Brasileira* 00(0):00-00. Laboratório de Diagnóstico Patológico Veterinário, Universidade de Brasília, Brasília, DF, 70910-900, Brazil. E-mail: [santanafjf@yahoo.com](mailto:santanafjf@yahoo.com)

A total of 720 cases of oral cavity lesions were studied in dogs diagnosed between 2015-2020, in Distrito Federal, Brazil. Four-hundred and thirty-two (60%) lesions were neoplastic and 288 (40%) were non-neoplastic. Of the neoplasms, 229 (53%) were considered malignant and 203 (47%) benign, affecting mainly males, of 43 different breeds, with an average age of 9.4 years, affecting mainly the gum and lip. The main neoplasms included melanoma (96/432 [22.2%]), peripheral odontogenic fibroma (68/432 [15.7%]), papilloma (63/432 [14.5%]) and squamous cell carcinoma (CCE) (56/432 [12.9%]). Non-neoplastic lesions also affected predominantly males, from 41 different breeds, with an average age of 8.9 years, affecting mainly the gums, lip and tongue. These lesions were diagnosed as inflammatory (230/288 [79.8%]), hyperplastic (47/288 [16.3%]) and other lesions (11/288 [3.8%]).

INDEX TERMS: Oral pathology, diseases of dogs, neoplasia, canine visceral leishmaniosis.

**RESUMO.-** Foram estudados 720 casos de lesões na cavidade oral em cães diagnosticados entre 2015-2020, no Distrito Federal, Brasil. Dessas alterações, 432 (60%) foram neoplásicas e 288 (40%) não neoplásicas. Das neoplasias, 229 (53%) foram consideradas malignas e 203 (47%) benignas, acometendo principalmente machos, de 43 raças diferentes, com idade média 9,4 anos, afetando principalmente gengiva e lábio. Os principais neoplasmas foram melanoma (96/432 [22,2%]), fibroma odontogênico (68/432 [15,7%]), papiloma (63/432 [14,5%]) e carcinoma de células escamosas (56/432 [12,9%]). As lesões não neoplásicas também acometeram predominantemente machos, de 41 raças diferentes, com idade média 8,9 anos, afetando principalmente gengiva, lábio e língua. Essas lesões foram diagnosticadas como inflamatórias (230/288 [79,8%]), hiperplásicas (47/288 [16,3%]) e como outras alterações (11/288 [3,8%]).

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Patologia oral, doenças de cães, neoplasia, leishmaniose visceral canina.

### INTRODUÇÃO

A cavidade oral representa o início do trato gastrointestinal, consistindo de uma estrutura complexa e formada por diversos tecidos em regiões anatômicas e histológicas distintas que podem ser alvo de alterações

---

<sup>1</sup> Recebido em .....

Aceito para publicação em .....

Parte da tese de doutorado do primeiro autor.

<sup>2</sup> Programa de Pós-graduação em Saúde Animal, área de concentração em Medicina Preventiva e Patologia Veterinária, Universidade de Brasília (UnB), Hospital Veterinário de Grandes Animais, SRB, Área Especial, Galpão 04, Granja do Torto, Brasília, DF, 70636-020, Brasil. Bolsista da CAPES.

<sup>3</sup> Laboratório HistoPato Análise Anatomopatológica Veterinária, SHIN Qi 29, Bloco C, subsolo, Loja 41/45, Ed. Dom Bosco, Lago Sul, Brasília, DF, 71675-205.

<sup>4</sup> Setor de Patologia Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), A. Bento Gonçalves 9090, Prédio 42505, Bairro Agronomia, Porto Alegre, RS, 90650-001, Brasil.

<sup>5</sup> Laboratório de Diagnóstico Patológico Veterinário (LDPV), UnB, SRB, Área Especial, Galpão 04, Granja do Torto, Brasília, DF, 70636-020, Brasil. \*Autor para correspondência: [santanafjf@yahoo.com](mailto:santanafjf@yahoo.com)

neoplásicas e não neoplásicas (Vos & Van Der Gaag 1987, Niemiec 2008, Gelberg 2013, Lommer 2013, Putnová et al. 2020). A frequência de neoplasmas orais em cães é variável e corresponde a aproximadamente 0,5 a 10% de todos os neoplasmas que afetam essa espécie (Vascellari et al. 2009, Requicha 2010, Grüntzig et al. 2015, Cray et al. 2020). As principais alterações não neoplásicas encontradas em cães são lesões inflamatórias (Dennis et al. 2006, Bonfanti et al. 2015, Wingo 2018) e hiperplásicas (Svendenius & Warfvinge 2010, Mikiewicz et al. 2019).

Devido a semelhança macroscópica das lesões orais, o diagnóstico clínico pode ser desafiador. Portanto, a biópsia é necessária para a diferenciação das doenças e determinação das causas (Mikiewicz et al. 2019). Há poucos estudos abrangentes que comparam e trazem informações detalhadas sobre lesões neoplásicas e não neoplásica da cavidade oral de cães, especialmente na literatura científica brasileira (Venturini 2006, Svendenius & Warfvinge 2010, Bonfanti et al. 2015, Wingo 2018, Mikiewicz et al. 2019, Putnová et al. 2020). Diante da carência dessas informações, torna-se oportuno destacar o levantamento desses dados, especialmente para auxiliar os médicos veterinários que atuam com clínica e cirurgia de animais de companhia, atuantes no diagnóstico dessas condições. Assim, o presente trabalho objetiva determinar a frequência e as características clínico-patológicas de 720 lesões orais primárias de cães, por intermédio de estudo retrospectivo de amostras histopatológicas de biopsias no período de 2015 a 2020, no Distrito Federal.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo de lesões tumoriformes que afetaram a cavidade oral de cães, durante o período de janeiro de 2015 a setembro de 2020. A pesquisa foi realizada nos arquivos do Laboratório de Diagnóstico Patológico Veterinário da UnB (LDPV-UnB) e do Laboratório Histopato Análise Anatomopatológica Veterinária, em Brasília/DF. Todas as amostras foram fixadas em formol tamponado 10%, processadas rotineiramente e coradas pela hematoxilina-eosina (HE).

Foram coletadas das fichas de exames histopatológicos informações como idade, sexo, raça, histórico clínico, assim como região anatômica oral afetada e outras alterações anatomopatológicas relacionadas à alteração oral. Anatomicamente foi considerada cavidade oral: gengiva, lábio, palatos (duro e mole), mandíbulas, maxilas, língua e glândulas salivares (Gioso & Carvalho 2005, Murphy et al. 2020). Com base nos diagnósticos morfológicos encontrados nas amostras, estes foram classificados em alterações neoplásicas e não neoplásicas. Todos os casos foram provenientes de biopsias e revisados por três patologistas da equipe do projeto para descrição dos achados histopatológicos e classificação das lesões.

Nos casos suspeitos de leishmaniose, foi realizada imuno-histoquímica (IHQ) e reação em cadeia da polimerase (PCR) para extração de kDNA de *Leishmania infantum* (Blume et al. 2019). Em casos suspeitos de mastocitoma, a coloração de azul de toluidina foi utilizada. Nas alterações granulomatosas, foram usadas colorações especiais como *Grocott Metanamine Silver* (GMS), Fite Faraco e *Periodic Acid Schiff* (PAS), com o objetivo de detectar possíveis agente(s) etiológico(s) envolvido(s).

## RESULTADOS

Foram observadas 720 lesões orais em cães: 432 (60%) neoplásicas e 288 (40%) não neoplásicas. O tipo de lesão e o comportamento estão representados na Tabela 1. As neoplasias foram separadas morfológicamente em neoplasias epiteliais, mesenquimais e de células redondas.

