

## Utilização de endoscopia para acompanhamento de lesões tumorais em cavidade oral de bovinos

B.L.M. Ribeiro<sup>1\*</sup>, A.M.M.P. Della Libera<sup>1</sup>, F.C. Pogliani<sup>1</sup>, F.J. Benesi<sup>1</sup>, M.C.A. Sucupira<sup>1</sup>, V. Gomes<sup>1</sup>; L. Gregory<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, CEP: 05508 270, São Paulo/SP  
brunolm.ribeiro@usp.br

(Recebido em 03 de outubro de 2014; aceito em 20 de outubro de 2014)

O carcinoma de células escamosas (CCE) é uma neoplasia maligna dos queratinócitos. Seu desenvolvimento é multifatorial e geralmente está associado à exposição prolongada à luz ultravioleta e falta de pigmento na epiderme. Alguns autores relatam a possível relação com agentes virais. A endoscopia na medicina veterinária é um método de inspeção indireta utilizada no auxílio diagnóstico e no tratamento de algumas afecções. Após o atendimento no hospital veterinário de ruminantes da Universidade de São Paulo (USP) em 2013, relatou-se o caso de um bovino com CCE associada à papilomatose. A fim de obter uma visão mais detalhada da extensão da lesão, utilizou-se da endoscopia para avaliação de toda a cavidade oral, constatando a lesão ulcerativa, irregular de aproximadamente 10 cm de comprimento atingindo a região de tórus lingual. Na região de orofaringe, esôfago e rúmen observou-se diversas lesões nodulares de aproximadamente 0,1 cm, não ulceradas, compatíveis a papilomas. Após endoscopia aplicou-se violeta de gensiana na lesão ulcerativa. O diagnóstico definitivo para CCS se deu com a realização de biópsia da lesão da língua. A etiologia multifatorial dos CCE em animais de produção requer mais estudos retrospectivos e prospectivos, para determinar o papel de cada fator na patogênese dessa neoplasia.

Palavras-chave: carcinoma de células escamosas, ruminantes e diagnóstico.

### Use of endoscopy for monitoring of tumor lesions in the oral cavity of cattle

The squamous cell carcinoma (SCC) is a malignant neoplasm of keratinocytes. Its development is usually multifactorial and is associated with prolonged exposure to ultraviolet light and lack of pigment in the epidermis, and some authors have reported a possible relationship with viral agents. Endoscopy in veterinary medicine is an indirect inspection method used in the diagnosis and aid in the treatment of certain conditions. After service in the veterinary hospital ruminant, University of São Paulo (USP) in 2013, reported the case of a bovine papillomatosis associated with CCE. In order to obtain a more detailed picture of the extent of the injury, we used endoscopy for evaluation of the entire oral cavity, noting ulcerative, irregular lesion of approximately 10 cm in length reaching the region of the lingual tórus. In the oropharynx, esophagus and rumen observed several, non-ulcerated, nodular lesions of approximately 0.1 cm compatible to papillomas. After endoscopy applied to violet gensiana ulcerative lesion. The definitive diagnosis for CCS occurred with the biopsy of the lesion language. The multifactorial etiology of CCE in animal production requires more retrospective and prospective studies to determine the role of each factor in the pathogenesis of this neoplasm.

Keywords: squamous cell carcinoma, ruminants and diagnosis.

## 1. INTRODUÇÃO

O carcinoma de células escamosas (CCE) é um tumor maligno dos queratinócitos. É também conhecido como carcinoma de células espinhosas, carcinoma espinocelular ou carcinoma epidermóide. Frequentemente, afeta o epitélio escamoso da cabeça, olhos, anexos e genitais<sup>15</sup>. A forma cutânea do CCE normalmente se desenvolve devido à exposição prolongada de raios ultravioleta em pele despigmentada, sem pelos e com lesões prévias. Além da incidência de raios ultravioletas, relata-se que hereditariedade, nutrição e talvez agentes virais participem no desenvolvimento do carcinoma de células escamosas<sup>10</sup>. Algumas raças de bovinos como Hereford, Simmenthal e Holandesa apresentam maior predisposição à ocorrência de CCE<sup>14,19,22</sup>. Um estudo realizado em Pelotas, RS, identificou que o CCE foi o tumor mais frequente em ovinos e o segundo em bovinos e equinos, perdendo apenas para linfossarcoma e sarcóide, respectivamente<sup>20</sup>. Em bovinos e equinos esta neoplasia é observada nas junções mucocutâneas,

principalmente na região de pálpebras e genitálias, enquanto em ovinos e caprinos observa-se mais frequentemente no pavilhão auricular<sup>14,21,23</sup>.

