

Carcinoma de células escamosas em bovinos, ovinos e eqüinos: estudo de 50 casos no sul do Rio Grande do Sul

Adriano Tony RAMOS¹
Diego Mollerke NORTE¹
Fabiana ELIAS¹
Cristina Gevehr
FERNANDES¹

1 - Departamento de Patologia Animal da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal de Pelotas, Pelotas-RS

Resumo

O carcinoma de células escamosas (CCE) é um tumor maligno dos queratinócitos. O desenvolvimento desse tipo de tumor está associado a muitos fatores, incluindo a exposição prolongada à luz ultravioleta, falta de pigmento na epiderme, perda de pêlos ou cobertura de pêlos muito esparsa nos locais afetados. Realizou-se um estudo retrospectivo dos casos de carcinoma de células escamosas em animais de produção (bovinos, ovinos e eqüinos) de 1978 a 2002. O material foi obtido nos arquivos do Laboratório Regional de Diagnóstico da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal de Pelotas. Os 50 tumores do tipo carcinoma de células escamosas estavam distribuídos nas diferentes espécies (bovina: 30; ovina: sete e eqüina: 13). Dados como raça, sexo, idade e localização corpórea, dentro de cada espécie, foram tabulados. Classificaram-se os tumores segundo seu grau de malignidade em bem diferenciados a pobremente diferenciados, através de avaliação histológica. A etiologia multifatorial dos cce em animais de produção requer mais estudos retrospectivos e prospectivos, para determinar o papel de cada fator na patogênese desse neoplasma.

Palavras-chave:

Neoplasmas.
Epidemiologia.
Carcinoma de células escamosas.
Bovinos. Ovinos. Eqüinos.

Correspondência para:

Cristina Gevehr Fernandes
Departamento de Patologia Animal,
Faculdade de Veterinária da Universidade
Federal de Pelotas Campus Universitário,
s/nº, 96010-900 – Pelotas – RS,
e-mail: cristina.gf@uol.com.br

Recebido para publicação: 27/09/2005

Aprovado para publicação: 24/05/2007

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. Existem muitos fatores que estão associados ao desenvolvimento de carcinomas de células escamosas, incluindo a exposição prolongada a luz ultravioleta, falta de pigmento na epiderme, perda de pêlos ou cobertura de pêlos muito esparsa nos locais afetados.¹ São neoplasias comuns em todas as espécies e podem ocorrer em animais jovens, mas a incidência aumenta com a idade.^{1,2}

Quando os bovinos são expostos à radiação solar em grandes altitudes há um aumento na incidência desse tipo de tumor. Animais sem pigmentação periocular, incluindo o Hereford e Simmental também

apresentam maior susceptibilidade. As raças de eqüinos com maior risco são o Belga, Clydesdale, Shire e Appaloosa. Nestas raças não há relatos de predisposição sexual.¹

O tumor pode ocorrer em diferentes localizações nas diferentes espécies.^{1,2} Nos eqüinos e bovinos os carcinomas de células escamosas ocorrem primariamente nas junções muco-cutâneas, particularmente nas pálpebras. Nas ovelhas as orelhas são os sítios mais afetados.³

Quanto a sua evolução, sabe-se que a dermatose solar é a primeira alteração significativa, ocorrendo nas junções muco-cutâneas ou na pele que está com pouco pêlo e sem pigmentação. Eritema, edema, e descamação são seguidos por formação de crostas e adelgaçamento da epiderme com subsequente ulceração. A medida que o tumor invade a derme, a áreas tumoral fica mais firme. Com o tempo as úlceras aumentam de tamanho e profundidade, e

infecções bacterianas secundárias resultam em um exsudato purulento na superfície da massa tumoral.¹

Inicialmente o carcinoma de células escamosas exibe uma hiperplasia dérmica, hiperqueratose, paraqueratose, acantose, aumento da rede dérmica e displasia dos queratinócitos.¹

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.²

Histologicamente 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. Este material é totalmente variável. Os tumores bem diferenciados são compostos por células escamosas organizadas em cordas ou digitais com centros queratinizados.⁴ Existe a formação de pérolas de queratina distintas^{1,4} e ocorre também queratinização de células únicas⁴. Desmossomos são fáceis de achar e úteis para distinguir o carcinoma de células escamosas do tumor de células basais. É comum infiltrado inflamatório na periferia.⁴

