

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS, AMBIENTAIS E BIOLÓGICAS
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA**

MATEUS PINTO DOS SANTOS VELOSO

MELANOMA EM CÃO: RELATO DE CASO

Cruz das Almas

2019

MATEUS PINTO DOS SANTOS VELOSO

MELANOMA EM CÃO: RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina Veterinária, do Centro de Ciências Agrárias, Ambientais e Biológicas da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia como requisito parcial para a obtenção da Graduação em Medicina Veterinária.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Natalie Borges Leite

Cruz das Almas

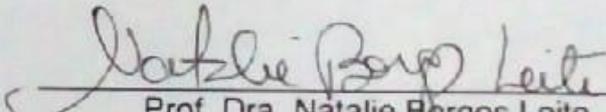
2019

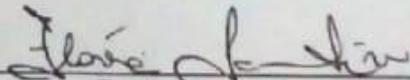
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS, AMBIENTAIS E BIOLÓGICAS
COLEGIADO DE MEDICINA VETERINÁRIA
CCA106 – TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

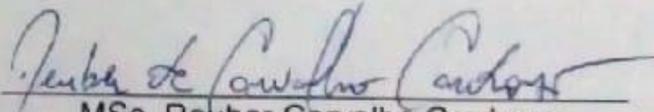
COMISSÃO EXAMINADORA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

MATEUS PINTO DOS SANTOS VELOSO

MELANOMA EM CÃO – RELATO DE CASO


Prof. Dra. Natalie Borges Leite
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia


Prof. Dra. Flávia Santin
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia


MSc. Reuber Carvalho Cardoso

Cruz das Almas, 12 de julho de 2019.

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”

(Marthin Luther King)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por cada segundo vivido, por cada oportunidade concedida, por cada objetivo concluído e, mais do que tudo, por ter colocado em minha vida, cada uma das pessoas que agora serão citadas.

Aos meus pais, Ana e Roberto, por confiarem em mim, por fazerem do meu sonho o sonho de vocês, por tornarem tudo isso possível.

A Paula, por ser meu porto seguro durante todo o tempo.

A “Mãe Déa”, a matriarca, por guardar no sorriso o remédio para qualquer problema.

Aos irmãos, Ti, Tcheo, Quinho, Danilation, Robert, Bauer e Monzinho, por sempre caminharem ao meu lado.

À minha orientadora, professora Natalie, por todos os ensinamentos e oportunidades, pela paciência e empatia.

A todos os professores, por serem exemplos como profissionais e como pessoas.

A todos que trabalham no HUMV, por tudo que me ensinaram durante esses 5 anos.

A todos os amigos feitos em Cruz das Almas, por tornarem essa experiência longe de casa a melhor possível.

Aos amigos e mestres do período do estágio, Adriano, Santiago, Esteban, dona Ana e demais funcionários da UFMG, residentes da UFBA e demais funcionários, professor Francisco e professora Cleuza, por eternizarem este último período da graduação.

A você que está lendo esses agradecimentos, por dedicar um pouco do seu tempo para reconhecer essas pessoas incríveis.

VELOSO, M. P. dos S.; **Melanoma em Cão: Relato de Caso**. 2019. 41p. Monografia (Graduação em Medicina Veterinária). Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Cruz das Almas, Bahia.
Orientadora: Prof.^a Dr.^a Natalie Borges Leite

RESUMO

O melanoma é uma neoplasia cutânea, que ocorre com maior frequência em cães idosos, representando cerca de 4% a 7% de todos os tumores da espécie, e de 9% a 20% dos tumores cutâneos. Seu prognóstico é, na maioria das vezes, desfavorável, devido ao diagnóstico tardio da neoplasia, quando já existe infiltração e metástases. Sua etiologia ainda é desconhecida, mas sabe-se que é resultado da mutação das células produtoras de melanina, os melanoblastos e melanócitos, que passam a se multiplicar de forma desordenada em qualquer região do corpo, principalmente em cavidade oral, lábios, pele e dígitos. O diagnóstico se dá a partir da associação da avaliação macroscópica e microscópica, sendo os exames histológicos de fundamental importância. O tratamento de eleição é o cirúrgico, mas pode-se associar o mesmo a outros métodos terapêuticos, como a quimioterapia, radioterapia, entre outros. O presente trabalho busca realizar uma revisão de literatura acerca do melanoma em cães e relatar um caso de melanoma em dígitos de cão.

Palavras chave: oncologia, melanócitos, maligno

VELOSO, M. P. dos S.; **Melanoma em Cão: Relato de Caso.** 2019. 41p. Monografia (Graduação em Medicina Veterinária). Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Cruz das Almas, Bahia.
Orientadora: Prof.^a Dr.^a Natalie Borges Leite

ABSTRACT

Melanoma is a cutaneous neoplasm, which occurs most frequently in elderly dogs, accounting for about 4% to 7% of all tumors of the species, and 9% to 20% of cutaneous tumors. Its prognosis is, in most cases, unfavorable, due to the late diagnosis of neoplasia, when there is already infiltration and metastasis. Its etiology is still unknown, but is known to be a result of the mutation of melanin-producing cells, melanoblasts and melanocytes, which multiply in a disordered way in any region of the body, especially in oral cavity, lips, skin and digits. The diagnosis is based on the association of macroscopic and microscopic evaluation, and histological examination is of fundamental importance. The treatment of choice is the surgical treatment, but it can be associated with other therapeutic methods, such as chemotherapy, radiotherapy, among others. The present work seeks to perform a literature review about melanoma in dogs and to report a case of melanoma in dog digits.

Key words: oncology, melanocytes, malignant

LISTA DE IMAGENS

Figura 1. Representação esquemática comparada a fotomicrografia das camadas da pele.....	11
Figura 2. Representação esquemática de um melanócito com grânulos de melanina sendo produzidos e transferidos para os queratinócitos.....	15
Figura 3. Esquema de representação da formação da melanina.....	15
Figura 4. Distribuição dos tumores melanocíticos em cães de acordo com região de acometimento.....	16
Figura 5. TNM – Esquema de estadiamento de melanoma oral em cão de acordo com a OMS.....	21
Figura 6. Membros torácicos direito e esquerdo após procedimento cirúrgico de amputação dos dígitos acometidos pelo melanoma.....	27
Figura 7. Apresentação macroscópica dos nódulos após amputação dos dígitos.....	28
Figura 8. Apresentação macroscópica dos nódulos ao corte.....	28
Figura 9. Cortes dos nódulos.....	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Exemplos de possíveis genes associados ao melanoma.....	19
--	----

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	OBJETIVO	9
3	REVISÃO DE LITERATURA	10
3.1	NEOPLASIA	10
3.2	MORFOLOGIA E FISIOLOGIA DA PELE	11
3.3	MELANOMA	15
3.3.1	Epidemiologia	15
3.3.2	Etiologia	18
3.3.3	Comportamento Biológico	20
3.3.4	Sinais Clínicos e Diagnóstico	22
3.3.5	Aspectos Macroscópicos e Histológicos	23
3.3.6	Tratamento e Prognóstico	24
4	RELATO DE CASO	26
5	DISCUSSÃO	29
6	CONCLUSÃO	33
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34

1 INTRODUÇÃO

Pode-se definir neoplasia como a proliferação descontrolada de células sem função útil, que é decorrente de causas que alteram eventos moleculares de proliferação e diferenciação das células normais. Sendo assim, apesar de apresentarem comportamentos biológicos distintos, as neoplasias apresentam como características comuns o surgimento de novos tecidos, que são formados por células com elevada atividade proliferativa e com capacidade de invadir e se multiplicar em outros órgãos (MORRIS; DOBSON, 2007).

A pele e os tecidos moles são os locais mais acometidos por neoplasias nos pequenos animais. Dentre essas, tem-se o melanoma, o objeto do presente estudo (SMITH et al., 2002).

O melanoma é o tumor próprio dos melanócitos, que são células responsáveis por produzir a melanina, um pigmento de coloração marrom ou preta que tem a função de dar cor à pele e aos pelos, funcionando também como uma proteção contra a radiação ultravioleta, além de estar presente na íris, retina e na mucosa oral de algumas espécies e raças. Trata-se de uma neoplasia que pode se apresentar de forma benigna ou maligna, caracterizada como nódulos geralmente pigmentados, podendo estar localizados em diversos pontos, como face, tronco, patas, entre outros (MURAKAMI et al., 2011).

Nos cães, o melanoma ocorre mais comumente em raças que possuem uma maior pigmentação, sem predileção sexual, e tendo como áreas mais comuns de aparecimento a cavidade oral, cabeça e escroto. Outro local de comum aparecimento da neoplasia é nos dígitos. Nesta região, aproximadamente 53% das lesões são malignas, sendo o melanoma o segundo tumor mais comum. Nos dígitos, o melanoma apresenta grande capacidade de invasão local, podendo inclusive gerar lise óssea (MANLEY et al., 2011).

Diversas formas de tratamento são indicadas como possibilidade de dar uma maior sobrevida ao animal. Entretanto, o melanoma apresenta muita recidiva local e metástase para outros órgãos, resultando em um prognóstico desfavorável (SULAIMON et al., 2002)

2 OBJETIVO

Propõe-se com o presente trabalho abordar a etiologia, comportamento biológico, sinais clínicos, diagnóstico, aspectos macroscópicos, aspectos histológicos, tratamento e prognóstico acerca do melanoma e ainda descrever e discutir o relato de caso de um cão que apresentou melanoma nos dígitos em ambos membros torácicos, submetido a amputação de dedos.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 NEOPLASIA

A expectativa de vida dos animais domésticos vem aumentando gradualmente. Além dos avanços na Medicina Veterinária, outro fator relacionado a esse aumento na sobrevida dos animais é a preocupação dos proprietários com a saúde e bem-estar dos mesmos. Todavia, esse aumento de expectativa de vida vem acompanhado de um aumento no índice de neoplasias (SPRENGER et al., 2015).