Os CCEs, macroscopicamente, podem apresentar aspecto proliferativo, semelhante à couve-flor ou erosivo recoberto por crostas que não cicatrizam. São ligeiramente elevados, muitos com base ampla, onde à medida que o tumor torna-se invasivo na derme, a lesão tende a ser mais firme<sup>14,18,21</sup>. É um tumor localmente invasivo e as metástases geralmente ocorre em linfonodos regionais<sup>14</sup>.

Em regiões do Brasil, onde há ocorrência de *Pteridiumaquilinum* (samambaia), os CCEs são mais frequentes no trato digestivo de bovinos<sup>13</sup> e comumente vêm associados à papilomatose e infecção pelo papiloma vírus tipo 4<sup>13,24</sup>. O CCE é uma neoplasia comum em todas as espécies e podem ocorrer em animais jovens, mas a incidência aumenta com a idade<sup>7,10</sup>.

Segundo Goldschmidt e Hendrick<sup>10</sup>, quanto à evolução, sabe-se que a dermatose solar é a primeira alteração significativa, ocorrendo nas junções muco-cutâneas ou na pele com pouco pelo e sem pigmentação. Eritema, edema, e descamação são seguidos por formação de crostas e adelgaçamento da epiderme com subsequente ulceração. À medida que o tumor invade a derme, a área tumoral fica mais firme. Com o tempo as úlceras aumentam de tamanho e profundidade, infecções bacterianas secundárias resultam em um exsudato purulento na superfície da massa tumoral. Inicialmente o CCE exibe uma hiperplasia dérmica, hiperqueratose, paraqueratose, acantose, aumento da rede dérmica e displasia dos queratinócitos<sup>10</sup>. Os tumores podem ser de dois tipos: produtivos ou erosivos. Os produtivos possuem aspecto papilar de tamanho variável com aspecto de couve-flor, normalmente com superfície ulcerada e sangram com facilidade. Os erosivos são os mais comuns e são formados por úlceras cobertas com crostas, que se tornam profundas e formam crateras<sup>7</sup>.

Na histologia observa-se que a lesão se estende através da derme estando ou não associada à proliferação ou espessamento da epiderme, formando ilhas, cordas e trabéculas de células epiteliais neoplásicas que demonstram um grau variável de diferenciação escamosa. Queratina tem sido observada no citoplasma, assim como um material fibrilar eosinofílico, produzido pelas células neoplásicas. Os tumores bem diferenciados são compostos por células escamosas organizadas em cordas ou digitais com centros queratinizados<sup>27</sup>. Goldschmidt e Hendrick<sup>10</sup> relatam a existência da formação de pérolas de queratina distintas e ocorre também queratinização de células únicas.

A endoscopia na medicina veterinária é um método de inspeção indireta, com boa adesão dos profissionais que a utilizam. Trata-se de técnica segura, rápida e pouco invasiva, auxiliando no diagnóstico e no tratamento de algumas afecções (como na remoção de corpos estranhos)<sup>11</sup>.

Estudando a importância da utilização do endoscópio nas moléstias gastrointestinais, afirma-se que este procedimento facilita a investigação de regurgitação, vômitos crônicos, hematemesa, melena, diarreias, pois se visualiza a mucosa<sup>22</sup>.

Carcinomas de células escamosas têm respondido ao tratamento médico, excisão, crioterapia, hipertermia, radioterapia e imunoterapia. Para lesões avançadas confinadas ao globo ocular, a enucleação é recomendada. Quando tecidos adjacentes também são afetados, deve-se realizar a remoção do globo e de todo o conteúdo orbitário. A imunoterapia ainda é experimental e a regressão do tumor pode ser temporária. A radioterapia não é praticada no campo, mas pode ser uma opção para animais valiosos internados. Proprietários de gado com problemas devem ser advertidos quanto ao fator hereditário, e os animais afetados e seus descendentes devem ser descartados para diminuir a incidência<sup>9</sup>.