Nos tumores diferenciados existe queratinização de células únicas, porém pérolas de queratina e desmossomos são menos comuns.⁴ É possível também reconhecer os desmossomos, principalmente em áreas em que o edema intercelular permite que isto seja identificado mais facilmente.¹

Nos tumores pobremente diferenciados é difícil de reconhecer entre as células tumorais as células escamosas⁴, e somente algumas células apresentam material fibrilar

eosinofílico intracitoplasmático¹. A queratinização é rara e quando presente é restrita a células individuais e acompanhada de cariorexia e ausência de picnose como nos bem diferenciados.⁴ Células tumorais individuais são grandes e ovóides. Frequentemente o núcleo vesicular contém um único nucléolo central e proeminente, o citoplasma abundante varia do eosinofílico pálido ao brilhante e as bordas das células são distinguíveis.¹

Mitoses são comuns em todos os tipos de CCE, porém são mais frequentes e mais atípicas no tipo pobremente diferenciado.⁴

No homem, alguns fatores para estabelecer o prognóstico incluem o tamanho do tumor, profundidade da invasão, diferenciação histológica, localização anatômica, invasão perineural, crescimento rápido, histórico de tratamentos anteriores, imunossupressão do hospedeiro e fatores etiológicos como cicatriz de queimaduras, radiação e ulceração crônica.⁵

A caracterização do grau de malignidade e do padrão de diferenciação dos CCE permite modificações na conduta clínica e prognóstico dos mesmos, além de propiciar novos estudos que possibilitem o maior entendimento da biologia e etiopatogenia dos mesmos. Em humanos o CCE é facilmente tratável, através de cirurgias e tem freqüentes recidivas e metástases, o que conduz para uma significativa morbidade e mortalidade. Assim sendo, é importante identificar os tipos mais agressivos e que requerem maior acompanhamento e possivelmente tratamentos adjuvantes.⁵

O objetivo deste trabalho foi de realizar um estudo retrospectivo de carcinomas epidermóides em bovinos, ovinos e eqüinos na região sul do Rio Grande do Sul, avaliando-se dados de prevalência desses tumores nessas espécies, bem como os padrões de diferenciação predominantes.

Material e Método

Os tumores foram obtidos através de

levantamento no banco de dados, laminário e coleção de blocos do Laboratório Regional de Diagnóstico (LRD) da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL) e abrangeu o período de 1978 a 2002. Objetivou-se estudar os tumores do tipo carcinoma de células escamosas nas espécies bovina, ovina e equina.

O material analisado estava em blocos de parafina ou em lâminas histológicas. Alguns cortes antigos foram descorados com ácido acético e recorados pela técnica de hematoxilina e eosina (HE). O material que estava em blocos de parafina foi cortado, corado pelo HE e examinado por microscopia óptica.

Realizou-se a quantificação da incidência desses tumores nas diferentes espécies, tabulando dados como idade, sexo e raça dos animais afetados e classificando os tumores diagnosticados como CCE segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde⁴ e Moulton⁶ em pobremente diferenciados, diferenciados e bem diferenciados.

Resultados

De um total de 175 casos de neoplasias diagnosticadas através de um levantamento prévio da casuística do Laboratório Regional de Diagnóstico da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal de Pelotas, no período de 1978 a 2002, foram obtidos 50 carcinomas de células escamosas. Deste total, 30 tumores em bovinos, sete em ovinos e 13 em eqüinos. Sendo que os CCE representam 30,6% do total de tumores em bovinos, 77,7% do total de tumores diagnosticados em ovinos e 20% do total de tumores diagnosticados e eqüinos neste período (Tabela 1).

Bovinos

Nos bovinos 63,33% ocorreram em fêmeas, 10% em machos e 26,67% dos casos o sexo não foi informado (Tabela 1).

As raças bovinas afetadas foram Holandês (11), Hereford (6), Cruza (3), Charolês (1), Jersey (1) e em 8 bovinos não

havia informação sobre a raça (Tabela 1).