Estudos demonstram que as neoplasias de pele e subcutâneo são as mais registradas em cães e gatos. Em cães, 80% destas são benignas, enquanto nos gatos, equivale a 59% (MORRIS; DOBSON, 2007). Essa alta incidência de neoplasias de pele nos pequenos animais advém de alguns fatores, como o fato de a pele apresentar um elevado índice de degeneração celular e mitose, o que contribui para a ocorrência de mutações, também devido à variedade celular na derme e epiderme, podendo gerar o desenvolvimento de diferentes neoplasmas, e por estar exposta à fatores oncogênicos (LIMA et al., 2008).

A classificação das neoplasias cutâneas pode se dar de diversas formas, entre elas a classificação histopatológica, levando em conta o tecido de origem, e a citológica, levando em conta o tipo celular. Sendo assim, podem ser classificadas como neoplasias epiteliais, mesenquimatosas, neoplasias de células redondas e melanocíticas (ALVES, 2016).

As neoplasias de origem epitelial são originadas a partir das células da epiderme, folículo piloso e glândulas anexas, sendo neoplasias muito comuns em cães e gatos. Como exemplo tem-se o papiloma e o carcinoma de células escamosas (HAUCK, 2013). As neoplasias de origem mesenquimatosas são formadas a partir do tecido conjuntivo. Além disso, são mais prevalentes do que as neoplasias epiteliais. Deste grupo, pode-se citar o fibroma e o fibrossarcoma (SOUZA et al., 2006). As neoplasias de células redondas são neoplasias originadas de células redondas a ovais. A exemplo das mesmas tem-se o histiocitoma, linfossarcoma e o tumor venéreo transmissível (DUNCAN; PRASSE, 1979).

As neoplasias de origem melanocítica são neoplasmas originados a partir de melanoblastos e melanócitos. A forma benigna desses tumores é conhecida como

melanocitoma, enquanto a forma maligna é chamada de melanoma, variando essa nomenclatura de acordo com o autor (CAMARGO et al., 2008).

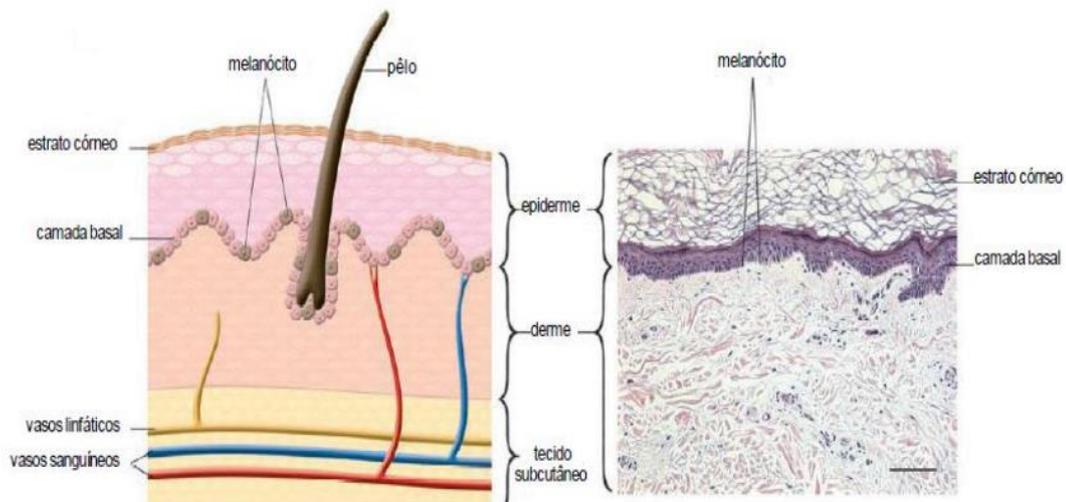
O melanoma é um tumor de fundamental importância na Medicina Veterinária, e que advém da anormalidade das células produtoras de melanina, os melanócitos e/ou melanoblastos (MORRIS; DOBSON, 1964).

Com relação aos cães, as neoplasias cutâneas são mais comuns nos idosos, sem predisposição de gênero (KASHYAP et al., 2013), tendo como locais de maior acometimento a cabeça, pescoço, tronco e membros (MUKARATIRWAA et al., 2005). As neoplasias melanocíticas, mais especificamente, ocorrem com frequência nos cães, correspondendo de 6% a 20% do total das neoplasias cutâneas da espécie (GRANDI; RONDELLI, 2006).

3.2 MORFOLOGIA E FISIOLOGIA DA PELE

A pele é o maior órgão do organismo, sendo responsável por diversas funções, como proteção física, termo regulação, sensibilidade e proteção contra perda de água e proteínas. Ela é constituída de duas camadas fundamentais, a epiderme e a derme, de fora para dentro, respectivamente (FIGURA 1) (PINHO et al., 2013). Alguns autores incluem a hipoderme, uma camada mais interna, como componente da pele (LUCAS, 2008).

Figura 1 - Representação esquemática comparada a fotomicrografia das camadas da pele.



Fonte:(CHUDNOVSKY et al., 2005)

De acordo com Pinho et al. (2013), a derme é a camada mais importante da pele. Nela tem-se a presença de vasos sanguíneos, linfáticos e nervos (BACHA; WOOD, 2012). Além disso, também existe a presença de glândulas sebáceas, glândulas sudoríparas, folículos pilosos e músculo eretor do pelo (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2012). Sua rede vascular irriga a epiderme e a camada basal, além das outras estruturas, como folículos pilosos. A sensibilidade da pele também está associada à derme, devido às terminações nervosas, que garantem sensibilidade a diversas exposições (RABEH e GONÇALVES, 2014).

A derme é classificada como tecido conjuntivo com fibras colágenas, elásticas e substância amorfa, que envolve todo o conjunto, presente entre a epiderme e a hipoderme, onde sua espessura irá definir a espessura de toda a pele, variando de acordo com as regiões do corpo (CESTARI, 2018). Segundo Affolter e Moore (1994), a mesma pode ser subdividida em duas camadas: a camada superficial e a camada profunda.

Os fibroblastos, principais células da derme, são os responsáveis por sintetizar as fibras de elastina, que conferem elasticidade à pele, e colágenas, que conferem resistência, estando essa última presente em maior quantidade (SOUZA et al., 2009). A derme superficial, que é responsável por sustentar o folículo piloso em sua porção superior e as glândulas sebáceas, é composta por fibras colágenas mais finas, distribuídas de forma irregular, enquanto que a derme profunda é responsável por sustentar o folículo piloso em sua porção mais inferior. As fibras colágenas dessa região são maiores, mais espessas e organizadas (BACHA; WOOD, 2012).

Com relação às células, normalmente, as predominantes na derme são os mastócitos, linfócitos, plasmócitos, macrófagos, eosinófilos e neutrófilos (HARGIS; GINN, 2013).

A epiderme é a camada mais externa, mais superficial da pele, estando separada da derme pela membrana basal. Ela é formada por um epitélio pavimentoso estratificado queratinizado, ou seja, várias células achatadas, justapostas em várias camadas, com renovação celular constante (CESTARI, 2018). Sua espessura varia de acordo com a região do corpo, podendo ser mais espessa, a exemplo dos coxins, ou mais delgada, a exemplo das pálpebras. Sua renovação é contínua, além disso, a mesma não possui vasos sanguíneos nem vasos linfáticos, recebendo aporte nutricional da camada adjacente, a derme (JUNQUEIRA;

CARNEIRO, 2004). Pode ser dividida em cinco camadas, sendo estas o estrato basal, estrato espinhoso, estrato granuloso, estrato lúcido e estrato córneo.

O estrato basal é formado por uma única fileira de células cubóides ou cilíndricas, responsáveis pela proliferação celular, agindo como células-tronco, e para dar sustentação à epiderme (SILVA et al., 2008). Devido à sua intensa atividade mitótica, o estrato basal também é conhecido como estrato germinativo. Nessa camada, os queratinócitos, que são o componente principal da epiderme, sofrem divisão mitótica e avançam para superfície, passando pelas outras camadas. Por conta disso, trata-se de uma camada de fundamental importância para renovação da epiderme (KÖNIG; LIEBICH, 2016).

O estrato espinhoso, localizado acima do estrato basal, também é conhecido como estrato de Malpighi e é formado por queratinócitos cubóides ou levemente achatados, dispostos em aproximadamente 5 a 10 camadas celulares. É nesta camada onde estão localizadas as células de Langerhans, que são células apresentadoras de antígeno. Elas fagocitam e processam os antígenos estranhos à pele (SOUZA et al., 2009). Além disso, mitoses dos queratinócitos também ocorrem no estrato espinhoso, mas em menor quantidade (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004).

No estrato granuloso a espessura da camada celular varia de acordo com a região, podendo ter de três a cinco camadas de queratinócitos. Nesta camada, essas células se apresentam nucleadas e com grânulos de querato-hialina (PINHO et al., 2013). Trata-se de uma camada rica em lipídios e proteínas, junto a outros componentes que participam da apoptose celular e da formação de uma barreira impermeável à água (CESTARI, 2018).

O estrato lúcido é um estrato presente apenas em regiões sem pelo, como em coxins e plano nasal. Nesta há uma camada única de células planas, queratinizadas, compactas e sem núcleo, que foram degradados por enzimas lisossomais (PINHO et al., 2013).

O estrato córneo, camada mais externa da epiderme, é formada por várias camadas de células queratinizadas, achatadas, sem núcleo ou organelas em seu citoplasma, conhecidas essas como corneócitos (HARGIS; GINN, 2013). Nesta camada tem-se a formação de uma barreira protetora, que impede a penetração de substâncias estranhas à pele, assim como também reduz a perda de líquido (RIVIERE, 2006).