## 2. RELATO DE CASO

Foi encaminhado, ao Hospital Veterinário de Ruminantes da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ/USP) no dia 22 de maio de 2013 uma vaca, sem raça definida, com 10 anos de idade, pesando 500 kg e escore de condição corporal 1,75 (escala de 1 a 5) (Figura 1).



Figura 1: Bovino relato de caso (Fonte: CBPR-USP,2013)

O proprietário relatou que o animal apresentava intensa sialorréia, hiporexia e perda de peso progressiva num período de 25 dias. O Animal foi encaminhado ao hospital da FMVZ/USP, para o diagnóstico e tratamento dessa queixa. Ainda na anamnese, foi informado que animal tinha acesso a samambaia (*Pteridium aquilinum*) na pastagem.

Como é de procedimento no Hospital, foi executado o teste de Tuberculina, sendo, o resultado, negativo. Ao exame físico, o animal apresentava-se à inspeção, intensa sialorréia. Realizou-se exame específico da cavidade oral, em que foi observado e palpado uma lesão ulcerativa no lado esquerdo do tórus lingual.

A fim de obter uma visão mais detalhada da extensão da lesão utilizou-se da endoscopia para avaliação de toda a cavidade oral, constatando a lesão ulcerativa e irregular de aproximadamente 10 cm de comprimento atingindo a região de tórus lingual (Figura 2).

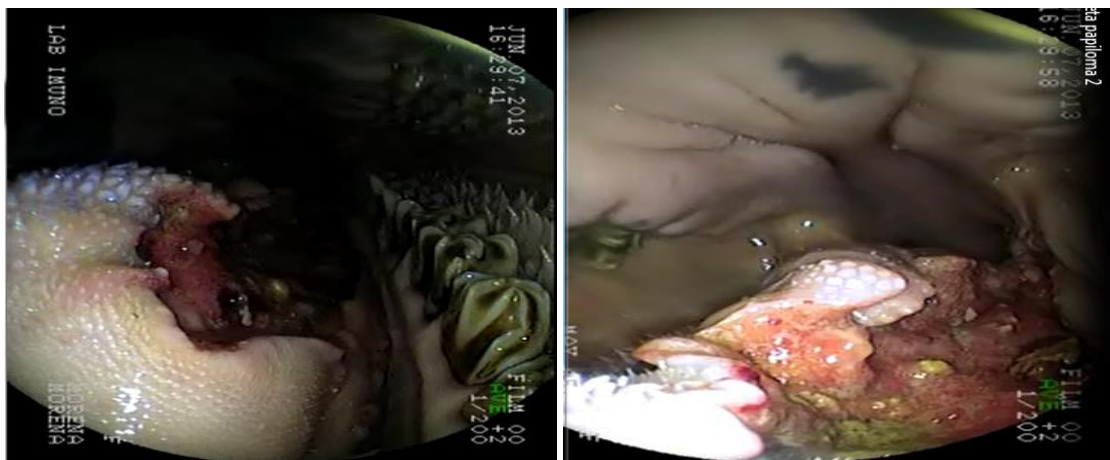


Figura 2: Imagens obtidas por exame endoscópico, indicando lesão ulcerativa na língua por CCE (Fonte: CBPR-USP, 2013)

Ainda, observou-se em região de orofaringe, esôfago e rúmen diversas lesões nodulares de aproximadamente 0,1 cm, não ulceradas, compatíveis com papilomas. Em relação à lesão na língua, a princípio suspeitou-se de trauma por objeto perfuro perfurante (arame, prego). Realizou-se três procedimentos de endoscopia para acompanhamento da lesão e retirada de nódulos na região orofaríngea para diagnóstico de papilomatose (Figura 3).