Das amostras analisadas, a maioria (447/720, 62,1%) dos casos diagnosticados ocorreu em cães entre seis a 14 anos de idade, sendo 389 machos (54%) e 331 fêmeas (46%) de 50 raças diferentes, com a maior frequência de animais sem raça definida (SRD) (21,8%), Shih-Tzu (8,2%), Poodle (7,8%), Schnauzer (6,4%) e Yorkshire (5,1%). Em 22 casos (3,1%), a raça não foi informada. As alterações foram mais frequentes na gengiva (65,8%), seguidas de lábio (17,4%), língua (9,7%), palato duro e mole (5,5%), glândula salivar (0,9%) e mandíbula (0,7%). Vinte e cinco cães apresentaram lesão em mais de uma região anatômica.

## ALTERAÇÕES NEOPLÁSICAS

A frequência e os diagnósticos morfológicos dos neoplasmas diagnosticados estão exibidos na Figura 1. Os principais neoplasmas foram o melanoma (Fig. 2A), fibroma odontogênico periférico (FOP) (Fig. 2B), papiloma e carcinoma de células escamosas (CCE). Alguns tumores de pele foram inseridos por estarem localizados em lábio.

Dos 432 neoplasmas, 229 (53%) foram consideradas malignas e 203 (47%) benignas, acometendo 228 machos (52,8%) e 204 fêmeas (47,2%) de 43 raças distintas, com uma frequência maior em animais SRD



(23,1%), Shih-Tzu (8,3%), Poodle (8,1%), Schnauzer (6,0%) e Golden Retriever (4,6%). Dezesesseis animais (3,7%) não tiveram a raça informada, assim como 56 cães (13,0%) não tinham informação sobre a idade. Portanto, dos 376 cães com idade informada, 9 (2,1%) tinham menos de um ano, 63 (14,6%) tinham entre 1 a 5 anos, em 141 (32,6%) a idade variava de 6 a 10 anos, 133 (30,8%) tinham entre 11 a 15 anos e 30 (6,9%) cães possuíam idade superior ou igual a 16 anos. A idade dos cães variou de 4 meses a 20 anos com média de 9,4 anos e mediana de 10 anos.

A distribuição das neoplasias por localização anatômica pode ser observada na Tabela 2. Vale ressaltar que 15 animais apresentaram neoplasia em mais de uma região.

Dos 96 casos de melanoma, 65 (67,7%) foram diagnosticados como melanóticos e 31 (32,3%) amelanóticos. Foram considerados amelanóticos os melanócitos neoplásicos com escasso ou sem pigmento intracitoplasmático. Em quatro melanomas (4,1%) foi observada formação condroide em meio as células neoplásicas.

No presente estudo, em apenas 6 casos o linfonodo mandibular foi enviado para análise, sendo três casos de metástase de melanoma (medindo entre 2,5 a 3,5 cm de diâmetro), um de fibrossarcoma (0,6 cm de diâmetro) e duas hiperplasia linfoides.

### ALTERAÇÕES NÃO NEOPLÁSICAS

A frequência e os diagnósticos morfológicos das alterações não neoplásicas encontradas em cães estão exibidos na Figura 3. As principais lesões não neoplásicas foram a estomatite linfoplasmocítica (Fig. 2C), hiperplasia gengival (Fig. 2D), estomatite supurativa e granulomatosa.

Dos 288 casos de lesões não neoplásicas, 230 (79,8%) foram consideradas inflamatórias, 47 (16,3%) hiperplásicas e 11 (3,8%) como outras alterações (sialocele/mucocele, calcinose, hamartoma colagenoso e cisto dentífero), acometendo 161 machos (55,9%) e 127 fêmeas (44,1%) de 41 raças diferentes, com frequência maior em animais SRD (19,8%), Shih-Tzu (8,0%), Yorkshire (7,3%), Poodle (7,3%), Schnauzer (6,9%) e Labrador (8,2%). Seis animais (2,1%) não tiveram a raça informada.

Em 27 (9,4%) fichas clínicas, a idade não foi informada. Logo, dos 261 cães que continham essa informação, 7 (2,7%) tinham menos de um ano, 57 (21,8%) tinham entre 1 a 5 anos, em 104 (39,8%) a idade variava de 6 a 10 anos, 59 (22,6%) tinham entre 11 a 15 anos e 7 (2,7%) cães possuíam idade superior ou igual a 16 anos. A idade dos cães variou de quatro meses a 18 anos, com média de 8,9 anos e mediana de 10 anos.

A distribuição das alterações não neoplásicas por localização anatômica pode ser observada na Tabela 3. Dez animais apresentaram lesão em mais de uma região anatômica. As lesões inflamatórias foram classificadas de acordo com o diagnóstico morfológico e os casos de hiperplasia foram divididos em gengival e sublingual.

Em 47 casos (correspondendo a 6,5% do total e 16,3% das lesões não neoplásicas) foram observados agentes infecciosos: 38 com miríades bacterianas e nove com formas amastigotas de *Leishmania* spp. Dos nove casos confirmados para leishmaniose visceral canina (LVC), seis foram por *Leishmania infantum* e os achados histopatológicos, imuno-histoquímicos e a confirmação molecular por PCR desses casos foram publicados previamente (Blume et al. 2019). Nenhuma estomatite granulomatosa apresentou marcação positiva para micro-organismos nas colorações histoquímicas de GMS, Fite Faraco e PAS. No grupo “outras alterações”, as lesões mais comuns incluíram cinco casos de sialocele/mucocele (1,7%), quatro de calcinose (1,3%), um de hamartoma colagenoso (0,34%) e um cisto dentífero (0,34%).

### DISCUSSÃO

Embora alguns estudos tenham analisado a frequência e as características das alterações orais de cães em alguns países (Voss & Van Der Gaag 1987, Dennis et al. 2006, Sapierzynski et al. 2007, Svendenius & Warfvinge 2010, Requicha 2010, Simons 2015, Bonfanti et al. 2015, Wingo 2018, Mikiewicz et al. 2019, Cray et al. 2020, Putnová et al. 2020), poucos deles avaliaram retrospectivamente amostragens abrangentes e numerosas, como no presente artigo. Além disso, poucos estudos brasileiros dessa natureza têm sido realizados nas últimas décadas analisando lesões tumoriformes orais de cães (Ferro et al. 2004, Venturini 2006, Gomes et al. 2009, Sousa, 2018, Luz 2017). Durante seis anos, 720 amostras obtidas em biópsias orais de cães do Distrito Federal foram avaliadas e detalhadas aqui.

No presente estudo, o diagnóstico de lesões neoplásicas foi superior ao de alterações não neoplásicas, assim como observado em outros estudos retrospectivos (Dennis et al. 2006, Bonfanti et al. 2015, Wingo 2018, Mikiewicz et al. 2019), porém divergindo de outros, onde o predomínio foi inverso (Venturini 2006,

Svendenius & Warfvinge 2010). O número reduzido de alterações inflamatórias orais em cães, comparadas a alterações tumoriformes como neoplasias e hiperplasia, pode ser explicado pelo fato de que alguns animais com gengivites/periodontites leves podem ser assintomáticos ou apresentarem boa resposta ao tratamento clínico, sem a necessidade da retirada cirúrgica com posterior avaliação histopatológica (Willard 2010). Segundo Dennis et al. (2006), as biópsias de língua representam cerca de 0,8% de todas as biópsias realizadas em cães e, dentre as causas para tal procedimento, 54% foram devido a neoplasias, 33% processos inflamatórios (glossites) e 12% outras causas, como hiperplasia epitelial. Vale ressaltar que as biópsias de cavidade oral com processos inflamatórios geralmente são realizadas quando há proliferação de tecidos moles e/ou perda óssea, ou seja, alterações sugestivas de processo neoplásico (Murphy et al. 2020). Embora existam relatos sobre alterações neoplásicas e não neoplásicas da cavidade oral de cães, levantamentos que contemplem esses dois grupos de lesões são escassos, principalmente no Brasil.