Na epiderme, tem-se a presença de quatro tipos celulares principais: os queratinócitos, em maior quantidade, seguido dos melanócitos, células de Langerhans e células de Merkel (PINHO et al., 2013).

Os queratinócitos são o principal tipo celular da epiderme. Organizadas em diversos estágios de maturação, possui a função de revestir os estratos da epiderme e produzir queratina, proteína responsável por gerar uma barreira física, uma proteção (RIVITTI, 2014).

As células de Langerhans desempenham uma função importante com relação ao sistema imune. São células que defendem o organismo contra agressões virais, tumores e alergias (KONIG; LIEBICH, 2016). Elas processam os antígenos e apresentam aos linfócitos T¹ na própria epiderme ou nos linfonodos adjacentes, regulando a resposta imunológica da pele (NESTLE et al., 2009).

Funcionando como receptores táteis, tem-se as células de Merkel. Estas células, unidas aos queratinócitos, se relacionam com as fibras nervosas, projetando-se da derme para a epiderme (AFFOLTER; MOORE, 1994).

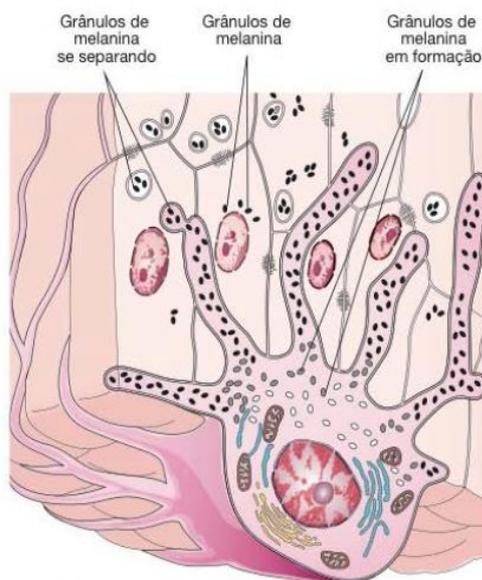
Os melanócitos são as células embriologicamente derivadas dos melanoblastos, que têm origem nas cristas neurais do embrião e que migram posteriormente para olhos, ouvidos, mucosas e epiderme, mais precisamente na junção da epiderme com a derme, entre os queratinócitos, na camada basal da epiderme (ERICKSON, 1993). São células responsáveis por produzir um pigmento que dá cor à pele e pelos, chamado melanina, e por transferir grânulos do mesmo através de processos dendríticos, para células das outras camadas da epiderme, os queratinócitos, com os quais formam junções regulatórias por meio da molécula *E-caderina* (SMITH et al., 2002; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2012).

A produção da melanina ocorre a partir da ação da enzima tirosinase, que é formada no retículo endoplasmático granuloso dos melanócitos, sendo transferida posteriormente para o complexo de Golgi. Inicialmente a enzima age no aminoácido tirosina, oxidando o mesmo e transformando-o em 3,4-di-hidroxifenilalanina, que após sofrer diversas transformações sob ação da tirosinase, transforma-se em melanina. Esse processo ocorre exclusivamente nos melanossomos, que são vesículas onde é acumulada a enzima tirosinase (SLOMINSKI; PAUS, 1993).

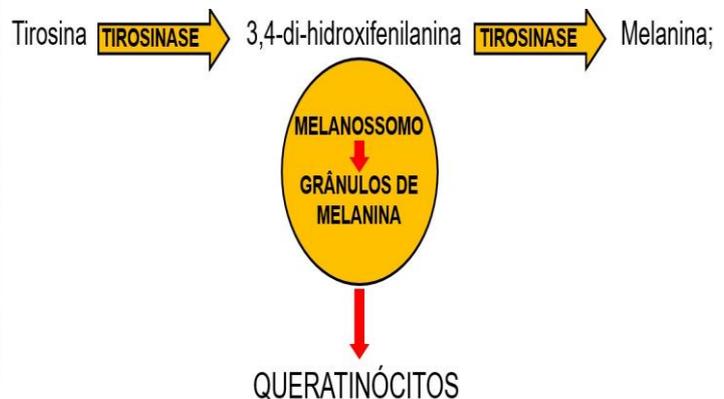
¹ Grupo de leucócitos responsáveis pela defesa do organismo contra agentes desconhecidos (antígenos).

Quando os melanossomos estão cheios de melanina, recebem o nome de grânulo de melanina, cessando a produção do pigmento. Então, a partir de prolongamentos citoplasmáticos dos melanócitos, os grânulos de melanina migram para o citoplasma dos queratinócitos, em uma proporção aproximada de um melanócito para cada vinte queratinócitos, garantindo proteção ao DNA celular contra a radiação ultravioleta, pois os melanossomos se agrupam ao redor do núcleo celular, filtrando e absorvendo a radiação, desempenhando um papel foto protetor (FIGURA 2) (FIGURA 3) (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2012). Todavia, se as células que contém melanina sofrerem lesões irreversíveis, a melanina é liberada pelas células mortas e é fagocitada por macrófagos, os melanófagos (MYERS et al., 2013).

Figura 2. À esquerda, representação esquemática de um melanócito com grânulos de melanina sendo produzidos e transferidos para os queratinócitos; Figura 3. À direita, esquema de representação da formação da melanina.



Fonte:(JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2012)



Fonte: (Arquivo pessoal)

3.3 MELANOMA

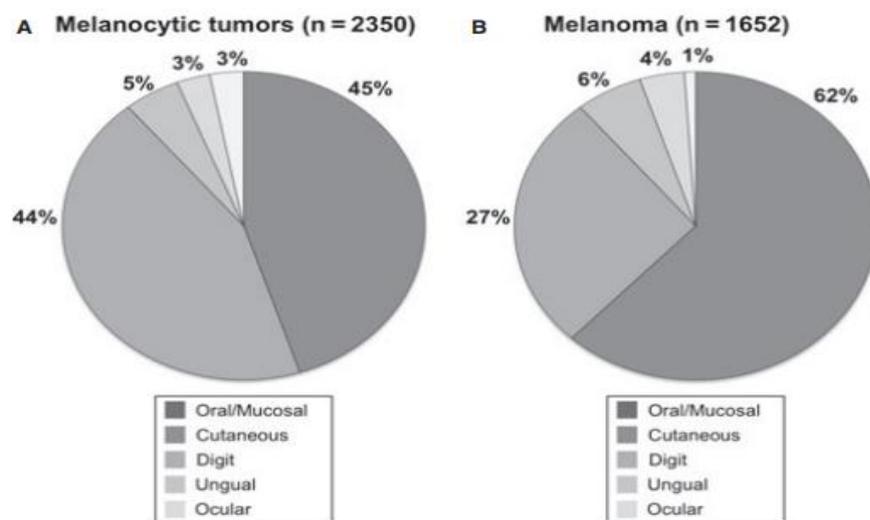
3.3.1 Epidemiologia

Os tumores melanocíticos compõe aproximadamente de 6% a 11% de todas as neoplasias cutâneas nos cães (MAZZOCCHIN, 2013; GRANDI; RONDELLI,

2016; LIMA et al., 2018). Destas, aproximadamente 7% são neoplasias malignas, enquanto, aproximadamente, 4% são neoplasias benignas (GRANDI; RONDELLI, 2016; LIMA et al., 2018). Nos gatos, tem-se uma incidência menor quando comparada aos cães. Nos felinos, os tumores melanocíticos comportam de 0,6 a 1,3% dos tumores cutâneos, sendo considerado um tumor raro na espécie (GRANDI; RONDELLI, 2016).

Gillard et al. (2013), a partir de pesquisas realizadas, constataram que de 2350 casos de neoplasmas melanocíticos em cães, 70% foram histologicamente classificados como malignos, como melanomas, enquanto 30% foram tumores benignos, melanocitomas. Ainda neste estudo, observou-se que o local mais acometido por melanoma em cães é a região oral, somando 62% do total de melanomas diagnosticados (Figura 4), e representando 97% de todos os tumores melanocíticos deste local. Já com relação aos tumores melanocíticos localizados na região digital, ungueal, cutânea e ocular, 84%, 100%, 43% e 29% foram caracterizados como melanomas, respectivamente. Sendo assim, os sítios primários mais comuns de ocorrência do melanoma nos pequenos animais são a mucosa oral, pele e, com pouco menos frequência, dígitos (INOUE et al., 2004). Na espécie canina, representa o neoplasma mais comum da cavidade oral e dos olhos (BERGMAN et al., 2013; MILLER; DUBIELZIG, 2013), além de ser o segundo mais prevalente na região dos dígitos (MANLEY et al., 2011).

Figura 4. Distribuição dos tumores melanocíticos em cães de acordo com região de acometimento.



A. Todos os tumores melanocíticos; B. Tumores melanocíticos malignos. Oral/ Mucosal = Oral/Mucosa; Cutaneous = Cutâneo; Digit = Dígito; Ungual = Ungueal; Ocular = Ocular Fonte:(GILLARD et al., 2013).

Na literatura nacional, os dados se assemelham aos das pesquisas internacionais. A exemplo, um levantamento realizado por Rolim (2011), demonstra que 86,3% das neoplasias melanocíticas foram diagnosticadas como melanoma. Com relação à localização tumoral, o principal local de acometimento também se deu na cavidade oral (57%), assim como nas pesquisas de Ribas et al. (2015) e Gineste (2016); seguido da pele (17%), assim como nas pesquisas de Rodrigues et al. (2017) e em terceiro lugar, em região de dígito (17%), como nas pesquisas de Brondino et al. (2014), Macêdo et al. (2017).