Nesta espécie a distribuição etária foi de oito tumores em jovens (0–2 anos), oito tumores em adultos (3–7 anos) e sete em animais senis (acima de sete anos). O restante não foi informado a idade do animal (oito animais) (Tabela 1 e Figura 1).

Ocorreram com maior frequência tumores localizados na região da vulva e na região dos olhos, ambos com sete casos. Logo em seguida apresentaram-se os tumores na região dos linfonodos com cinco casos. Os tumores restantes estavam localizados no pulmão (1), esôfago (1) e cabeça (1). Do total, em oito casos a localização do tumor não foi informada. Os tumores encontrados nos linfonodos e pulmões provavelmente se tratavam de metástases de tumores primários, os quais não foram detectados, pois a maioria desses materiais não procedia de necropsia e sim de fragmentos de órgãos enviados ao LRD.

O tipo mais prevalente foi o diferenciado, com 43,75% do total; 31,25% eram do tipo indiferenciado e 25% eram do tipo bem diferenciado (Figura 2).

Ovinos

Nos ovinos 42,86% dos tumores ocorreram em fêmeas, 14,29% nos machos e em 42,86% dos tumores não foram informados quanto ao sexo dos pacientes (Tabela 1).

A maioria dos casos ocorreu em animais da raça Ideal (3), seguidos dos animais da raça Ile de France (2) e Corriedale (1). Em um caso a raça não foi informada (Tabela 1).

Nesta espécie dois tumores estavam em animais jovens (0 - 2 anos), três em animais adultos (3 - 7 anos) e um em um animal senil (acima de sete anos) (Tabela 1 e Figura 1).

A incidência maior foi na região da cabeça (narinas e orelhas) com quatro casos. Os outros três casos localizavam-se na vulva (1), no olho (1) e um animal possuía tumores generalizados.

Predominaram os carcinomas de células escamosas do tipo indiferenciado

Tabela 1 - Carcinoma de células escamosas em animais de produção. Distribuição dos casos por espécie quanto à raça, sexo, idade e localização corpórea

Espécie/Raça	Sexo*			Idade♦				Localização corpórea†							Total				
	F	M	NI	J	A	S	NI	cab	eso	gen	lif	man	olh	orm	pul	vul	NI	CCE	Geral
Bovino	18	3	9	8	7	7	8	1	1	5	7	1	7	9	30	98			
Charoles	1			1											1	1			4
Hereford	5	1		1	1	4				2		4						6	10
Holandes	11			2	4	3	2						2		5	4		11	23
Jersey			1		1												1	1	5
SRD	1		1	2					1						1			2	11
NI/Outras§		2	7	2	1		6	1		3		1			1	4		10	37/8
Equino	3	8	2	6	5	2					2	2	6			3	13	65	
Apalloosa		1				1								1				1	2
Crioulo		2				2							1	1				2	23
Porter		1			1									1				1	1
Q. de Milha	2				2						2							2	4
SRD	1	2			3								1	1		1	3	10	
NI/Outras§		2	2		2	2								2		2	4	18/7.	
Ovino	4	3	2	3	1	1	4		1			1			1		7	9	
Corriedale			1		1			1										1	2
Ideal	2		1	2	1			2		1								3	3
Ile de France	2				1	1							1			1		2	2
NI			1				1	1										1	2
Total	25	11	14	10	16	13	11	5	1	1	5	2	10	6	1	8	11	50	172

* F: fêmea, M: macho e NI: não informado. ♦J: jovem, A: adulto I: idoso. † cab: cabeça, eso: esôfago, gen: generalizado lif: linfonodos, man: membro anterior, olh: olho, orm: órgão reprodutor masculino, pul: pulmão e vul: vulva. SRD: ser raça definida. Total geral: número de neoplasias diagnosticadas por espécie/raça no LRD em um levantamento do mesmo período; Outras§: demais raças presentes no levantamento geral que não apresentaram tumores do tipo CCE.