Observou-se a frequência elevada de neoplasias malignas em comparação as benignas, semelhante a outros estudos prévios (Vos & Van der Gaag 1987, Ferro et al. 2004, Sapierzynski et al. 2007, Gomes et al. 2009, Willard 2010, Wingo 2018, Mikiewicz et al. 2019, Cray et al. 2020, Putnová et al. 2020), apesar de haver distinção com trabalhos onde houve maior frequência de neoplasias benignas (Venturini 2006, Requicha 2010, Svendenius & Warfvinge 2010). A maior incidência de tumores benignos nestes casos, pode ser explicada devido a elevada casuística de amostras submetidas de animais jovens para análise histopatológica (Munday et al. 2017).

Machos foram predominantemente acometidos por ambos os grupos de lesões (neoplásicas e não neoplásicas), semelhante a alguns estudos (Cohen et al. 1974, Vos & Van der Gaag 1987, Ferro et al. 2004, Sapierzynski et al. 2007, Requicha 2010, Bonfanti et al. 2015, Simons 2015, Sousa, 2018, Mikiewicz et al. 2019, Cray et al. 2020) e divergindo de outros, onde não foi observada diferenças entre os sexos (Gomes et al. 2009, Wingo 2018). Em um trabalho, cães machos foram mais afetados por neoplasias orais malignas e lesões reativas, ao contrário das neoplasias benignas, onde houve frequência maior em fêmeas (Svendenius & Warfvinge 2010). Essa predisposição por machos foi explicada em um estudo pela maior casuística de cães machos na população avaliada (Simons 2015). Não houve diferença significativa entre sexo em um estudo sobre doença periodontal canina (Silva 2011) e em outro sobre neoplasia (Venturini 2006, Putnová et al. 2020).

Cães SRD foram os principais afetados por lesões neoplásicas e não neoplásicas, corroborando com alguns autores (Ferro et al. 2004, Gomes 2009, Silva 2011, Bonfanti et al. 2015, Luz 2017, Sousa, 2018, Wingo 2018, Mikiewicz et al. 2019, Cray et al. 2020). Esse fato pode ser explicado devido à grande população desse grupo racial heterogêneo no Brasil. Divergindo dos nossos achados, outros estudos europeus, citam Boxer, Pastor Alemão, Dachshund, Golden e Labrador Retriever como mais predispostas a lesões neoplásicas e não neoplásicas (Vos & Van der Gaag 1987, Svendenius & Warfvinge 2010, Simons 2015). Há levantamentos, porém, onde não foi identificada predisposição racial (Sapierzynski et al. 2007).

No presente estudo, a maioria dos cães afetados eram adultos a idosos, com média de 9,4 anos para neoplasias e 8,9 anos para alterações não neoplásicas. Outros trabalhos apontam faixas etárias muito similares a deste estudo (Cohen et al. 1974, Vos & Van der Gaag 1987, Ferro et al. 2004, Venturini 2006, Sapierzynski et al. 2007, Svendenius & Warfvinge 2010, Verhaert 2010, Silva 2011, Bonfanti et al. 2015, Simons 2015, Luz 2017, Sousa, 2018, Wingo 2018, Mikiewicz et al. 2019, Cray et al. 2020, Putnová et al. 2020). Em uma pesquisa, a maioria dos cães tinha 6 anos (variando de 2 a 8 anos), justificando a maior frequência de neoplasias benignas nesses animais (Requicha 2010) e em outro trabalho a média foi de 7,7 anos, variando de 1 a 16 anos (Gomes et al. 2009). Alguns estudos relataram que a frequência de neoplasias malignas é maior com o avançar da idade em relação às benignas (Venturini 2006).

A principal região anatômica afetada por ambas as lesões na presente investigação foi a gengiva, corroborando com o achado de outros autores (Cohen et al. 1974, Vos & Van der Gaag 1987, Ferro et al. 2004, Simons 2015, Luz 2017, Sousa, 2018, Mikiewicz et al. 2019, Cray et al. 2020). Lábios e língua foram o segundo e terceiro locais mais afetados, respectivamente. Esses locais também foram descritos como predisponentes a lesões orais em cães (Requicha 2010, Cray et al. 2020). Biópsias de língua não são frequentes, entretanto dentre as afecções, as neoplásicas são as mais comumente diagnosticadas (Brodey 1970, Dennis et al. 2006). Este achado é semelhante ao encontrado nesse estudo, embora a diferença seja de apenas quatro casos a mais para lesões neoplásicas.

Vinte e cinco animais (3,4%) apresentaram a mesma lesão oral em mais de um local, sendo 15 com afecções neoplásicas e dez não neoplásicas. Achados semelhantes foram identificados previamente com

14,28% (Luz, 2017) e 3,5% (Bonfanti et al., 2015) dos cães apresentando mais de uma lesão oral do mesmo tipo histológico.

Dados relacionados a frequência de neoplasias similares aos observados neste trabalho foram mencionados por outros autores, indicando que o melanoma é a principal neoplasia oral de cães (Vos & Van der Gaag 1987, Ferro et al. 2004, Venturini 2006, Gomes et al. 2009, Svendenius & Warfvinge 2010, Bonfanti et al. 2015, Sousa, 2018, Putnová et al. 2020). Outros estudos relatam o melanoma como segunda (Ramos-Vara et al. 2000, Requicha 2010, Luz 2017, Mikiewicz et al. 2019) e quarta (Simons 2015) neoplasia oral canina. Em um estudo retrospectivo, foram analisados 26 melanomas (45,5%), com frequência maior de melanomas melanocítico, afetando 19 animais (73,1%) em comparação ao amelanótico, que acometeu 7 cães (26,9%) (Requicha 2010). A frequência mais elevada de melanomas pigmentados também foi observada em outros trabalhos, como o descrito por Simons (2015), que encontrou mais melanótico (13 casos - 11,8%) à amelanótico (5 casos - 4,5%). Putnová et al. (2020) também relataram frequência de 42% de melanomas orais, em que 83% desses apresentaram pigmentos, outros 9% foram agrupados em melanomas parcialmente amelanóticos e 8% eram completamente sem pigmentos. Esses achados são similares ao observado em nosso levantamento em que a maioria dos casos eram de melanomas melanocíticos. Entretanto, há estudos que observaram maior frequência de melanomas amelanóticos (53,72%) em comparação a melanóticos (46,28%) (Sousa 2018).

A metaplasia óssea/condroide em melanomas orais é incomum, porém quando encontrada ainda apresenta mesmo prognóstico que os demais tipos de melanomas orais. Essa neoplasia com metaplasia geralmente acomete animais idosos e de raças pequenas (Oyamada et al. 2007, Sánchez et al. 2007, Ellis et al. 2010). Essa informação corrobora com os achados desse estudo, em que os quatro animais eram das raças Chow-chow, Beagle, Poodle e Shih-Tzu, com idade variando de 10 a 13 anos.