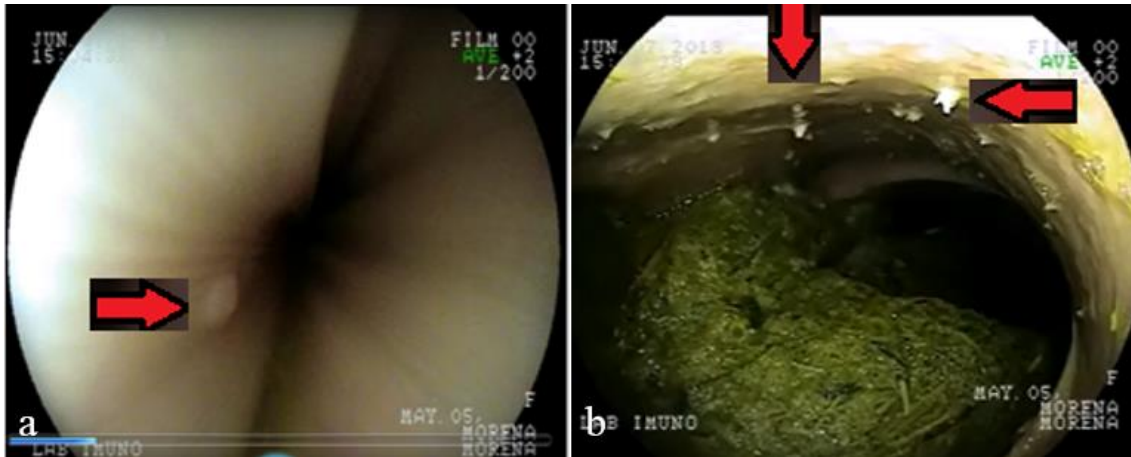


Figura 3: Observação de lesões nodulares (setas vermelhas) em esôfago (a) e rúmen (b), características de papiloma. Imagens obtidas por exame endoscópico (Fonte: CBPR-USP, 2013)

Por não haver alteração no hemograma (tabela1), adotou-se tratamento de suporte, com limpeza da ferida com água corrente e aplicação de violeta de gensiana nos primeiros dias de internação, a qual é considerada antisséptica e antimicótica. A fim de proporcionar uma diminuição no processo inflamatório da região oral, realizou-se a administração de anti-inflamatório *flunixin meglumine* (2,2mg/kg durante 3 dias) e foi observado que animal passou a alimentar-se com mais frequência, enquanto durava o efeito do fármaco. Em seguida, adotou-se o procedimento de transfusão de conteúdo ruminal de animais hígidos, com intervalos de três dias. Cujos volumes transfundidos foram em torno de 15 a 20 litros, associados a quatro ou cinco litros de água, com o objetivo de manter a microbiota viva, além de hidratá-lo. No hospital, a dieta do animal baseava-se em concentrado (farelo de milho e trigo) ração peletizada umedecida e capim triturado (a fim de facilitar a ingestão), além de sal mineral à vontade.

Tabela 1: Resultado do hemograma realizado no dia 22/03/2013, no laboratório clínico de rotina do VCM-FMVZ/USP e valores de referência para bovinos <sup>1</sup>

Eritrograma		Valores de Referência
Hemácias (x10 <sup>6</sup> uL)	5,4	5,0 – 10,0
Hemoglobina (g/dL)	7,5	8,0 – 15,0
Hematócrito (%)	26	24 – 46
VCM (fL)	42	40 – 60
HCM (pg)	14	11 – 17
CHCM (%)	34	30 – 36
Leucograma		Valores de Referência
Leucócitos totais	8.400	4.000 – 12.000
Neutrófilos totais (%)	76	15 – 45
Bastonetes (%)	2	0 – 2
Segmentados (%)	74	11 – 72
Linfócitos (%)	20	45 – 75
Monócitos (%)	2	2 – 7
Eosinófilos (%)	2	2 – 20
Basófilos (%)	0	0 – 2
Fibinogenio	0	0-400

Após a biópsia da língua e o diagnóstico positivo para CCE, a escolha do tratamento tornou-se um desafio, pois a lesão era bem extensa, sendo a ressecção cirúrgica inviável, dado a margem cirúrgica necessária no procedimento. Pensou-se na utilização de quimioterápicos (bleomicina, cisplatina), mas como ela estava com aproximadamente cinco meses de gestação, esses quimioterápicos poderiam causar danos ao feto.