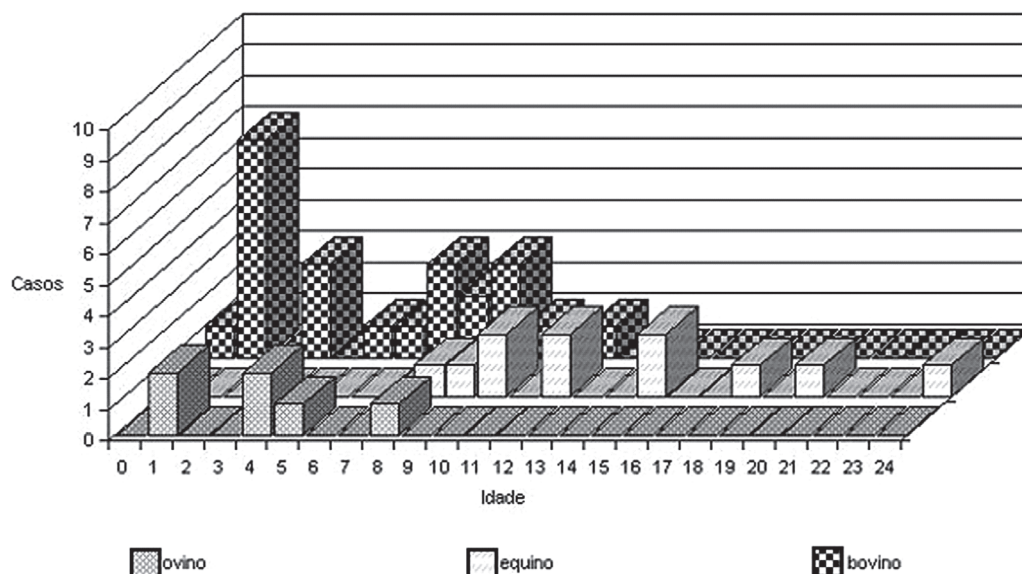


Figura 1 - Carcinoma de células escamosas em animais de produção. Variação da incidência de carcinoma de células escamosas com relação à idade dos animais afetados

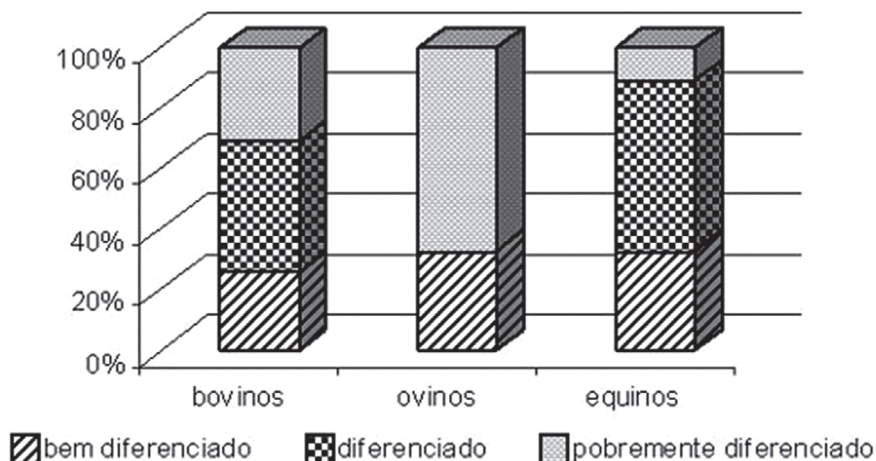


Figura 2 - Carcinoma de células escamosas em animais de produção. Porcentagem de contribuição de cada grau de diferenciação tumoral para o total de casos nas espécies bovina, ovina e eqüina

com 66,67% dos casos e 33,33% do tipo bem diferenciado. Não houve relato de casos de carcinomas do tipo diferenciado (Figura 2).

Eqüinos

Nos eqüinos, a maioria dos tumores do tipo carcinoma de células escamosas ocorreu nos machos (66,67%), seguidos das fêmeas (25,00%) e os que o sexo do paciente não foi informado (8,33%).

Os eqüinos sem raça definida foram os mais afetados com três casos, seguidos das raças Crioula e Quarto de milha com dois casos cada, e das raças Apaloosa, Porter com um caso cada. Em quatro casos a raça não foi informada.

Em seis casos os tumores estavam em animais adultos (6–12 anos) e cinco tumores em animais senis (acima de 12 anos). Em dois casos a idade não foi informada (Tabela 1 e Figura 1).