O FOP foi a neoplasia benigna mais comum da cavidade oral e a neoplasia odontogênica mais frequente, como já descrito por outros autores (Svendenius & Warfvinge 2010, Sousa, 2018, Wingo 2018, Mikiewicz et al. 2019), apesar de outros trabalhos terem diagnosticados maior número de ameloblastomas acantomatosos (AA) (Gomes et al. 2009, Fiani et al. 2011, Bonfanti et al. 2015, Simons 2015, Putnová et al. 2020). Além disso, o FOP foi também a segunda neoplasia mais observada neste estudo, semelhante a outro estudo (Sousa 2018) e divergindo da frequência de outros levantamentos (Svendenius & Warfvinge 2010, Wingo 2018, Mikiewicz et al. 2019). Uma pesquisa sugeriu a predisposição racial de cães da raça Boxer para o FOP (Mikiewicz et al. 2019), porém em nosso caso, foram encontrados apenas 3 (4,4%) dos 68 animais acometidos por essa neoplasia, tendo frequência relevante de cães SRD (20 - 29,4%) e Shih-Tzu (10 - 14,7%).

Papiloma foi a terceira neoplasia oral mais comum em nosso estudo, assim como descrito por Dennis et al. (2006), porém já foi relatada como a quinta mais diagnosticada (Requicha 2010, Mikiewicz et al. 2019). No presente trabalho, o CCE foi a quarta neoplasia mais frequente, como já observada previamente (Requicha 2010, Sousa, 2018). Outros estudos apontam frequência variável para essa neoplasia oral em cães, como a primeira (Wingo 2018), segunda (Ferro et al. 2004, Venturini 2006, Daleck et al. 2007, Bonfanti et al. 2015, Mikiewicz et al. 2019, Putnová et al. 2020) ou terceira (Vos & Van der Gaag 1987, Simons 2015, Luz 2017, Mikiewicz et al. 2019) neoplasia maligna oral mais frequente. Já o fibrossarcoma foi a quinta neoplasia mais encontrada, divergindo de outros estudos onde essa neoplasia foi a segunda (Simons 2015), terceira (Requicha, 2010) e a quarta (Mikiewicz et al. 2019) mais diagnosticada.

O plasmocitoma foi a principal neoplasia de células redondas orais, como citado na literatura (Sousa 2018, Mikiewicz et al. 2019). Em cães representa cerca de 5,2% de todos os tumores orais na espécie (Wright et al. 2008), podendo chegar a 9% (Kupanoff & Popovitch, 2006). Nesse levantamento, o plasmocitoma foi diagnosticado em 3,7% de todas as neoplasias. As 27 neoplasias de células redondas encontradas nesse estudo apresentavam-se indiferenciadas, necessitando da IHQ para diagnóstico definitivo. Outras neoplasias de mesma linhagem celular podem ser diagnosticadas na cavidade oral de cães, como o mastocitoma (Paitnaik et al. 1982, Gieger et al. 2003, Hillman et al. 2010, Elliot et al. 2016), histiocitoma (Daleck et al. 2007, Putnová et al. 2020), sarcoma histiocítico (Dennis et al. 2006) e linfoma (Mikiewicz et al. 2019).

Um animal apresentou acometimento oral por duas neoplasias no mesmo local: epiteloma sebáceo e papiloma escamoso. O acometimento de mais de um tumor oral no mesmo animal é pouco relatado, porém pode ser observado (Pérez-Martínez et al. 2000, Sitzman 2000, Bonfanti et al. 2015, Simons 2015, Rodríguez et al. 2016).

Neoplasias malignas apresentam pior prognóstico e muitos deles resultam em metástase, sendo importante a avaliação de tecidos próximos ou distantes investigando possível disseminação metastática (Willard 2010). Fibrossarcoma é uma neoplasia localmente agressiva, podendo ocorrer metástase para

linfonodo em menos de 30% dos casos, enquanto para o pulmão pode ser em mais de 12%, principalmente quando a intervenção é tardia (Vos e Van der Gaag 1987, Wallace et al. 1992, Ciekot et al. 1994, Simons 2015). Em um estudo recente, com alta sensibilidade e especificidade, foi correlacionada a probabilidade de invasão linfática com o tamanho de melanomas orais. Tumores com < 6,5 mm não apresentaram chance de ter invasão, enquanto em tumores com tamanho  $\geq 24,5$  mm de diâmetro essa probabilidade era alta (Carroll et al. 2020), corroborando com os achados do presente trabalho.

Em relação as lesões não neoplásicas, houve frequência elevada de alterações inflamatórias, achado similar ao de outros estudos (Dennis et al. 2006, Bonfanti et al. 2015, Wingo 2018). O infiltrado predominante foi o linfoplasmocítico, assim como observado por outros autores (Silva 2011, Mikiewicz et al. 2019). Porém não foi possível definir a causa nesses casos. É possível que tenha ocorrido secundariamente a doença periodontal, condição comum em cães onde já foi descrito esse tipo de inflamação (Venturini 2006, Silva 2011). As principais células necessárias para ativar a resposta imunológica em casos de gengivite incluem os plasmócitos e os linfócitos (T e B) (Lyon 2005). A inflamação na gengiva, principalmente na região do sulco gengival, é ativada pela resposta do hospedeiro devido à exposição contínua a diversos antígenos. A interação entre a placa bacteriana e o hospedeiro e sua resposta imunológica é complexa e a doença periodontal parece resultar de um desequilíbrio entre o hospedeiro e os micro-organismos (Lyon 2005, Mikiewicz et al. 2019). Esse tipo de infiltrado também pode ser encontrado em casos de gengivoestomatite ulcerativa crônica canina, também chamada de estomatite paradental ulcerativa crônica (CUPS), uma lesão inflamatória onde há o contato da mucosa oral com placas ou cálculos dentários e nesses locais desenvolve-se resposta inflamatória exagerada, resultando em lesões geralmente ulcerativas acompanhadas de infiltrado de linfócitos e plasmócitos (Carmichael 2004, Gelberg 2013, Anderson et al. 2017, Murphy et al. 2020). Há indícios que infecções virais podem afetar a cavidade oral induzindo esse tipo de resposta inflamatória (Favrot et al. 2000).

A hiperplasia gengival foi a segunda lesão não neoplásica mais frequente em nosso estudo, porém foi o principal diagnóstico dessas alterações em alguns trabalhos (Svendenius & Warfvinge 2010, Mikiewicz et al. 2019) ou a terceira mais observada em cães (Venturini 2006). Em um estudo europeu, a hiperplasia gengival foi o diagnóstico mais prevalente entre todas as lesões neoplásicas e não neoplásicas (Svendenius & Warfvinge 2010) o que difere do nosso estudo, em que o principal diagnóstico não neoplásico foi a estomatite linfoplasmocítica. Embora a hiperplasia possa estar associada a inflamação em vários graus (Mikiewicz et al. 2019), no presente estudo, foi considerado hiperplasia apenas casos com aumento excessivo tecidual, principalmente epitelial, com discreta ou sem inflamação associada. Macroscopicamente se torna difícil a diferenciação de hiperplasia com processo neoplásico (Gelberg 2013), sendo importante a realização da análise histopatológica nesses casos.