O animal evoluiu para uma piora em seu quadro clínico, vindo a óbito no dia 18 de julho de 2013. O laudo da necropsia indica metástase do CCE e broncopneumonia. Com a abertura da cavidade torácica, observou-se aderência entre as pleuras visceral e parietal de lobo pulmonar ventral esquerdo. Os pulmões distendidos apresentavam consistência macia e coloração avermelhada entremeada a áreas enegrecidas. Os lobos craniais do pulmão esquerdo apresentavam múltiplas áreas, cujo diâmetro variava de 0,2 a 0,5 cm, de coloração amarela, disseminados por todo parênquima. Ao corte a consistência era firme e drenava exsudato caseoso. No lobo caudal esquerdo havia área de aproximadamente 6,0 cm de diâmetro de coloração esverdeada com aderência à pleura parietal. Os lobos craniais apresentam coloração esverdeada e enegrecida com marcante evidência dos septos interlobulares e na superfície de corte verificavam-se cavitações cujo diâmetro variava de 0,5 a 0,7 cm, de coloração vermelho escuro e outras de coloração amarelada e consistência firme. Os fragmentos flutuavam ao serem colocados em solução de formalina.

O baço apresentava superfície externa irregular, bordos afilados, consistência macia e coloração avermelhada característica, ao corte a superfície estava vermelha escura. Os linfonodos retrofaríngeos apresentavam coloração avermelhada com áreas amareladas de consistência firme e encontravam-se aumentados de volume, ao corte a consistência era macia. Os linfonodos traqueobrônquicos apresentavam aumento de volume, diferente dos linfonodos

mesentéricos, e ambos apresentaram superfície de corte vermelha escura. A medula óssea não foi examinada. O fígado apresentava superfície lisa, consistência preservada, coloração vermelha acastanhada e observavam-se múltiplas áreas circulares de coloração vermelho escuro cujo diâmetro varia de 0,3 a 0,5 cm na superfície externa e de corte. A vesícula biliar estava pérvia e continha bile espessa de coloração amarelo-esverdeada; a mucosa exibia pequenas projeções digitiformes. Os rins apresentavam superfícies externas castanho claro e as cápsulas não estavam aderidas. Observou-se em rim esquerdo área cística de aproximadamente 4,0 cm de diâmetro em córtex. ao corte, drenou grande quantidade de conteúdo seroso de coloração esverdeado (Figura4). A vesícula urinária estava distendida por grande quantidade de urina amarelo-ouro, sendo que a mucosa não apresentava alterações macroscópicas. O animal estava em gestação de aproximadamente sete meses. Útero, placenta, placentoma e feto, não apresentavam características sugestivas de processo infeccioso e/ou degenerativo.

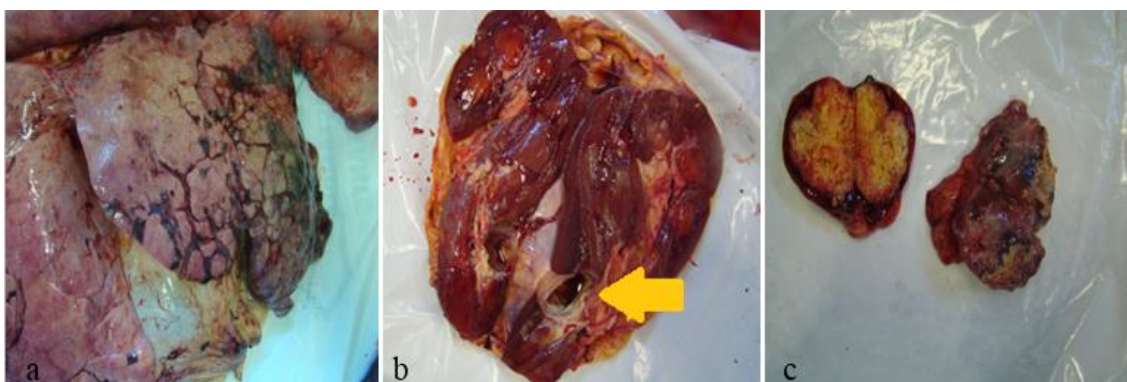


Figura 4: (a) Lobo pulmonary, (b) Rim esquerdo com cisto (seta amarela) e (c) Linfonodo infartado

### 3. DISCUSSÃO

A forma cutânea do CCE normalmente se desenvolve na pele não pigmentada, sugerindo que a radiação ultravioleta seja o fator causador desta afecção<sup>4,15</sup>.