O maior número de tumores ocorreu na região da genitália dos machos com seis casos. Dos demais, dois casos se localizavam no membro torácico, dois outros na região dos olhos e em três casos a localização não foi informada (Tabela 1).

Os carcinomas foram na maioria do tipo bem diferenciado, representando 55,56% do total, 33,33% foram bem diferenciados e 11,11% do tipo indiferenciado (Figura 2).

Discussão

O carcinoma de células escamosas é o segundo tipo de câncer de pele mais comum no homem.⁵ O CCE ocorre em todas as espécies domésticas³, e é comum nos eqüinos, bovinos, felinos e caninos, relativamente incomum nos ovinos, e raro nos caprinos e suínos¹. Constitui-se no tumor ocular mais comum no bovino, e o segundo tumor mais comum identificado no cavalo. Na casuística encontrada foi mais comum nos ovinos com 77,7% de todas as neoplasias diagnosticadas no período.

As lesões precursoras contêm células descamativas, queratinizadas anucleadas e células nas camadas mais profundas com núcleos aumentados e aglomerações grosseiras de cromatina. Nas biopsias a membrana basal se encontra íntegra. Nas lesões malignas encontramos células pleomórficas com formas bizarras, grandes núcleos hiper Cromáticos com grandes aglomerados de cromatina e nucléolos proeminentes. Normalmente encontra-se a formação de pérolas de queratina.⁷

Existe uma expressiva relação na distribuição corpórea dos carcinomas de células escamosas e espécie animal afetada. Nos eqüinos, esses tumores freqüentemente ocorrem no pênis e bainha prepucial de animais castrados e garanhões idosos. Ocorrem também nos lábios, focinho e orelhas dos cavalos.³ Neste estudo, seis

tumores foram encontrados nos órgãos reprodutores de machos, dos quais quatro eram do tipo diferenciado e dois do tipo bem diferenciado. A idade média dos animais portadores de carcinomas de células escamosas no órgão reprodutor ficou em 16 anos.

Nos animais o CCE ocular é a neoplasia economicamente mais importante para os bovinos e em termos de prevalência é o mais importante para os eqüinos.⁷ Nesse levantamento 23,33% dos tumores em bovinos se localizavam nos olhos.

O carcinoma de células escamosas do olho de bovinos é mais comum em animais mais idosos, com a prevalência etária de pico ficando em torno dos 7–8 anos.⁷ No presente estudo os tumores de olho foram encontrados em animais de 7–10 anos de idade sendo a maioria dos casos na raça Hereford (quatro de sete casos).

A prevalência de carcinomas epidermóides oculares incluindo tumores não invasivos, envolvendo rebanhos Hereford em locais com muita iluminação solar varia de 20 a 40 por cento, dos quais 10% terão alto grau de malignidade.⁷ Em apenas um dos casos avaliados neste relato o tumor era pobremente diferenciado (25%). Em 57% dos casos os animais eram da raça Hereford, porcentagem maior que a observada por Moore⁷. Em dois casos os animais pertenciam à raça Holandesa. As raças de leite, e especialmente as fêmeas destas raças, devem ter maior susceptibilidade a esses tumores, provavelmente por possuírem a áreas de pelagem branca e também uma longevidade maior que as raças de corte.

O carcinoma de células escamosas ocular tem sido descrito em uma grande variedade de raças bovinas. Na raça Hereford o diagnóstico é mais freqüente, devido à raça ser comumente empregada na criação extensiva e por possuir uma característica vigorosa a apresentar a cara branca, portanto a seleção para pele periocular pigmentada reduz a ocorrência desse tumor.³

O CCE é descrito por Evans³ como

o tumor mais comum da orelha dos ovinos. Neste estudo retrospectivo o carcinoma foi encontrado em 6 animais na região da cabeça e em dois destes casos a neoplasia se localizava na orelha (um generalizado). A região é desprovida de lã e nela os tumores tem localização muito freqüente.^{8,9}

Esta neoplasia ocorre também no períneo, focinho e pálpebra^{9,10,11,12} casos de tumores localizados na cabeça, quatro estavam situados nas narinas dos animais (57%). Nos garanhões, a neoplasia mais comum na genitália é o carcinoma de células escamosas. Geralmente esses tumores são bem diferenciados e circundados por eosinófilos.¹³ Na casuística avaliada somente 33% dos tumores da genitália em eqüinos foram bem diferenciados, e 67% foram do tipo diferenciados.