Em 47 casos (6,5% do total, 16,3% das lesões não neoplásicas), foram observados agentes infecciosos, nove foram casos de leishmaniose oral e em 38 amostras foram visualizadas miríades bacterianas entremendo a inflamação de um total de 40 casos diagnosticados morfológicamente como estomatite supurativa. Em seis casos de leishmaniose visceral com comprometimento exclusivamente oral, os aspectos clínico-patológicos foram descritos pela primeira vez (Blume et al., 2019). Lesões causadas por bactérias corresponderam ao terceiro diagnóstico não neoplásico mais encontrado em nosso estudo. Bactérias presentes nos cálculos dentários podem produzir toxinas e destruir os tecidos adjacentes (Willard 2010), sendo uma importante causa e fator desencadeador da doença periodontal (Silva 2011, Kouki et al. 2013). O diagnóstico de infiltrado purulento foi observado em apenas quatro (8%) dos 50 casos de inflamação oral (Mikiewicz et al. 2019) e em dois (9,5%) de 21 lesões inflamatórias da mucosa oral em cães (Svendenius & Warfvinge 2010).

Em nenhum dos 32 casos de estomatite granulomatosa foram encontrados agentes infecciosos, porém em 20 cães (2,7% do total, 6,9% das lesões não neoplásicas), havia infiltrado de eosinófilos, indicando tratar-se de granuloma eosinofílico canino, uma doença pouco descrita em cães (Bredal et al. 1996, German et al. 2002, Mendelsohn et al. 2019). Outros levantamentos também indicam baixa frequência dessa alteração na cavidade oral de cães, com 4,7% (Svendenius & Warfvinge 2010), 6% (Mikiewicz et al. 2019) e 14,3% (Bonfanti et al. 2015). Nos 3 casos de queilite de contato havia infiltrado misto, com alguns eosinófilos entremeados, indicando quadro de hipersensibilidade. Em nenhum caso foi identificado a presença de parasitas.

Lesões inflamatórias da glândula salivar foram mais frequentes em comparação com neoplasias nesse local, sendo a sialocele/mucocele mais frequente. Esse achado é semelhante ao descrito por Lieske & Rissi (2020), onde estes autores diagnosticaram sialocele em 24 (26,9%) casos. Além disso, a neoplasia mais

encontrada no presente estudo foi o adenocarcinoma, como também descrito pelos autores supracitados. Em outro estudo, apenas um (0,9%) de 108 cães com lesões reativas orais foi observado mucocele (Svendenius & Warfvinge 2010). Foram encontrados 4 casos de calcinose, todos afetando a língua, sendo esta a principal localização dessa lesão na cavidade oral em cães (Jeong et al. 2004, Tafti et al. 2005, Dennis et al. 2006).

Quatro casos apresentaram hiperplasia sublingual, uma lesão proliferativa do epitélio da língua que ocorre secundariamente a traumatismo recorrentes do tecido sublingual, causando reação inflamatória e hiperplásica local (Hawkins 1992). Um caso apresentou hiperplasia gengival difusa por ciclosporina. A hiperplasia gengival também pode ser uma consequência do uso de alguns medicamentos, como fenitoína e ciclosporina, e bloqueadores dos canais de cálcio, como amlodipina (Nyska et al. 1990, Lewis & Reiter 2005, Thomason et al. 2009, Pariser & Berdoulay 2011, Desmet & Van Der Meer 2017). A ciclosporina, por exemplo, pode causar essa condição em cerca de 3% dos cães após o seu uso. Quando sua administração é cessada, o animal pode demorar algumas semanas ou até meses para regressão total da lesão (Guaguère et al. 2004). No caso da amlodipina, a resolução da lesão hiperplásica inicia com duas a oito semanas após interrupção da medicação e finaliza com até três a seis meses (Thomason et al. 2009).

**Agradecimentos** - Os autores agradecem aos laboratórios que forneceram as amostras usadas no estudo, bem como a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de pós-graduação do primeiro autor (GRB).

## REFERÊNCIAS

- Anderson J.G., Peralta S., Kol A., Kass P.H. & Murphy B. 2017. Clinical and Histopathologic Characterization of Canine Chronic Ulcerative Stomatitis. *Vet. Pat.* 54(3):511-519.
- Blume G.R., Eloi R.S.A., Silva F.P., Eckstein C., Santos R.L. & Sant'Ana F.J.F. 2019. Oral Lesions in Dogs with Visceral Leishmaniosis. *J. Comp. Path.* 171:6-11.
- Bonfanti U., Bertazzolo W., Gracis M., Roccabianca P., Romanelli G., Palermo G. & Zini E. 2015 Diagnostic value of cytological analysis of tumours and tumour-like lesions of the oral cavity in dogs and cats: a prospective study on 114 cases. *Vet. J.* 205(2):322-327.
- Bredal W.P., Gunnes G., Vollset I. & Ulstein T.L. 1996. Oral eosinophilic granuloma in three Cavalier King Charles spaniels. *J. Small Anim. Pract.* 37(10):499-504.
- Brodey R.S. 1970. The biological behaviour of canine oral and pharyngeal neoplasms. *J. Small Anim. Pract.* 11:45-53.
- Carmichael D.T. 2004. Diagnosing and treating chronic ulcerative paradental stomatitis. *Vet. Med.* 99(12):1008-1011.
- Carroll K.A., Kuntz C.A., Heller J., Peters A., Rotne, R. & Dunn A. 2020. Tumor size as a predictor of lymphatic invasion in oral melanomas of dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 256(10):1123-1128.
- Cray M., Selmic L.E. & Ruple A. 2020. Demographics of dogs and cats with oral tumors presenting to teaching hospitals: 1996-2017. *J. Vet. Sci.* 21(5):1-7.
- Daleck C.R., De Nardi A.B., Silva M.C.V., Duvaldo D. & Silva L.A.F. 2007 Neoplasias de língua em cinco cães. *Ciênc. Rural.* 37(2):578-582.
- Dennis M.M., Ehrhart N., Duncan C.G., Barnes A.B. & Ehrhart E.J. 2006. Frequency of and risk factors associated with lingual lesions in dogs: 1,196 cases (1995-2004). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 228(10):1533-1537.
- Desmet L. & Van Der Meer J. 2017. Antihypertensive treatment with telmisartan in a cat with amlodipine-induced gingival hyperplasia. *JFMS Open Rep.* 3(2):1-5.
- Elliott J.W., Cripps P., Blackwood L., Berlato D., Murphy S. & Grant I.A. 2016. Canine oral mucosal mast cell tumours. *Vet. Comp. Oncol.* 14:101-111.
- Ellis A.E., Harmon B.G., Miller D.L., Northrup N.C., Latimer K.S. & Uhl E.W. 2010. Gingival osteogenic melanoma in two dogs. *J. Vet. Diagn. Invest.* 22(1):147-151.
- Favrot C., Olivry T., Dunston S.M., Degorce-Rubiales F. & Guy J.S. 2000. Parvovirus infection of keratinocytes as a cause of canine erythema multiforme. *Vet. Pat.* 37(6):647-649.
- Ferro D.G., Lopes F.M., Venturini M.A.F.A., Correa H.L. & Gioso M.A. 2004. Prevalência de neoplasias da cavidade oral de cães atendidos no Centro Odontológico Veterinário - Odontovet®-SP - entre 1994 e 2003. *Arq. ciên. vet. zool. UNIPAR.* 7(2):123-128.
- Fiani N., Verstraete F.J.M., Kass P.H. & Cox D.P. 2011. Clinicopathologic characterization of odontogenic tumors and focal fibrous hyperplasia in dogs: 152 cases (1995-2005). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 238(4):495-500.