Com relação à idade, trata-se de um tumor de maior ocorrência em cães e gatos adultos a idosos, entre 8 e 12 anos. Não apresenta predileção sexual em ambas as espécies, todavia, algumas raças de cães são predispostas ao desenvolvimento do melanoma, como: Cocker Spaniel, Terrier Escocês, Boston Terrier, Airedale Terrier, Schnauzer, Doberman, Pincher, Vizlas, Golden Retriever, Setter Irlandês, Chowchow e Boxer, além dos cães sem raça definida (MAZZOCCHIN, 2013; GRANDI; RONDELLI, 2016). Já na espécie felina, é mais comum em gatos de pelagem negra ou cinza (GRANDI; RONDELLI, 2016).

De acordo com Wobeser et al. (2007), nos dígitos dos cães, aproximadamente 53% de todas as lesões são neoplasias malignas, tendo como principais tipos histológicos o carcinoma de células escamosas e o melanoma. Segundo as pesquisas destes autores, a raça Terrier Escocês foi a mais presente com melanoma em dígito, assim como há uma predisposição ao desenvolvimento desse neoplasma nos dígitos dos membros torácicos. Não há evidências de predisposição sexual (MANLEY et al., 2011).

De acordo com Bolon et al. (1990), a ocorrência de metástases é bastante comum, tendo como locais de maior frequência os linfonodos regionais e pulmões, podendo também, com menos constância, metastizar para cérebro, coração, baço e fígado. Além disso, costuma ser um tumor com alta probabilidade de recidiva e de invasão do tecido subcutâneo.

O tamanho dos tumores primários tendem, com maior frequência, a variar entre dois a seis centímetros (cm), podendo se apresentar com tamanho superior (MANZAN et al., 2005; RIBAS et al., 2015; GINESTE, 2016; RODRIGUES et al., 2017). Já com relação ao tempo de sobrevivência dos animais acometidos após o diagnóstico, geralmente é de seis meses a doze meses, quando não é escolhida a

realização da eutanásia antes desse período (GILLARD et al., 2013; RIBAS et al., 2015; RODRIGUES et al., 2017).

A quantidade de melanina presente no citoplasma celular também é utilizado para classificar histologicamente os melanomas, sendo os amelanóticos com pouca ou ausência de melanina no citoplasma celular, e os melanóticos com grande quantidade do pigmento (SILVA, 2012). Geralmente, em sua maioria, apresentam-se como melanomas melanóticos (SULAIMON et al., 2002; ROLIM, 2011; TEIXEIRA et al., 2013), assim como foi evidenciado nas pesquisas de Rolim (2011) com cães, onde 74,8% dos casos de melanoma foram classificados como melanóticos e 25,2% classificados como amelanóticos.

3.3.2 Etiologia

A transformação de uma célula normal em célula neoplásica é o resultado de diversos processos que geraram modificação e danos no DNA celular. Diversos agentes carcinogênicos são responsáveis por lesar o DNA. Na pele, são exemplos de agentes a radiação solar, raios-x, lesões contínuas, produtos químicos, entre outros. O trauma contínuo vai estimular o reparo celular, possibilitando uma maior ocorrência de mutações e o desenvolvimento da neoplasia (HARGIS; GINN, 2013).

A compreensão da formação do melanoma canino ainda é incompleta, mas sabe-se que o mesmo se origina da modificação maligna dos melanócitos epidérmicos e/ou foliculares como consequência do acúmulo de mutações na célula, alterando sua proliferação e apoptose (LI et al., 2006). Acredita-se, que da mesma forma que em outras neoplasias, a origem do melanoma seja de causa multifatorial, as quais alterações epigenéticas, predisposição genética e ação de agentes ambientais são tidos como fatores de risco (MODIANO et al., 1999; GRANDI; RONDELLI, 2016).

Tem-se definido como a primeira etapa da formação do melanoma a chamada Iniciação (SMITH et al., 2002). Pouco se sabe sobre essa etapa nos animais, todavia, de acordo com Grandi e Rondelli (2016), um dos prováveis fatores de iniciação nos cães se assemelha à principal causa do mesmo nos humanos, que é a foto exposição aos raios ultravioleta (UV). Há estímulo aos melanócitos a partir da radiação UV, onde, em resposta à radiação, os queratinócitos secretam fatores que regulam os melanócitos, estimulando os mesmos a produzir melanina (GRAY-

SCHOPFER et al., 2007). Mas ao contrário do que é sugerido por Grandi e Rondelli (2016), Bergman et al. (2013), acreditam que a fotoexposição é um fator menos provável de ser agente causador principal do melanoma nos pequenos animais, já que esses possuem, de forma geral, o pelo, que lhes garante proteção, além de que os tumores podem se desenvolver em áreas com pouca ação da luz solar. Outra possível causa discutida na literatura é a transformação de melanocitomas em melanomas, mas tem-se relatado um número muito pequeno de casos desse tipo em animais (SMITH et al., 2002).

Devido à prevalência da neoplasia em algumas raças, acredita-se que este tipo tumoral esteja associado à susceptibilidade genética. Além disso, seu desenvolvimento está relacionado a alterações na função ou expressão de genes e proteínas participantes no controle do ciclo celular e apoptose (TABELA 1) (MODIANO et al., 1999; GRANDI; RONDELLI, 2016), associados à capacidade de síntese de fatores de crescimento autócrino pelos melanócitos alterados e a diminuição da síntese das *E-Caderinas*, que são as proteínas de adesão celular responsáveis pela ligação/dominação dos queratinócitos sobre os melanócitos (PINCE et al., 1997; HAASS et al., 2004).

Tabela 1. Exemplos de possíveis genes associados ao melanoma.

Gene	Evidência de envolvimento no Melanoma
<i>p53</i>	Expressão do gene indetectável em casos de melanoma multicêntrico em cães; Mutações do gene frequentes nos melanomas em humanos.
<i>RB-1</i>	Expressão do gene não detectada em células neoplásicas do melanoma canino.
<i>CDK1</i>	
<i>waf-1</i>	
<i>ink-4</i>	
<i>PTEN/MMAC-1</i>	Mutação do gene nos melanomas em humanos.
<i>NF2</i>	Mutação do gene nos melanomas em humanos.

Fonte:(Adaptado: MODIANO et al., 1999)

3.3.3 Comportamento Biológico

O melanoma nos cães apresenta um comportamento biológico muito diversificado, associado a diversos fatores. Dentre tais fatores, tem-se como principais a localização do tumor, o tamanho, estágio e as características histológicas (BOSTOCK, 1979; SPANGLER e KASS, 2006).

A localização anatômica do melanoma pode predizer o potencial de invasão e metastático da neoplasia. Melanomas que envolvam regiões onde tem-se pelo e que sejam distante de mucosas, por exemplo, com algumas exceções, geralmente se comportam com menor potencial de malignidade (BERGMAN et al., 2013). Já o melanoma presente em mucosa, é caracterizado como um tumor com elevado grau de malignidade, grande potencial de invasão local e metastático (BOSTOCK, 1979; HAHN et al., 1994). O mesmo se dá para melanomas presentes nos dígitos e pata, que são locais onde geralmente se apresentam melanomas altamente malignos (BERGMAN et al., 2013). Em estudos realizados por Wobeser et al. (2007) e Henry et al. (2005), a maioria dos cães acometidos por melanoma em dígito que foram avaliados apresentaram metástase antes do tratamento cirúrgico e subsequente ao mesmo, podendo inclusive gerar lise óssea.

Mais especificamente para cães com melanomas em cavidade oral, o tamanho do tumor primário é utilizado como índice de classificação de prognóstico. A classificação do estadiamento do melanoma oral em cães, da Organização Mundial de Saúde (OMS), utiliza como parâmetros o tamanho do tumor e as metástases (Figura 5) (BERGMAN et al., 2013).

Segundo Camargo et al. (2008), a cor e consistência característicos, alopecia local e ulceração, são fatores que podem predizer a malignidade do tumor, além do diâmetro, que quanto maior for, maior a chance de malignidade, se apresentando, em média com 1,5cm (GARMA-AVIÑA et al., 1981).

Outro comportamento biológico associado ao melanoma é o fato do mesmo se apresentar solitário, assim como foi evidenciado por Garma-Aviña et al. (1981). Já com relação à aparência histológica do melanoma, estudos divergem se o mesmo tem relação com o comportamento biológico do neoplasma.

Atividade mitótica e grau de pigmentação são alguns dos parâmetros histológicos analisados. De acordo com Smith et al. (2002), a característica histológica mais concreta para caracterizar o melanoma é o índice mitótico, tendo inclusive uma classificação da OMS para classificar o neoplasma com base na quantidade de mitoses. Por outro lado, Bolon et al. (1990) demonstraram em seus estudos que muitos melanomas caninos não apresentaram comportamento biológico relacionado ao padrão histológico do tumor (Smith et al., 2002).

Figura 5. TNM – Esquema de estadiamento de melanoma oral em cão de acordo com a OMS

Organização Mundial de Saúde (OMS) TNM - Esquema de Estadiamento para Cães com Melanoma Oral.	
T1	Tumor ≤ 2cm de diâmetro;
T2	Tumor 2 - 4cm de diâmetro;
T3	Tumor > 4cm de diâmetro.
-N: Linfonodos Regionais	
N0	Sem evidências do envolvimento de linfonodos regionais;
N1	Evidência histológica/citológica do envolvimento de linfonodo regional;
N2	Linfonodos fixos.
-M: Metástases distantes	
M0:	Sem evidência de metástases distantes;
M1	Evidências de metástases distante.
Estágio I: T1N0M0	Estágio III: T2N1M0 ou T3N0M)
Estágio II: T2N0M0	Estágio IV: Qualquer T e N, M1

Fonte:(Adaptado: BERGMAN et al., 2013)

Com relação ao grau de pigmentação, a coloração dos melanomas varia juntamente com seu grau de diferenciação. Os tumores bem diferenciados geralmente são cinzas, marrons ou pretos, enquanto os menos diferenciados se apresentam com coloração do cinza ao branco (SILVA, 2012). Segundo alguns estudos, essa variação na pigmentação é um indicativo de malignidade do tumor, a exemplo do que é apresentado por Teixeira et al. (2013), quando dizem que a proliferação celular e a metástase em melanomas orais melanocíticos e

amelanocíticos se dão de forma distintas, sendo o melanoma oral amelanocítico de crescimento mais rápido e com potencial maior de metástase.