Alguns subtipos histológicos são descritos em humanos: queratoacantoma, acantolítico, células fusiformes, verrucoso, células claras, papilar e anel de sinete, pigmentados e carcinoma de células escamosas desmoplásico.⁵ Nesse estudo os subtipos não foram avaliados por falta de informações, principalmente a respeito da macroscopia.

Em ovinos, Riet-Correa et al.¹⁴ descrevem tumores do tipo bem diferenciado no focinho, orelha e lábio inferior. No olho foram descritos casos de tumores do tipo bem diferenciado e um tumor do tipo pouco diferenciado. Os tipos de tumores encontrados em ovinos foram os indiferenciados (66,67%) e os bem diferenciados (33,33%) (Figura 3). Assim sendo, verificou-se que não há relação que indique a prevalência de um determinado grau de diferenciação escamosa em uma determinada espécie.

Não se observou também qualquer relação de um determinado grau de diferenciação do tumor com a idade dos animais.

O desenvolvimento dos CCE está ligado à exposição à radiação solar, entretanto, outros fatores predisponentes podem estar envolvidos.²

A etiologia provavelmente seja

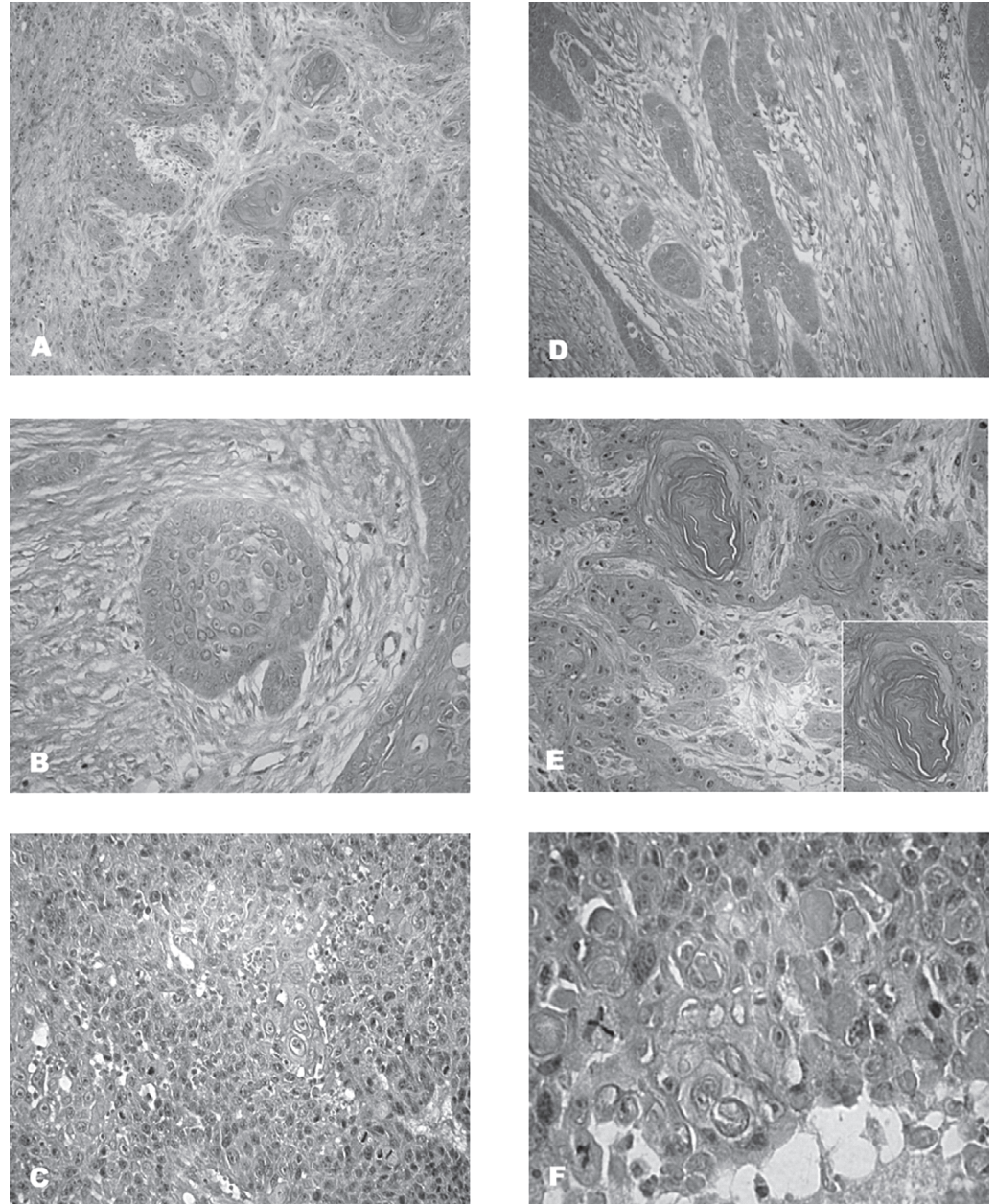


Figura 3 - Carcinoma de Células Escamosas em Animais de Produção. Graus de diferenciação dos carcinomas de células escamosas. A) bem diferenciado (obj.: 10X) B) diferenciados (obj.: 20X) e C) pobremente diferenciados (obj.: 10X). D) arranjo em trabéculas e ninhos (obj.: 10X). E) pérola de queratina (obj.: 20X) (detalhe canto inferior direito). F) aspecto pleomórfico evidente dos tumores pobremente diferenciado. (obj.: 40X)

multifatorial, com fatores genéticos, ambientais e virais comprovados ou suspeitos.⁷ A causa da neoplasia seria a ação das radiações solares sobre áreas de pele despigmentada e desprovida de lâ.^{9,12}

Marder et al.¹⁵ relataram a possibilidade