Nos bovinos, a raça Hereford é mais relatada por alguns autores por ter maior frequência nos diagnósticos de CCE, já que, devido à raça ser empregada na criação extensiva e por possuir, como característica marcante, a apresentação da cara branca, a seleção para pele periocular pigmentada reduz a ocorrência desse tumor<sup>5</sup>.

Sabe-se que o CCE é um tumor invasivo e de alto índice de recorrência, porém dificilmente gera metástase<sup>18</sup>. A metástase de CCE cutâneo é considerada rara e como um evento tardio<sup>4,7,12</sup>, porém observou-se nesse relato, metástase em diversos órgãos linfonodos e rim esquerdo. Moore<sup>16</sup> relata a possibilidade de que o carcinoma epidermóide ocular bovino possa ser induzido por agentes virais como o vírus do papiloma.

Na vaca com CCE na língua detectou-se papilomas na orofaringe, esôfago e rúmen. O animal apresentava histórico de consumo de samambaia (*Pteridium aquilinum*). Sabe-se que em animais que ingerem samambaia, o papiloma vírus bovino tipo 4, induz a formação de papilomas no trato gastrointestinal superior, os quais têm grandes chances de se tornar neoplasia maligna. O papiloma vírus bovino tipo 4 infecta mucosa do trato gastrointestinal superior, rapidamente transforma as proteínas e gera lesões hiperproliferativas benignas, que em um animal saudável e imunocompetente regridem através de uma resposta imunocelular. Nos bovinos que ingerem a samambaia, o sistema imune está cronicamente imunossuprimido por substâncias presentes na planta, não havendo resposta efetiva. A rápida divisão das células do papiloma inicia a divisão da camada abaixo da pele que pode resultar em uma transformação total em carcinoma escamoso<sup>2</sup>.

Embora existam relatos de sucesso no tratamento de carcinoma de células escamosas em equinos, com envolvimento de lábios, pálpebras ou de membrana nictitante, observou-se que em todos os casos descritos, tratava-se de lesões pequenas, iniciais e que permitiam remoção cirúrgica com margem de segurança<sup>3,15</sup>. Sabe-se que tumores grandes apresentam maiores taxas de recorrência<sup>25</sup> e que no tratamento de tumores que já apresentam metástase normalmente não



se obtém sucesso, devido à resistência inerente às células tumorais ou à farmacocinética das drogas utilizadas<sup>15</sup>.

Como tratamento, além da excisão cirúrgica, quimioterápicos de uso tópico e intralesional têm sido considerados, porém a quimioterapia sistêmica raramente é relatada em ruminantes<sup>8,15,17,25</sup>.

O carcinoma de células escamosas é uma neoplasia importante em animais e em humanos. A sua etiologia multifatorial requer estudos epidemiológicos retrospectivos e prospectivos para determinar o papel real dos diversos fatores na patogênese dessa neoplasia.

#### 4. CONCLUSÃO

Conclui-se que carcinomas de células escamosas é um tema que possui muitas divergências quanto a sua etiopatogenia e tratamento, mas que a utilização de endoscopia auxilia no diagnóstico e acompanhamento de lesões da cavidade oral.