3.3.4 Sinais Clínicos e Diagnóstico

Os sinais clínicos variam muito de acordo com a localização do melanoma, podendo o prurido ser uma manifestação clínica inicial (MANZAN et al., 2005). Quando presente em cavidade oral, por exemplo, o animal pode apresentar sialorréia, halitose, perda de peso, hiporexia, disfagia, dificuldade de apreensão do alimento e de mastigação (RIBAS et al., 2015).

Quando presente nos dígitos, o sinal mais comum é a presença visível da massa, além disso o animal pode apresentar claudicação, aumento de volume local, emagrecimento e ulceração da massa, assim como descrito por Brondino et al. (2014). A unha pode se encontrar fraturada ou fendida (SMITH et al., 2002).

Para realizar o diagnóstico do melanoma, deve-se levar em consideração as características macroscópicas e microscópicas do neoplasma, pois, segundo Goldschmidt e Hendrick (2008), o mesmo não pode ser diferenciado do melanocitoma apenas macroscopicamente. Para direcionar um diagnóstico definitivo, é necessário, junto ao exame clínico, o uso de exames complementares, sendo eles a citopatologia e a histopatologia (SULAIMON et al., 2002).

O exame citopatológico possibilita um diagnóstico rápido, sem grandes riscos para o animal e economicamente acessível (MAGALHÃES et al., 2001). A partir da mesma, pode-se diferenciar processo inflamatório, hiperplasia e neoplasias, podendo inclusive estabelecer o prognóstico do tumor e identificar locais de metástase (COWELL; TYLER, 1989). Apesar das vantagens da citologia, o diagnóstico do melanoma pode se tornar complexo, pois diversos neoplasmas não melanocíticos podem apresentar pigmentação melânica, além disso, os melanomas podem se apresentar com pouca ou nenhuma pigmentação, os melanomas amelanóticos (GRANDI; RONDELLI, 2016). Nestes casos, torna-se de fundamental importância a realização do exame histopatológico e imunohistoquímica, sendo este último recomendado em situações de melanoma amelanótico (KOENIG et al., 2001).

Segundo Sulaimon et al. (2002), a avaliação imunohistoquímica é essencial para o diagnóstico do melanoma. Os marcadores mais utilizados são a proteína S-100, o *melan-A* e a *vimentina* (SMITH et al., 2002).

A radiografia e ultrassonografia também podem ser utilizadas a fim de identificar metástases em região torácica e abdominal, além de possibilitar a identificação de massas orais ou nasais de difícil visualização. A ultrassonografia ainda auxilia na determinação do volume tumoral e na identificação de vasos adjacentes (SILVA, 2012). Ressonância magnética e tomografia também podem ser utilizados para prever a extensão do tumor e a possibilidade de envolvimento ósseo (BERGMAN et al., 2013).

A partir dos achados, deve-se realizar o diagnóstico diferencial para sarcomas, linfomas, carcinomas e tumores osteogênicos (NISHIYA et al., 2016).

3.3.5 Aspectos Macroscópicos e Histológicos

Com variações de acordo com o local de acometimento, macroscopicamente, os melanomas geralmente se apresentam como nódulos, caracterizados como proliferações polipoides, placóides ou em cúpula (SCOTT et al. *apud* SILVA, 2012), pouco circunscritos e assimétricos, variando de 0,5 a 10 cm de diâmetro e com ulcerações frequentes (GRANDI; RONDELLI, 2016). Sua coloração se apresenta de forma variada, a depender do grau de diferenciação celular. Melanomas bem diferenciados geralmente são escuros, de coloração cinza, marrom ou preta. Por outro lado, os pouco diferenciados, variam de cinza a branco (TEIXEIRA et al., 2013).

Com relação às características microscópicas, o achado mais marcante é a proliferação desregulada de melanócitos. De acordo com a OMS, três ou mais figuras mitóticas por 10 campos de alta-potência já é indicativo de malignidade (SMITH et al., 2002). A morfologia das células é uma característica de fundamental importância para diferenciação. As mesmas variam seu formato de redondas a poligonais com núcleo central redondos ou ovais. A quantidade de grânulos de melanina mostra-se variada (HEAD et al., 2008). Segundo Gillard et al. (2013), 72% dos melanomas estudados apresentaram como características a alta densidade celular, composto por células redondas a fusiformes, com 1 nucléolo central a vários pequenos nucléolos e quantidade variável de grânulos de melanina no citoplasma.

De acordo com Head et al. (2008), o melanoma canino pode apresentar três tipos celulares distintos: o tipo epitelial, que consiste em células compactas redondas a poliédricas, com citoplasma eosinofílico abundante, pigmentado, com um

nucléolo central grande ou vários proeminentes; o tipo fusiforme, com pigmentação moderada, núcleo ovóide ou alongado e pequenos nucléolos; e o tipo misto, composto por células do tipo epitelial e fusiformes. Smith et al. (2002) ainda acrescentam algumas variações celulares, que são os tipos dendríticos, de células balonosas, ganglionares e gigantes multinucleadas.

Anisocitose e anisocariose são marcantes. Além disso, características citológicas que indicam malignidade são a hipercromasia, agregação anormal de cromatina, células dispostas individualmente ou em ninhos, na camada mais externa da epiderme (GRANDI; RONDELLI, 2016). De forma geral, os núcleos, comumente gigantes, se apresentam de centralmente para excentricamente, com formato redondo ou oval, podendo se apresentar solitários, binucleados ou multinucleados, sendo esses dois últimos menos frequentes. O achado confirmatório é a invasão vascular e/ou linfática (SMITH et al., 2002).

Com relação à localização, os neoplasmas localizados na epiderme e derme são classificados como compostos, os localizados na interface dermoepidérmica são classificados como juncionais, e tem-se os que se localizam somente na derme (GRANDI; RONDELLI, 2016).

3.3.6 Tratamento e Prognóstico

O tratamento cirúrgico continua sendo o tratamento mais efetivo para o melanoma em cães. Entretanto, para melhor resultado do mesmo, é necessário o diagnóstico precoce do neoplasma. Quando o melanoma tem grande potencial metastático, pode-se associar outras terapias (NISHIYA et al., 2006).

Os tumores pequenos (menores que 2 cm), móveis, bem delimitados e com crescimento mais lento tendem a ser mais simples de realização da excisão cirúrgica. Por outro lado, os tumores grandes, ulcerados, mal delimitados e de crescimento rápido tendem a ser mais dificultosos para excisão. Os linfonodos adjacentes reativos ou com suspeita de metástase devem ser removidos juntamente com o neoplasma (BERGMAN et al., 2013).

Com relação à margem cirúrgica, devido ao potencial invasivo do melanoma, opta-se por margens amplas, entre 2 a 3 cm (TUOHY et al., 2014). Quando a lesão é adjacente ao osso, a exemplo do melanoma em dígitos, torna-se necessário a

remoção de margens do mesmo, a fim de evitar recidiva local por conta de resíduos microscópicos (BERGMAN et al., 2013).

O procedimento cirúrgico deve ser previamente elaborado, pois a primeira cirurgia é o melhor momento para alcançar margens livres de tumor (BERGMAN et al., 2013). Nos casos onde não é possível a realização da excisão de forma ampla ou que a remoção das margens seja incompleta, pode-se associar a cirurgia a outras terapias (GRANDI; RONDELLI, 2016).

Diante da impossibilidade da realização da cirurgia, a criocirurgia torna-se uma opção terapêutica. Ela consiste na eliminação de células tumorais, com pouco dano ao tecido adjacente, através do congelamento do tumor (SILVA et al., 2006). A radioterapia é outra opção terapêutica primária ou complementar à cirurgia, que visa o controle do crescimento tumoral, apesar de gerar alguns efeitos colaterais, como eritema, descamação e epilação (CUNHA et al., 2013).

Apesar de uso controverso, por nem sempre demonstrarem resultados satisfatórios, os quimioterápicos são tidos como uma terapia para evitar metástases. Dentre os quimioterápicos, tem-se a cisplatina, com protocolo de 50 a 70mg/m² IV, a cada 21 dias, em 4 a 6 sessões, ou a carboplatina, com protocolo de 250 a 300mg/m² IV, a cada 21 dias, em 4 a 6 sessões (GRANDI; RONDELLI, 2016).

Atualmente tem-se desenvolvido muitos trabalhos voltados para a imunoterapia, o desenvolvimento de vacinas visando modular a progressão e metástases do melanoma (BERGMEN et al., 2003; MANELY et al., 2011).

Para avaliar o prognóstico do melanoma, diversos fatores são analisados, como a localização, a presença de metástase, linfonodos acometidos, tamanho do tumor, ulceração, índice mitótico, recidiva, entre outros fatores (GRANDI; RONDELLI, 2016). Mas, devido às altas taxas de recidiva, o potencial invasivo e metastático, o prognóstico do melanoma geralmente é desfavorável (CAMARGO et al., 2008; RIBAS et al., 2015; GRANDI; RONDELLI, 2016).

4 RELATO DE CASO

Realizou-se no Hospital Universitário de Medicina Veterinária da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (HUMV/UFRB), localizado em Cruz das Almas - Bahia, o atendimento de um cão macho, com 10 anos de idade, sem raça definida, de pelagem marrom, pesando 31kg.