do surgimento de um carcinoma de células escamosas após a marcação a fogo de um bizona americano. Essa relação é citada em bovinos após marcações a frio ou com nitrogênio líquido^{16, 17} ou calor¹⁶. Moore⁷ relata a possibilidade de que o carcinoma

epidermóide ocular bovino possa ser induzido por agentes virais como o vírus do papiloma.

Um dos casos de carcinoma de células escamosas detectado nesse estudo ocorreu no esôfago de um bovino proveniente de uma região onde existe samambaia (*Pteridium aquilinum*). Em animais que ingerem samambaia o papiloma vírus bovino tipo 4, induz a formação de papilomas no trato gastrointestinal superior, que tem grandes chances de se transformar em câncer.¹⁸

O papiloma vírus bovino tipo 4 infecta mucosa do trato gastrointestinal superior, rapidamente transforma as proteínas e gera papilomas. Essas são lesões hiper proliferativas benignas, em um animal saudável e imunocompetente regridem através de uma resposta imune celular. Nos bovinos que comem 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 resulta em uma transformação total em carcinoma escamoso.¹⁸

Para Moore⁷, o tumor se desenvolve em qualquer espécie através de uma série de estágios pré-malignos (placas hiperplásicas e papilomas), progredindo ao longo de meses e anos até carcinoma *in situ* e até um carcinoma de células escamosas invasivo.

O carcinoma de células escamosas é um neoplasma importante em animais e em humanos e foi o principal tipo de neoplasma somadas as três espécies (bovinos, equinos e ovinos) na casuística do LRD – UFPEL. A sua etiologia multifatorial requer estudos epidemiológicos retrospectivos e prospectivos para determinar o papel real dos diversos fatores na patogênese desse neoplasma.

Agradecimentos

Ao técnico do laboratório de histopatologia João Nunes pela confecção das lâminas para este trabalho e ao Méd. Vet. MSc. João Luiz Montiel Ferreira pelo auxílio na coleta de dados.