- Gelberg H.B. 2013. Sistema digestório, p.323-406. In: McGavin, M.D. & Zachary, J.F. (Eds), Bases da Patologia em Veterinária. 5th ed. Elsevier, Rio de Janeiro.
- German A.J., Holden D.J., Hall E.J. & Day M.J. 2002. Eosinophilic diseases in two Cavalier King Charles spaniels. *J. Small Anim. Pract.* 43(12):533-538.
- Gieger T.L., Theon A.P., Werner J.A., Mcentee M.C., Rassnick K.M. & Decock H.E.V. 2003. Biologic behavior and prognostic factors for mast cell tumors of the canine muzzle: 24 cases (1990-2001). *J. Vet. Intern. Med.* 17:687-692.
- Gioso M.A. & Carvalho V.G. 2005. Oral anatomy of the dog and cat in veterinary dentistry practice. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 35:763-780.
- Gomes C., Oliveira O.L., Elizeire B.M., Oliveira B.M., Oliveira T.R. & Contesini A.E. 2009. Avaliação epidemiológica de cães com neoplasias orais atendidos no Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. *Ciência Animal Brasileira*.10(3):835-839.
- Grüntzig K., Graf R., Hässig M., Welle M., Meier D., Lott G., Erni D., Schenker N.S., Guscetti F., Boo G., Axhausen K., Fabrikant S., Folkers G. & Pospischil A. 2015. The Swiss Canine Cancer Registry: A Retrospective Study on the Occurrence of Tumours in Dogs in Switzerland from 1955 to 2008. *J. Comp. Path.* 152:161-171.
- Guaguère E., Steffan J. & Olivry T. 2004. Cyclosporin A: a new drug in the field of canine dermatology. *Vet. Dermatol.* 15(2):61-74.
- Hawkins J. 1992. Gum-Chewer Syndrome: Self-inflicted sublingual and self-inflicted buccal trauma. *The Compendium North American Edition*, 14:219-224.
- Hillman L.A., Garrett L.D., De Lorimier L.P., Charney S.C., Borst L.B. & Fan T.M. 2010. Biological behavior of oral and perioral mast cell tumors in dogs: 44 cases (1996-2006). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 237:936-942.
- Jeong W., Noh D., Kwon O., Williams B.H., Park S., Lee M., Do S., Chung J., Lee G., Yun H. & Jeong K. 2004. Calcinosis circumscripta on lingual muscles and dermis in a dog. *J. Vet. Med. Sci.* 66(4):433-435.
- Kouki M.I., Papadimitriou S.A., Kazakos G.M., Savas I. & Bitchavad I. 2013. Periodontal disease as a potential factor for systemic inflammatory response in the dog. *J. Vet. Dent.* 30:26-29.
- Kupanoff P.A., Popovitch C.A., Goldschmidt M.H. 2006. Colorectal plasmacytomas: A retrospective study of nine dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 42:37-43.
- Lewis J.R. & Reiter A.M. 2005. Management of generalized gingival enlargement in a dog—case report and literature review. *J. Vet. Dent.* 22(3):160-169.
- Lieske D.E. & Rissi D.R. 2020. A retrospective study of salivary gland diseases in 179 dogs (2010-2018). *J. Vet. Diagn. Invest.* 32(4):604-610.
- Luz A.C.A. 2017. Neoplasias orais em cães diagnosticadas no laboratório de patologia animal do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia: estudo retrospectivo. Monografia de Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia. 26 p.
- Lyon K.F. 2005. Gingivostomatitis. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 35(4):891-911.
- Mendelsohn D., Lewis J.R., Scott K.I., Brown D.C. & Reiter A.M. 2019. Clinicopathological Features, Risk Factors and Predispositions, and Response to Treatment of Eosinophilic Oral Disease in 24 Dogs (2000-2016). *J. Vet. Dent.* 36(1):25-31.
- Mikiewicz M., Paździor-Czapula K., Gesek M., Lemishevskiy V. & Otrocka-Domagala I. 2019. Canine and Feline Oral Cavity Tumours and Tumour-like Lesions: a Retrospective Study of 486 Cases (2015-2017). *J. Comp. Path.* 172: 80-87.
- Munday J.S., Löhr C.V. & Kiupel M. 2017. Tumors of the alimentary tract, p.499-601. In: Meuten D.J. (Ed.), Tumors in domestic animals. 5th. ed, Ames (IA), John Wiley & Sons.
- Murphy B.G., Bell C.M. & Soukup J.W. 2020. Veterinary Oral and Maxillofacial Pathology. Wiley-Blackwell, Hoboken, NJ 2020, 243p.
- Niemiec B.A. 2008. Oral Pathology. *Top. Companion Anim. Med.* 23(2):59-71.
- Nyska A., Waner T., Zlotogorski A., Pirak M., Scolnik M., Nyska M. & Galiano A. 1990. Oxidipine-induced gingival hyperplasia in beagle dogs. *Am. J. Pathol.* 137: 737-739.
- Oyamada T., Tanaka H., Park C.H., Ueki H., Komiya T. & Arai S. 2007. Pathology of canine oral malignant melanoma with cartilage and/or osteoid formation. *J. Vet. Med. Sci.* 69(11):1155-1161.
- Pariser M.S. & Berdoulay P. 2011. Amlodipine-Induced Gingival Hyperplasia in a Great Dane. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 47(5):375-376.
- Pérez-Martínez C., García Fernández R.A., Reyes Avila L.E., Pérez-Pérez V., Gonzalez N. & Garcia-Iglesias M.J. 2000. Malignant fibrous histiocytoma (giant cell type) associated with a malignant mixed tumour in the salivary gland of a dog. *Vet. Path.* 37:350-353.