Na anamnese, a tutora relatou como queixa principal a presença de dois nódulos, sendo um em cada membro torácico. Relatou-se que um dos nódulos foi observado há aproximadamente 3 anos, enquanto o outro tem o histórico de 6 meses. Não foi relatado claudicação, atrofia muscular ou qualquer alteração musculoesquelética. O tutor relatou que o animal tem livre acesso à rua, se alimenta de ração.

Ao exame físico geral, o animal apresentou estado nutricional bom, mucosas róseas, hidratado, linfonodos não reativos.

Ao exame físico específico, observou-se a presença de um nódulo, de aproximadamente 2,5 x 3,0 x 2,5 cm, no quarto dígito do membro torácico esquerdo, e outro nódulo, de aproximadamente 3,5 x 3,0 x 2,5 cm, no segundo dígito do membro torácico direito. Ambos os nódulos de coloração enegrecida, ulcerados, de consistência macia, pedunculados e sem cobertura de pelo.

Diante da anamnese e achados clínicos, suspeitou-se de melanoma. Com base nisso, indicou-se amputação de ambos os dígitos acometidos.

Devido à relutância da tutora em relação aos riscos inerentes ao procedimento cirúrgico e anestésico, decorreu-se cerca de seis meses entre o primeiro atendimento e a realização da cirurgia. No dia da cirurgia, como medicações pré-anestésicas, utilizou-se acepromazina, por via intramuscular, na dose de 0,05mg/kg, e morfina, por via intramuscular, na dose de 0,5mg/kg. Para indução anestésica, administrou-se cetamina (2mg/kg), IV, e midazolam (0,5mg/kg), IV. Além disso, para manutenção da anestesia geral, utilizou-se isoflurano. Em seguida realizada a amputação dos dígitos acometidos. Utilizou-se a técnica de amputação de dígitos descrita por Fossum (2014). Depilou-se e preparou-se assepticamente as patas para realização da cirurgia. Após o preparo, realizou-se uma incisão circular transversalmente na articulação interfalângica. Fez-se a secção transversal do tendão flexor e extensor, dos ligamentos e da cápsula articular. Com

relação às artérias e veias, fez-se a hemostasia com fio absorvível 3-0. Com a lâmina de bisturi, realizou-se a desarticulação da falange, juntamente com os ossos sesamóides. Sobre a superfície óssea remanescente, suturou-se tecido subcutâneo com pontos separados e com fio absorvível 3-0. Por fim justapôs-se a pele com pontos de aproximação, com náilon 3-0. O mesmo processo foi realizado no outro dígito afetado, finalizando com a realização de curativo em ambos os membros. O período transoperatório ocorreu sem intercorrências. Os dígitos amputados foram então encaminhados para exame histopatológico afim de caracterização do nódulo.

Figura 6. Membros torácicos direito e esquerdo após procedimento cirúrgico de amputação dos dígitos acometidos pelo melanoma.



No membro torácico esquerdo, observa-se a ausência do 4º dígito pós amputação e no membro torácico direito, a ausência do 2º dígito. Fonte:(HUMV – UFRB)

Os nódulos foram submetidos a exame histopatológico, e corados com Hematoxilina-Eosina. Macroscopicamente observou-se que o nódulo do dígito do membro torácico direito apresentava 2,5 x 3,0 x 2,5cm de extensão, superfície recoberta por pele, parcialmente sem pelo, superfície lisa com uma área focalmente extensa de ulceração (ventral). Ao corte, firme, coloração enegrecida e homogênea. Base levemente pedunculada. O nódulo do dígito do membro torácico esquerdo apresentava 3,5 x 3,0 x 2,5cm de extensão, superfície recoberta por pele, parcialmente sem pelo, lisa e com uma área de ulceração (1cm/medial). Ao corte, semelhante à descrição para o outro nódulo.

Figura 7 - Apresentação macroscópica dos nódulos após amputação dos dígitos.



Observa-se o tamanho e aspecto enegrecido do nódulo, com pouca presença de pelo. Fonte:(HUMV – UFRB)

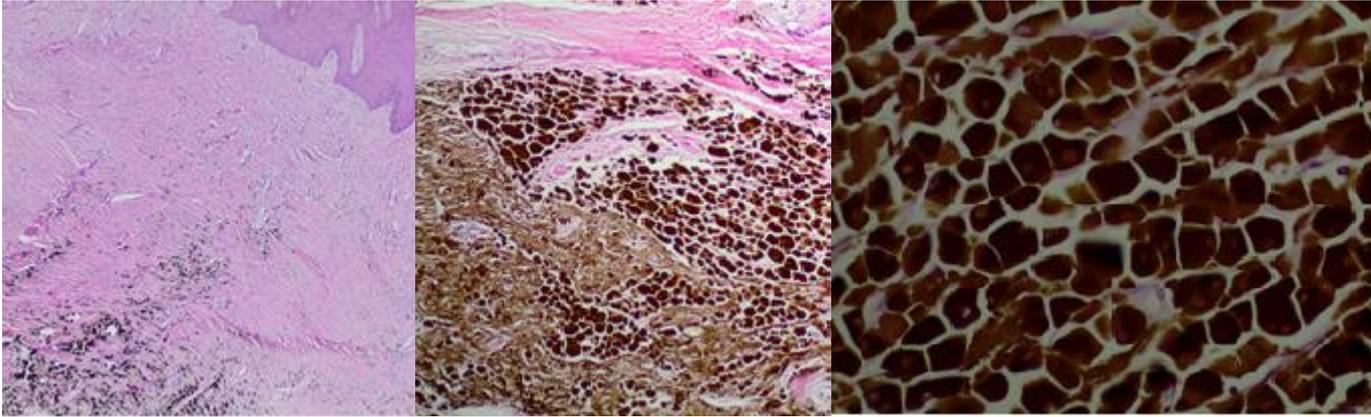
Figura 8 - Apresentação macroscópica dos nódulos ao corte.



Observa-se aspecto enegrecido internamente no nódulo. Fonte:(HUMV – UFRB)

Histologicamente, observou-se proliferação de células com formato cuboidais e fusiformes, organizadas em lobos ou feixes e separadas por moderada quantidade de tecido fibroso, crescendo de forma compressiva, estendendo-se pela pele. Foram descritas áreas com característica infiltrativa e pigmento marrom-acastanhado, agranular em 90 - 95% do núcleo celular, este compatível com melanina. Pleomorfismo de moderado a acentuado. Ocasionalmente encontrou-se na luz dos vasos linfáticos células neoplasticamente transformadas, individualizadas ou em pequenos grupos.

Figura 9. Cortes dos nódulos.



Observa-se o potencial invasivo dos melanócitos, se projetando para a derme e hipoderme (Imagem à esquerda); a organização das células, ora organizadas em ninhos, ora individualizadas (Imagem central); e a morfologia e pigmentação dos melanócitos, com núcleos de difícil visualização, devido ao alto grau de pigmentação (Imagem à direita). Fonte:(HUMV - UFRB).

Com base nos achados histopatológicos, confirmou-se o diagnóstico de melanoma. Após a cirurgia, o tutor não retornou ao hospital com o animal. Entretanto, ao entrar em contato com o mesmo, foi relatado que o animal veio a óbito aproximadamente um ano após o procedimento cirúrgico, todavia, não teve recidiva do nódulo.

5 DISCUSSÃO

O paciente discutido, um cão, de 10 anos de idade, se enquadra em boa parte dos aspectos presentes na literatura. Primeiramente, trata-se de uma das espécies mais acometidas pelo melanoma, a espécie canina. De acordo com Gillard et al. (2013), representa cerca de 70% de todos os tumores melanocíticos da espécie. Além disso, como afirma Grandi e Rondelli (2016), por conta do índice registrado, diversas raças são tidas como predisponentes, além dos cães SRD, condizente com o caso do animal apresentado. Uma outra característica que se assemelha ao que é discutido na literatura é com relação à faixa etária do paciente. De acordo com estudos, trata-se de uma neoplasia de maior ocorrência em cães adultos a idosos, na faixa de 8 a 12 anos de idade (MAZZOCCHIN, 2013), assim como no relato de caso, onde o paciente apresentava 10 anos de idade.

Com relação ao local do desenvolvimento do tumor, o mesmo se apresentou em região de dígito de ambos os membros torácicos do paciente. Este é um fator muito discutido na literatura, que apresenta a região de dígito como um local de alta

frequência de aparecimento de melanomas primários, juntamente com a cavidade oral e pele. O melanoma é caracterizado como a segunda neoplasia mais comum da região de dígitos, ficam atrás somente do tumor de células escamosas (MANLEY et al., 2011).

Apesar de ainda indefinida, a etiologia do melanoma se relaciona com alguns agentes e, dentre diversos agentes carcinogênicos, acredita-se que a radiação UV, assim como na formação do melanoma em humanos, seja um dos principais fatores responsáveis pelo desenvolvimento do neoplasma em pequenos animais, além de traumas, radiação X, entre outros (HARGIS; GINN, 2013). O canino do relato apresentado, trata-se de um animal que reside em Cruz das Almas, um local com alta incidência solar. Além disso, trata-se de um cão que, segundo a tutora, tem livre acesso à rua, podendo receber radiação por um longo período, de forma direta, e estando exposto a sofre pequenos traumas sucessivos nos dígitos, predispondo o desenvolvimento do melanoma.

Os sinais clínicos da neoplasia no dígito podem incluir claudicação, prurido (MANZAN et al., 2005), fratura da unha (SMITH et al., 2002), aumento de volume local, emagrecimento e ulceração da massa (Brondino et al., 2014), entretanto, o animal do relato não manifestou nenhum sinal clínico além da presença do nódulo visível ulcerado e enegrecido. Todavia as características macroscópicas do tumor foram semelhantes ao que é visto em boa parte da literatura. Foram nódulos com dimensões entre 0,5 e 10 cm de diâmetro, ulcerados, assim como descritos nos trabalhos de Grandi e RONDELLI (2016), pedunculados e enegrecidos, estando este último associado à boa diferenciação do tumor, como dito por Teixeira et al. (2013), o que foi confirmado posteriormente no exame histopatológico.