1. Blood DC, Radostits OM. Clínica veterinária. 7ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1991.
2. Campo MS. Animal models of papillomavirus pathogenesis. *Virus Research*. 2002; 89(2): 249-261.
3. Cotovio M, Almeida OC, Oliveira JP, Pereira JE, Paulo JR, Peña MT. Tratamento cirúrgico e médico (5-fluorouracilo) de um carcinoma das células escamosas na membrana nictitante de um cavalo. *Rev. Port. Cienc. Vet.* 2005; 100: 219-221.
4. Dugan SJ, Curtis CR, Roberts SM & Severin GA. Epidemiologic study of ocular/adnexal squamous cell carcinoma in horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1991; 198: 251-256.
5. Evans, AG. Moléstias da pele/dermatopatias In: SMITH, B. P. (Ed.) Tratado de medicina interna de grandes animais. São Paulo: Manole. 1993: 1249-1286.
6. Fernandes CG. Neoplasias em ruminantes e equinos. In: Riet-Correa F, Schild AL, Lemos RAA, Borges JRJ. (Eds), Doenças de ruminantes e equinos. 3ª ed. Pallotti, Santa Maria, 2007: 650-656.
7. Fernandes CG. Neoplasias em Ruminantes e Equinos. In: Riet-Correa F, Schild AL, Méndez MC, Lemos RAA. (Ed.) Doenças de ruminantes e equinos. 2ª ed. São Paulo: Varela. 2001; 2: 538-544.
8. Fortier LA, Macharg MA. Topical use of 5-fluorouracil for treatment of squamous cell carcinoma of the external genitalia of horses: 11 cases (1988-1992). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1994; 205: 1183-1185.
9. Fraser CM. Manual merck de veterinária. 7º EDIÇÃO. SP: Roca, 1997.
10. Goldschmidt MH, Hendrick MJ. Tumors of the Skin and Soft Tissues. In: MEUTEN, D. J. Tumors in domestic animals. 4th ed. Ames: Iowa State Press, 2002: 45-118.
11. Jones BD, Jergens AE, Guilford WG. Moléstia do esôfago. In: ETTINGER, S.J. Tratado de medicina interna veterinária. 3. ed. São Paulo: Manole. 1992; 3: 1318-1341.
12. King TC, Priehs DR, Gum GG, Miller TR. Therapeutic management of ocular squamous cell carcinoma in the horse: 43 cases (1979-1989). *Equine Vet. J.* 1991; 23: 449-452.
13. Lucena RB, Rissi DR, Kommers GD, Pierezan F, Oliveira-filho JC, Macêdo JTSA, et al. A retrospective study of 586 tumours in Brazilian cattle. *J. Comp. Pathol.* 2011; 145: 20-24.
14. Meuten DJ. Tumors in Domestic Animals. 4th ed. State Press, Ames, Iowa, 2002; 45-118.
15. Moore AS, Beam SL, Rassnick KM, Provost P. Long-term control of mucocutaneous squamous cell carcinoma and metastases in a horse using piroxicam. *Equine Vet. J.* 2003; 35: 715-718.
16. Moore CP. Moléstias do Olho. In: Smith BP. Tratado de medicina interna de grandes animais. São Paulo: Manole, 1993:1189-1248.
17. Paterson S. Treatment of superficial ulcerative squamous cell carcinoma in three horses with topical 5-fluorouracil. *Vet. Rec.* 1997; 141: 626-628.
18. Pérez J, Mozos E, Martin MP, Day MJ. Immunohistochemical study of the inflammatory infiltrate associated with equine squamous cell carcinoma. *J. Comp. Pathol.* 1999; 121: 385-397.
19. Ramos AT, Norte DM, Elias F, Fernandes CG. Carcinoma de células escamosas em bovinos, ovinos e equinos: estudo de 50 casos no sul do Rio Grande do Sul. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.* 2007; 44(Supl.): 5-13.
20. Ramos AT, Souza AB, Norte DM, Ferreira JLM, Fernandes CG. Tumores em animais de produção: aspectos comparativos. *Ciência Rural Santa Maria.* 2008; 38 (1):148-154.
21. Scott DW, Miller JRWH. *Equine Dermatology*. 2nd ed. Elsevier Saunders, Maryland Heights, Missouri, 2011: 468-516.
22. Simpson KW. Gastrointestinal endoscopy in dog. *Journal of Small Animal Practice*, 1993;34:180-188.

23. Smith BP. Medicina interna de grandes animais. 3ª ed. Editora Manole, SP. 2006; 892-895.
24. Souto MAM, Kommers GD, Barros CSL, Piazer JVM, Rech RR, Riet-Correa F, Schild AL. Neoplasias do trato alimentar superior de bovinos associadas ao consumo espontâneo de samambaia (*Pteridium aquilinum*). Pesq. Vet. Bras. 2006; 26(2): 112-122.
25. Theon AP, Pascoe JR, Galuppo LD, Fisher PE, Griffey SM, Madigan JE. Comparison of perioperative versus postoperative intratumoral administration of cisplatin for treatment of cutaneous sarcoids and squamous cell carcinoma in horses. J. Am. Vet. Med. Assoc. 2012; 215: 1655-1660.
26. Tsujita H, Plummer CE. Bovine ocular squamous cell carcinoma Vet. Clin. Food Anim. 2010; 26:511-529.
27. Weiss E, Freze K. Tumours of the Skin. Bulletin of the World Health Organization–International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals. 1974; 50(1-2): 79-100.