- Putnová B., Burová J., Georgiou M., Fichtel T., Stehlík L., Frgelecová L. & Škorič M. 2020. Occurrence site of canine oral lesions: a retrospective study of 659 cases. *Acta Vet. Brno.* 89:179–187.
- Ramos-Vara J.A., Beissenherz M.E., Miller M.A., Johnson G.C., Pace L.W., Fard A. & Kottler S.J. 2000. Retrospective Study of 338 Canine Oral Melanomas with Clinical, Histologic, and Immunohistochemical Review of 129 Cases, *Vet. Path.* 37:597–608.
- Requicha J.F.M.P. 2010. Neoplasias da Cavidade Oral do Cão Estudo Retrospectivo de 14 Anos. Dissertação de mestrado, Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real. 68 p.
- Rodríguez F., Castro P. & Ramírez G.A. 2016. Collision Tumour of Squamous Cell Carcinoma and Malignant Melanoma in the Oral Cavity of a Dog. *J. Comp. Path.* 154:314–318.
- Sánchez J., Ramirez G.A., Buendia A.J., Vilafranca M., Martinez C.M., Altimira J. & Navarro J.A. 2007. Immunohistochemical Characterization and Evaluation of Prognostic Factors in Canine Oral Melanomas with Osteocartilaginous Differentiation. *Vet. Path.* 44(5):676–682.
- Sapierzynski R., Malicka E., Bielecki W., Krawiec M., Osińska B., Sendek H. & Sobczak-Filipiak M. 2007. Oral tumors in dogs and cats: retrospective review of 143 cases. *Med. Weter.* 63(10):1196–1199.
- Simons K.W.J. 2015. Oral tumours in dogs: a retrospective study of 110 cases (2002–2014). Dissertação de mestrado, Universidade de Utrecht, Utrecht. 21 p.
- Silva A.S. 2011. Avaliação clínico-patológica da cavidade oral de cães com doença periodontal. Dissertação de mestrado, Universidade de Brasília, Brasília. 69p.
- Sitzman C. 2000. Simultaneous hyperplasia, metaplasia, and neoplasia in an 8 year-old boxer dog: A case report. *J. Vet. Dent.* 17:27– 30, 2000.
- Sousa S.H.K. 2018. Neoplasmas de cavidade oral de cães em Porto Alegre e região metropolitana/RS: 379 CASOS. Dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul Porto Alegre. 41 p.
- Svendenius L. & Warfvinge G. 2010. Oral Pathology in Swedish Dogs: A Retrospective Study of 280 Biopsies. *J. Vet. Dent.* 27(2):91–97.
- Tafti A.K., Hana P. & Bourque A.C. 2005. Calcinosis Circumscripta in the Dog: A Retrospective Pathological Study. *J. Vet. Med. A.* 52(1):13–17.
- Thomason J.D., Fallaw T.L., Carmichael K.P., Radlinsky M.A. & Calvert C.A. 2009. Gingival hyperplasia associated with the administration of amlodipine to dogs with degenerative valvular disease (2004–2008). *J. Vet. Intern. Med.* 23(1):39–42.
- Vascellari M., Baioni E., Ru G., Carminato A. & Mutinelli F. 2009. Animal tumour registry of two provinces in northern Italy: incidence of spontaneous tumours in dogs and cats. *BMC Vet. Res.* 5(39):1–9.
- Venturini M.A.F.A. 2016. Estudo retrospectivo de 3055 animais atendidos no ODONTOVET (Centro Odontológico Veterinário) durante 44 meses. Dissertação de mestrado, Universidade de São Paulo, São Paulo. 103 p.
- Verhaert L. 2010. Oral proliferative lesions in the dog and cat. *EJCAP.* 20:252–264.
- Vos J.H. & Van Der Gaag I. 1987. Canine and feline oral-pharyngeal tumours. *J. Vet. Med. A.* 34:420–427.
- Wallace J., Matthiesen D.T. & Patnaik A. 1992. Hemimaxillectomy for the treatment of oral tumors in 69 dogs. *Vet. Surg.* 21:337–341.
- Willard M.D. 2010. Distúrbios do Sistema Digestório, p. 351–484. In: Nelson R.W. & Couto C.G (Eds.), *Medicina Interna de Pequenos Animais*. 4th ed. Elsevier, Rio de Janeiro.
- Wingo K. 2018. Histopathologic Diagnoses From Biopsies of the Oral Cavity in 403 Dogs and 73 Cats. *J. Vet. Dent.* 35(1):7–17.
- Wright Z.M., Rogers K.S. & Mansell J. 2008. Survival data for canine oral extramedullary plasmacytomas: A retrospective analysis (1996–2006). *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 44:75–81.

## **Legendas das Figuras**

Fig.1. Frequência de 432 neoplasias orais diagnosticadas em cães no Distrito Federal (2015-2020).

Fig.2. A) Melanoma oral em um cão. Proliferação neoplásica de melanócitos pleomórficos apresentando pigmento enegrecido intracitoplasmático HE, obj. 20x. B) Fibroma odontogênico periférico canino. Nota-se proliferação fibroblástica neoplásica bem diferenciada no estroma subepitelial. HE, obj. 10x. C) Estomatite linfoplasmocítica em um cão. Observa-se infiltrado focalmente extenso acentuado rico em linfócitos e plasmócitos. HE, obj. 10x. D) Hiperplasia gengival canina. Há espessamento epitelial da gengiva com hiperplasia de queratinócitos da camada espinhosa. HE, obj. 10x.

Fig.3. Frequência de 288 alterações orais não neoplásicas diagnosticadas em cães no Distrito Federal (2015-2020).



**Tabela 1: Classificação de 720 alterações neoplásicas e não neoplásicas diagnosticadas na cavidade oral de cães no Distrito Federal (2015-2020).**

Tipo de lesão	N			%
<u>Alteração neoplásica</u>				
	Benigno	Maligno	Total	
Neoplasia epitelial	108	64	172	23,9
Neoplasia de células redondas	25	126	151	21,0
Neoplasia mesenquimal	69	40	109	15,1
<u>Alteração não neoplásica</u>				
Lesão inflamatória			230	31,9
Hiperplasia			47	6,5
Outras alterações			11	1,5
TOTAL	720			100,0

**Tabela 2: Frequência e localização anatômica de 432 neoplasias diagnosticadas na cavidade oral de cães no Distrito Federal (2015-2020).**

Localização	N	%
Gengiva	282	63,1
Lábio	90	20,1
Língua	38	8,5
Palato duro e mole	30	6,7
Mandíbula	5	1,1
Glândula salivar	2	0,4
TOTAL	447	100,0

**Tabela 3: Frequência e localização anatômica de 288 alterações não neoplásicas diagnosticadas na cavidade oral de cães no Distrito Federal (2015-2020).**

Localização	N	%
Gengiva	208	69,8
Lábio	40	13,4
Língua	34	11,4
Palato duro e mole	11	3,7
Glândula salivar	5	1,7
TOTAL	298	100,0