Apesar de não ter sido observado linfonodos reativos no paciente, exames complementares poderiam ter sido realizados, como radiografia e ultrassonografia a fim de pesquisar metástases, assim como afirmam Silva (2012) e Bergman et al. (2013), já que trata-se de um melanoma em dígito, que, de acordo com a literatura, possui um alto potencial de malignidade, invasivo e metastático, além de que o diagnóstico foi tardio, sugerindo-se um prognóstico desfavorável (SPANGLER; KASS, 2006; GRANDI; RONDELLI, 2016). Mas a tutora se recusou a realizar os exames devido à distância em que residia e devido aos gastos.

De acordo com Nishiya et al. (2006), o tratamento de escolha para o melanoma, independentemente da localização, é o tratamento cirúrgico, visto que os

demais tratamentos têm se mostrado menos efetivos. Assim como preconizado pela literatura, optou-se pelo tratamento cirúrgico no paciente, ao fazer uso da técnica de amputação de dígito, técnica descrita por Fossum (2014). Entretanto, pelo prognóstico desfavorável, seria importante associar o tratamento cirúrgico a outro procedimento terapêutico, como a quimioterapia, por exemplo, assim como foi proposto por Grandi e Rondelli (2016).

Para confirmar a suspeita clínica, realizou-se o diagnóstico histopatológico, pois apenas o exame macroscópico não é suficiente para confirmar o melanoma (SULAIMON et al., 2002). O mesmo foi de fundamental importância para conclusão da suspeita, pois, a partir da técnica de coloração Hematoxilina-Eosina, observou-se melanócitos com padrão neoplásico maligno, ou seja, crescendo de forma desordenada e sem função.

Os melanócitos, que deveriam estar presentes na camada basal da epiderme (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013), se encontravam proliferando de forma infiltrativa para interior da derme e até mesmo ultrapassando a mesma, local esse onde o melanócitos não tem função. Nas camadas mais superficiais, onde os melanócitos deveriam estar enfileirados, linearmente, se encontravam poucas células, o que é esperado por se tratar de um animal de pele clara (KASHYAP, 2013). Essas células se apresentavam de formas distintas, em alguns locais enfileiradas, em outros formando ninhos de célula, grandes agregados, mas sempre entremeados por tecido de sustentação e vascular, pois as células neoplásicas estimulam a fibroplasia e a neovascularização, formando a massa característica da neoplasia (HARGIS; GINN, 2009).

Os melanócitos, em sua grande maioria, apresentavam grande quantidade de grânulos de melanina em seu interior, inclusive, sobrepondo o núcleo em muitas células, caracterizando um melanoma melanocítico bem diferenciado. Os núcleos passíveis de visualização, eram predominantemente arredondados, dispostos centralmente ou periféricamente. O formato e tamanho celular encontrados foram muito variados, tendo desde células redondas gigantes, a células triangulares pequenas. Essa morfologia distinta das células pode predizer a malignidade do tumor. Os achados histológicos, tanto macroscópicos quanto microscópicos foram muito semelhantes ao que é apresentado na literatura (SMITH et al., 2002; HEAD et al., 2008; GRANDI; RONDELLI, 2016).

Devido ao prognóstico ruim por conta da localização da neoplasia, da invasão tecidual visualizada na histopatologia e diagnóstico tardio, seria necessário acompanhamento rotineiro do animal associado a exames complementares, afim de observar se houve metástase. Todavia, o animal teve sobrevida de 1 ano após o procedimento cirúrgico, contrário ao que é visto na literatura (CAMARGO *et al.*, 2008; RIBAS *et al.*, 2015; GRANDI; RONDELLI, 2016).

6 CONCLUSÃO

De acordo com a literatura consultada e a partir do acompanhamento do caso clínico apresentado, pode-se concluir que o melanoma é um tumor maligno cutâneo com alto potencial infiltrativo e metastático e, portanto, devem ser diagnosticados e tratados precocemente.

A escolha da amputação dos dígitos do cão do presente estudo, forneceu resultado satisfatório, pois removeu toda a massa neoplásica com boa margem, garantido boa qualidade de vida e sobrevida de 1 ano para o animal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AFFOLTER, V. K.; MOORE, P. F. Histologic Features of Normal Canine and Feline Skin. **Clinics in Dermatology**. v. 12, p. 491-497, 1994.

BACHA, W. J., Jr.; WOOD, L. M.; BACHA, L. M. **Color Atlas of Veterinary Histology**. Lea & Febiger, 1990.

BERGMAN, P. J. et al. Long-Term Survival of Dogs with Advanced Malignant Melanoma after DNA Vaccination with Xenogeneic Human Tyrosinase: A Phase I Trial. **Clinical Cancer Research**, v.9, p.1284–1290, Abril, 2003.

BOLON, B.; MAYS, M. B. C.; HALL, B. J. Characteristics of Canine Melanomas and Comparison of Histology and DNA Ploidy to Their Biologic Behavior. **Veterinary Pathology**, v.27, p.96-102, 1990.

BOSTOCK, D. E. Prognosis after Surgical Excision of Canine Melanomas. **Veterinary Pathology**, v.16, p.32-40, 1979.

BRONDINO, J.; MESQUITA, L. dos R.; FARIA, L.G. de; VIEIRA, G.C.; COUTINHO, P. de S.; Melanoma Amelanótico Complexo em Cão: Relato de Caso. XXIII **Congresso de pós-graduação da UFLA**. Lavras, 2014.

CAMARGO, L. P. de; CONCEIÇÃO, L. G.; COSTA, P. R. dos S. Neoplasias melanocíticas cutâneas em cães: estudo retrospectivo de 68 casos (1996-2004). **Brazilian Journal Of Veterinary Research And Animal Science**. v.45, n.2, p.138-152, São Paulo, 2008.

CESTARI, S. da C. P. **Dermatologia Pediátrica: Diagnóstico e Tratamento**. 1. ed: Editora dos Editores, 2018, p. 9-16.

CHUDNOVSKY, Y.; KHAVARI, P. A.; ADAMS, A. E. Melanoma genetics and the development of rational therapeutics. **The Journal of Clinical Investigation**. v.115, n.4, p.813-824, abril, 2005.

COWELL, R. L.; TYLER, R. D. Cytology of Cutaneous Lesions. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.19, n.4, Julho, 1989.

CUNHA, S. C. S. dos, et al. A utilização da radioterapia como terapia adjuvante no tratamento do melanoma oral em um cão. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.41(Suppl. 1), n.6, 2013.

DUCRET, J. et al. bcl-2 Expression in Primary Malignancies of the Skin. **Arch Dermatol**, v.131, Agosto, 1995.

DUNCAN, J. R.; PRASSE, K. W. Cytology of Canine Cutaneous Round Cell Tumors. **Veterinary Pathology**. v.16, p.673-679, 1979.

ERICKSON, C.A., From the Crest to the Periphery: Control of Pigment Cell Migration and Lineage Segregation. **Section of Molecular and Cell Biology**, University of California-Davis, Davis, California, 1993.

FOSSUM, T. W. **Cirurgia De Pequenos Animais**. 4.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

GARMA-AVINA, A.; VALLI, V. E.; LUMSDEN, J. H. Cutaneous Melanomas in Domestic Animals. **Journal of Cutaneous Pathology**, v.8, p.3-24., 1981.

GILLARD, M. et al. Naturally occurring melanomas in dogs as models for non-UV pathways of human melanomas. **Pigment Cell & Melanoma Research**. v.27, n.1, p.90-102, 2013.

GINESTE, D. L.; Melanomas Orais em Cães: Relato de Caso. 2016. 33 f. **Monografia (Pós-Graduação em Clínica Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais) - Centro Universitário CESMAC**, Curitiba, 2016.

GOLOMBIESKI, N.; LUBATSCHUSKI, S.; ANDRADE, A. C.; LUEBKE, G.; FILHO, M. M. M.; Melanoma em Prega Inguinal de cão - Relato de Caso. **Revista Eletrônica Biociências, Biotecnologia e Saúde**, Curitiba nº 18, maio - agosto, 2017.

GRANDI, F.; RONDELLI, M. C. H. Neoplasias Cutâneas. In: DALECK, C. R.; NARDI, A. B. de. **Oncologia em Cães e Gatos**. 2 ed. São Paulo: Roca, 339-36, 2016.

GRAY - SCHOPFER, V.; WELLBROCK, C.; MARAIS, R. Melanoma biology and new targeted therapy. **Nature**, v.445, Fevereiro, 2007.

HAHN K. A.; DENICOLAT, D. B.; RICHARDSON, R. C.; HAHN, E. A. Canine oral malignant melanoma: Prognostic utility of an alternative staging system. **Departments of Veterinary Clinical Sciences and Pathobiologyt**, School of Veterinary Medicine, Purdue University, West Lafayette, Indiana, 47907-1248, EUA

HARGIS, A. M.; GINN, P. E. O Tegumento. In: McGAVIN, M. D.; ZACHARY, J. F. (Ed) **Bases da Patologia em Veterinária**. Brasil: ELSEVIER, 2009.

HEAD, K. W.; ELSE, R. W.; DUBIELZIG, R. R. Tumors of the Alimentary Tract. In: MEUTEN, J. D. **Tumors in domestic animals**, 4.ed, Iowa State Press, p.401-481, 2002.

HENRY, C. J. et al. Canine Digital Tumors: A Veterinary Cooperative Oncology Group Retrospective Study of 64 Dogs. **J Vet Intern Med**, v.19, p.720–724, 2005.