Squamous cell carcinoma in cattle, sheep and horse. study of 50 cases in south of Rio grande do sul

Abstract

Squamous cell carcinoma is a malignant tumour of keratinocytes. There are several factors associated with the development of squamous cell carcinoma, including prolonged exposure to ultraviolet light, lack of a pigmented skin, lack of hair or a very sparse hair coat at the affected sites. A retrospective study of squamous cell carcinoma from 1978 to 2002 in farm animals was made. The samples were obtained at the Regional Diagnostic Laboratory of the Veterinary School in Pelotas, Southern Brazil. The distribution of the neoplasm among the species was as follows: 30 in cattle, 7 in sheep and 13 in horses. Epidemiological data as breed, sex, age, and anatomical location of the tumors were statistically analyzed. The histological classification of the tumors graded from well differentiated to poorly differentiated. A multifactorial etiology of squamous cell carcinoma in farm animals is suggested although more retrospective and prospective studies are needed, to determine the role of each factor in the pathogenesis of the neoplasm.

Key words:

Neoplasms.
Epidemiology. S
quamous cell carcinomas.
Bovine. Sheep. Horse.

Referências

- 1 GOLDSCHMIDT, M. H.; HENDRICK, M. J. Tumors of the Skin and Soft Tissues. In: MEUTEN, D. J. **Tumors in domestic animals**. 4th ed. Ames: Iowa State Press, 2002. p. 45-118.
- 2 FERNANDES, C. G. Neoplasias em Ruminantes e Equinos. In: RIET-CORREA, F.; SCHILD, A. L.; MÉNDEZ, M. C.; LEMOS, R. A. A. (Ed.) **Doenças de ruminantes e equinos**. 2^a ed. São Paulo: Varela, 2001. v. 2, p. 538-544.
- 3 EVANS, A. G. Moléstias da pele/dermatopatias In: SMITH, B. P. (Ed.) **Tratado de medicina interna de grandes animais**. São Paulo: Manole, 1993. p. 1249-1286.
- 4 WEISS, E.; FREZE, K. Tumours of the Skin. **Bulletin of the World Health Organization-International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals**, v. 50 n. 1-2, p. 79-100, 1974.
- 5 RINKER, M. H. et al. Histologic variants of squamous cell carcinoma of the skin. **Cancer Control**, v. 8, n. 4, p. 354-363, 2001.
- 6 MOULTON, J. E. **Tumors in domestic animals**. 3rd ed. Berkeley: University of California Press, 1990. p. 672.
- 7 MOORE, C. P. Moléstias do Olho. In: SMITH, B. P. **Tratado de medicina interna de grandes animais**. São Paulo: Manole, 1993. p. 1189-1248.
- 8 DODD, S. Cancer of the ear of sheep. **Journal of Comparative Pathology**, v. 36, p. 231-242, 1923.
- 9 LLOYD, L. C. Epithelial tumours of the skin of sheep. **British Journal of Cancer**, v. 15, p. 780-789, 1961.
- 10 DAVIS, C. L.; SHORTEN, H. L. Carcinoma of the eye of sheep. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 121, n. 904, p. 20-24, 1952.
- 11 MONLUX, A. W.; ANDERSON, W. A.; DAVIS, C. L. A survey of tumours occurring in cattle, sheep and swine. **American Journal of Veterinary Research**, v. 17, n. 65, p. 646-677, 1956.
- 12 VANDERGRAFF, R. Squamous cell carcinoma of the vulva in Merino sheep. **Australian Veterinary Journal**, v. 52, n. 1, p. 21-23, 1976.
- 13 YOUNGQUIST, R. S. Moléstias do Sistema Reprodutor In: SMITH, B. P. (Ed.) **Tratado de medicina interna de grandes animais**. São Paulo: Manole, 1993. p. 1351-1425.
- 14 RIET-CORREA, F. et al. Carcinomas epidermóides em ovinos em um estabelecimento do Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 1, n. 2, p. 65-68, 1981.
- 15 MARDER, M. Z. et al. Squamous Cell Carcinoma in an American Bison (*Bison bison bison*). **Veterinary Pathology**, v. 37, n. 4, p. 343-345, 2000.
- 16 YERUHAN, I.; PERL, S.; NYSKA, A. Skin tumors in cattle and sheep after freeze- or heat-branding. **Journal of Comparative Pathology**, v. 114, n. 1, p. 101-105.1996
- 17 MISDORP, W. Tumours in calves: comparative aspects. **Journal of Comparative Pathology**, v. 127, n. 2-3, p. 96-105, 2002.
- 18 CAMPO, M. S. Animal models of papillomavirus pathogenesis. **Virus Research**, v. 89, n. 2, p. 249-261, 2002.