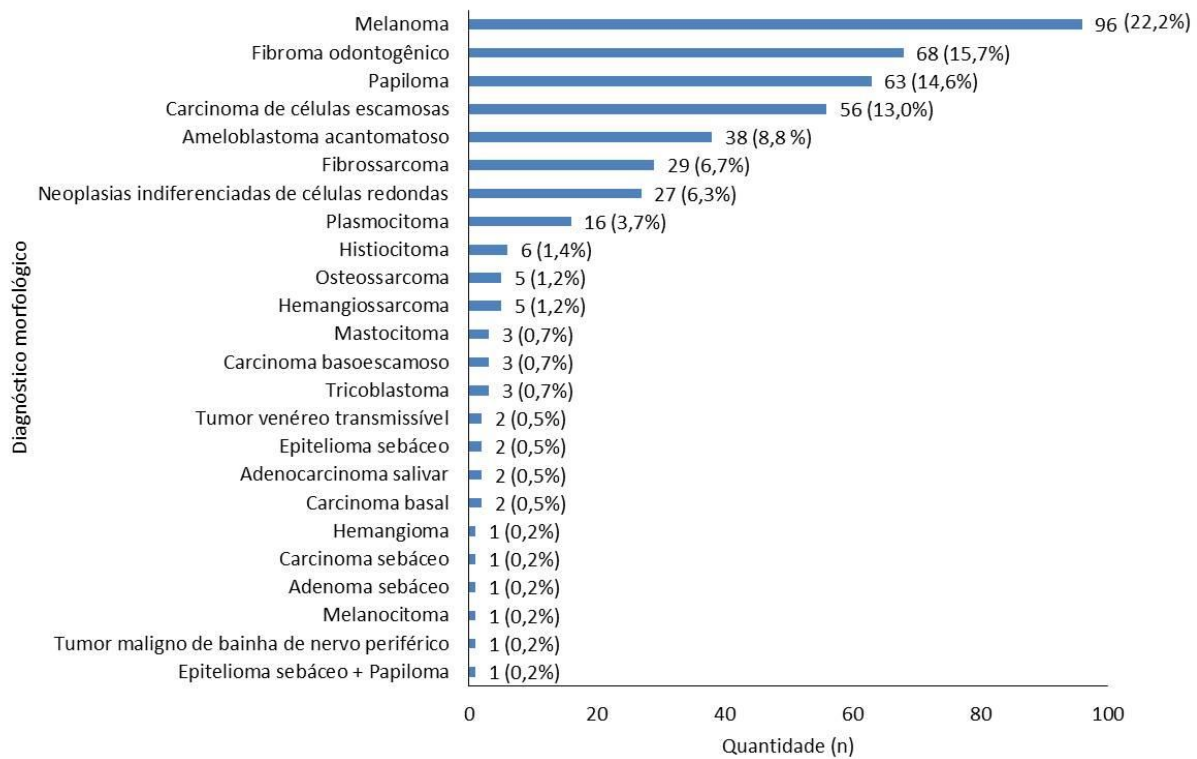


Figura 1

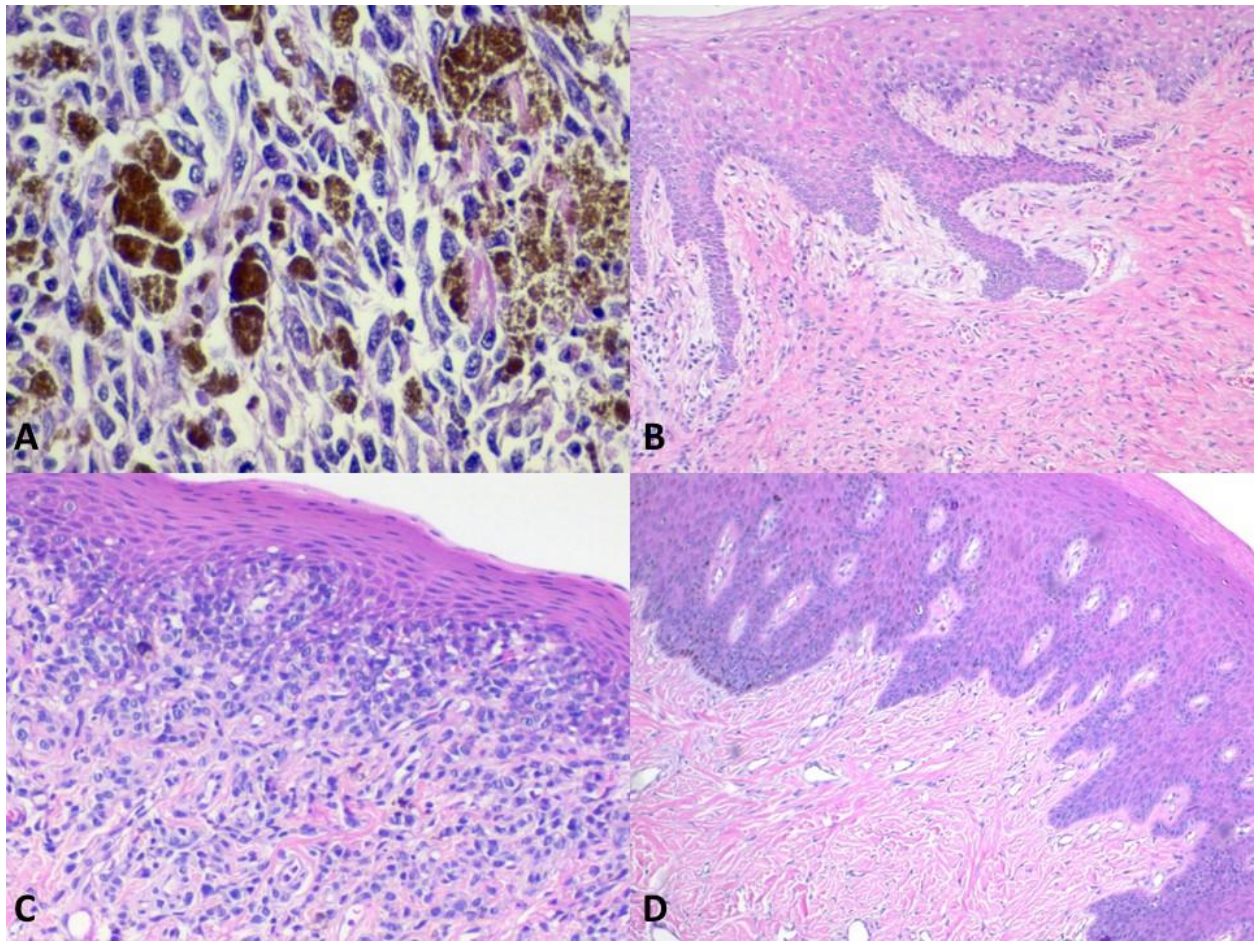


Figura 2

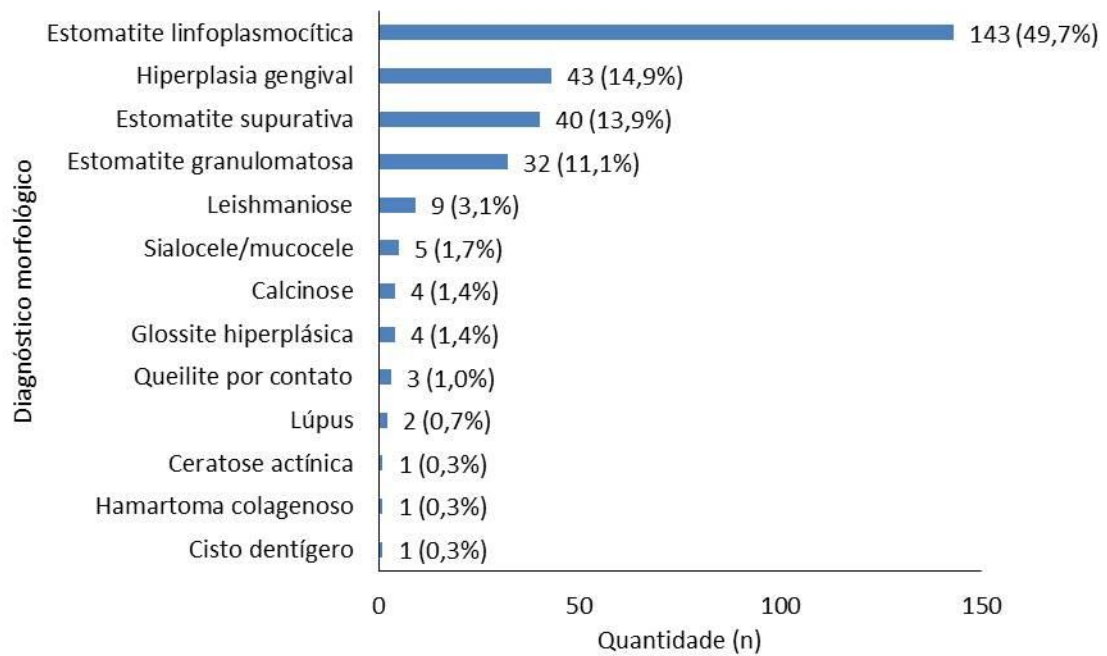


Figura 3

## 7 CONCLUSÕES

- Lesões neoplásicas, particularmente malignas, foram mais frequentes (60%) que as não neoplásicas.
- Dentre as lesões não neoplásicas, as inflamatórias foram mais comuns, seguidas das hiperplásicas e outras alterações.
- De todas as lesões analisadas, a maioria afetou a gengiva de cães machos, com idade entre 6 a 14 anos, com maior frequência de animais sem raça definida, Shih-Tzu, Poodle, Schnauzer e Yorkshire.
- O melanoma foi o neoplasma mais diagnosticado, seguido do fibroma odontogênico, papiloma e carcinoma de células escamosas.
- As principais lesões não neoplásicas incluíram estomatite linfoplasmocítica, hiperplasia gengival, estomatite supurativa e estomatite granulomatosa.
- Pela primeira vez, foram analisados os aspectos clínico-patológicos da LVC com comprometimento exclusivamente oral.
- As principais lesões orais da LVC foram nódulos ulcerados na língua, lábio, gengiva e palato duro, que correspondiam histologicamente à inflamação linfoplasmocítica ou granulomatosa associada geralmente a amastigotas de *L. infantum*.