INOUE, K. et al. Establishment and Characterization of Four Canine Melanoma Cell Lines. **Journal of Veterinary Medical Science**. v.66, n.11, p.1437-1440, Junho, 2004

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica: texto e atlas**. 12.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

KÖNIG, H. E.; LIEBICH, H. G. **Anatomia dos Animais Domésticos: Texto e Atlas Colorido**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

KASHYAP, D. K. Cutaneous and subcutaneous tissue neoplasms in canines: Occurrence and histopathological studies. **African Journal of Agricultural Research**. v. 8, n. 49, p. 6569-6574, dezembro, 2013.

LI, W. et al. The role of cell cycle regulatory proteins in the pathogenesis of melanoma. **Pathology**, v.38, n.4, p.287–301, Agosto, 2006.

LIMA, S. R. et al. Neoplasmas cutâneos em cães: 656 casos (2007-2014) em Cuiabá, MT. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. Rio de Janeiro, v. 38, n. 7, p. 1405-1411, julho, 2018.

Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/pvb/v38n7/1678-5150-pvb-38-07-1405.pdf>>
Acessado: 01/06/2019

LUCAS, R. Semiologia da Pele. In: FEITOSA, F. L. F. **Semiologia Veterinária: A arte do Diagnóstico**. São Paulo: Roca, 2004. 641 – 676p.

MACÊDO, I. L. de; SOUTO, E. P. F.; Melanoma Digital em Um Cão. **Revista Ciência Animal**, 27 (2): 69-71, Edição Especial (SIMPAVET), Campina Grande, 2017.

MAGALHÃES, A. M. et al. Estudo comparativo entre citopatologia e histopatologia no diagnóstico de neoplasias caninas. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.21, n.1, p.23-32, janeiro/março, 2001.

MANLEY, C.A. et al. Xenogeneic Murine Tyrosinase DNA Vaccine for Malignant Melanoma of the Digit of Dogs. **J Vet Intern Med**. v. 25, p. 94–99, 2011.

MANZAN, R.M.; JUNIOR, A. R. S.; PERINELLI, S. C.; BERTONCELLI, M. de F.; ZICA, V. P.; Considerações Sobre Melanoma Maligno em Cães: Uma Abordagem Histológica. **Bol. Med. Vet.** – UNIPINHAL – Espírito Santo do Pinhal - SP, v. 01, n. 01, jan./dez. 2005.

MAZZOCCHIN, R. **Neoplasias Cutâneas em Cães**. 2013. 64f. Monografia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.

MILLER, P. E.; DUBIELZIG, R. R.; Ocular Tumors, In: **Withrow, S.A.; VAIL, D.M. Small animal clinical oncology**. 5.ed. St. Louis: Saunders, 2013. Capítulo 31. p. 597 – 607.

MODIANO, J. F.; RITT, M. G.; WOJCIESZYN, J. The Molecular Basis of Canine Melanoma: Pathogenesis and Trends in Diagnosis and Therapy. **J. Vet. Intern. Med.** v.13, p.163-174, 1999.

MOLNÁR, E. L. et al. Review article: Autocrine and paracrine regulation by cytokines and growth factors in melanoma. **Academic Press**, v.12, n.6, p.547–554, June, 2000.

MORRIS, J.; DOBSON, J. **Oncologia em Pequenos Animais**. 1.ed. São Paulo: Roca, 2007.

MUKARATIRWA, S., CHIPUNZA, J., CHITANGA, S., CHIMONYO, M., BHEBHE, E.; Canine cutaneous neoplasms: prevalence and influence of age, sex, and site on the presence and potential malignancy of cutaneous neoplasms in dogs from Zimbabwe. **Journal of the South African Veterinary Association**, 76(2): 59–62 (En.). Paraclinical Veterinary Studies, Faculty of Veterinary Science, University of Zimbabwe, Mount Pleasant, Harare, Zimbabwe, 2005.

MURAKAMI, A. Analysis of KIT expression and KIT exon 11 mutations in canine oral malignant melanomas. **Blackwell Publishing Ltd**, Veterinary and Comparative Oncology, v.9, n.3, 219–224, 2011.

MYERS, R. K.; MCGAVIN, M. D.; ZACHARY, J. F.; Adaptações, Lesões e Morte Celular. Adaptações, Lesões e Morte Celular. In: MCGAVIN, M. D.; ZACHARY, J. F. (Ed) **Bases da Patologia em Veterinária**. Brasil: ELSEVIER, 2009.

NESTLE, F. O.; et al Skin immune sentinels in health and disease. **Nature Reviews Immunology**. v.9, p. 679-691, outubro, 2009.

NISHIYA, A. T. et al. Comparative Aspects of Canine Melanoma. **Veterinary Sciences**, v.3, n.7, 2016.

PINHO, R. et al. **Dermatologia Veterinária em Animais de Companhia: (I) A pele e seus aspetos relevantes na prática clínica**. Veterinaria.com.pt. v. 5, nº1-2: e2, 2013.

Disponível em: <http://veterinaria.com.pt/media//DIR_27001/VCP5-1-2-e2.pdf>
Acessado: 24/04/2019.

RABEH, S. A. N.; GONLÇAVES, M. B. B.; Avaliação de Feridas Crônicas na Assistência de Enfermagem. **Disciplinas da USP**, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2014.

RIBAS, C. R. et al. Aspectos clínicos e fatores prognósticos do melanoma oral de quatro cães. **Ciência Animal**. v.25, n.2, p.07-12, 2015.

Disponível em:
<http://www.uece.br/cienciaanimal/dmdocuments/artigo02_2015_2.pdf>
Acessado: 01/05/2019

RITT, M. G.; WOJCIESZYN, J.; MODIANO, J. F. Functional Loss of p21/Waf-1 in a Case of Benign Canine Multicentric Melanoma. **Veterinary Pathology**, v.35, p.94-101, 1998.

RIVIERI, N. A. M.; Integument. In: EURELL, J. A.; FRAPPIER, B. L.; Dellmann's Textbook of Veterinary Histology. 6^a ed., Blackwell Publishing Ltd, Australia, 2006.

RIVITTI, E. A. **Manual de Dermatologia Clínica de Sampaio e Rivitti**. 3. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2014.

RODRIGUES, et al. Melanoma em cão com múltiplas metástases: Relato de caso. **Enciclopédia Biosfera, Centro Científico Conhecer**, Goiânia, v.14, n.25; p. 904-910, 2017.

ROELS, S. et al. Proliferation, DNA Ploidy, p53 Overexpression and Nuclear DNA Fragmentation in Six Equine Melanocytic Tumours. **J. Vet. Med.** A.47, p.439–448, 2000.

ROLIM, V. M.; Melanoma Amelanótico em Cães: Estudo Retrospectivo de 35 casos (2004-2010) e Caracterização Imuno-Histoquímica.2011. 27f.Monografia (Graduação em Medicina Veterinária) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.

SILVA, A. P. da; SILVA, E. dos A. da; BLAZQUEZ, F. J. H. Processo de queratinização no desenvolvimento do sistema tegumentar em mamíferos: Revisão. **Revista Saúde e Pesquisa**, v.1, n.2, p. 201-207, maio/ago, 2008.

SILVA, A. L. D. A. da; Melanoma Intra-ocular com Disseminação Meníngea, Pulmonar, Renal e Cardíaca em Cão. 28f. 2012. **Monografia** (Especialista em Residência Médico-Veterinária) - Escola de Veterinária da UFMG. 2012.

Silva M.S.B., Menezes L.B., Sales T.P., Lima F.G. & Paulo, N.M. 2006. Tratamento de melanoma oral em um cão com criocirurgia. **Acta Scientiae Veterinariae**. 34: 211-213.

SMITH, S. H.; GOLDSCHMIDT, M. H.; MCMANUS, P. M. Review Article: A Comparative Review of Melanocytic Neoplasms. **Veterinary Pathology**, Philadelphia, v.39, p.651–678, 2002.

SOUZA, T. M. et al. Estudo retrospectivo de 761 tumores cutâneos em cães. **Ciência Rural**, v. 36, n.2, p.555-560, mar/abr, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/cr/v36n2/a30v36n2.pdf>> Acessado: 01/06/2019

SOUZA, T. M. et al. Aspectos histológicos da pele de cães e gatos como ferramenta para dermatopatologia. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. Rio de Janeiro, v.29, n.2, p. 177-190, fevereiro, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/pvb/v29n2/a17v29n2.pdf>>
Acessado: 01/05/2019

SPANGLER, W. L.; KASS, P. H. The Histologic and Epidemiologic Bases for Prognostic Considerations in Canine Melanocytic Neoplasia. **Veterinary Pathology**, v.43, p.136–149, 2006.

SULAIMON, S. S.; KITCHELL, B. E.; EHRHART, E. J. Immunohistochemical Detection of Melanoma-specific Antigens in Spontaneous Canine Melanoma. **Journal of Comparative Pathology**, v.127, p.162-168, 2002.

MONTANARI, T.; Sistema Tegumentar. In: MONTANARI, T.; Histologia: Texto, atlas e roteiro de aulas práticas. 3.ed. Porto Alegre: Ed. da autora, 2016. 229 p. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/livrodehisto>. ISBN: 978-85-915646-3-7

TEIXEIRA, T. F. et al. Cell proliferation and expression of connexins differ in melanotic and amelanotic canine oral melanomas. **Veterinary Research Communications**, v.38, p.29–38, 2014.

TOLEDO, D. C.; Fatores Genéticos e Moleculares Relacionados ao Melanoma (Revisão da Literatura); 35f. 2012. Seminário (Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal) - Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás. 2012.

TROSKO, J. E. Commentary: Is the Concept of “Tumor Promotion” a Useful Paradigm? **Molecular Carcinogenesis**, v.30, p.131-137, 2001.

WOBESER, B. K. et al. Diagnoses and Clinical Outcomes Associated with Surgically Amputated Canine Digits Submitted to Multiple Veterinary Diagnostic Laboratories. **Veterinary Pathology**, v.44, p.355–361, 2007.