

## MELANOMA EM CÃO COM AUSÊNCIA DE IDENTIFICAÇÃO DE FOCO PRIMÁRIO: RELATO DE CASO E BREVE REVISÃO

Thaís Evangelista Nascimento <sup>1</sup>, Maria Raquel Silva <sup>2</sup>, Cintia Meyer Pompermayer<sup>3</sup>, Tania de França Padilha Thomaz<sup>4</sup>, Maria Bernardete Oliveira Trajano da Silva<sup>5</sup>, Jovita Luiza dos Reis Lima<sup>6</sup>, Eliza Cristina de Camargo Zigrossi<sup>7</sup>, Carlos Henrique Lopes Beta<sup>8</sup>, Lígia Rayssa Figueirêdo de Paiva Rodrigues<sup>9</sup>, Rayanne Isidio Pereira de Santana<sup>10</sup>, Nathana Jessica Ferreira de Oliveira<sup>11</sup>, Silvio Pires Gomes<sup>12</sup> (ORIENTADOR)

### RELATO DE CASO

#### RESUMO

Neoplasias são comuns em humanos e animais de pequeno porte, com cães, especialmente os idosos, sendo mais afetados que gatos. Com a crescente longevidade dos animais de estimação, a demanda por oncologistas veterinários aumenta. Este estudo revisa brevemente a etiologia, patogênese, diagnóstico e tratamento do melanoma, e descreve um caso de melanoma pulmonar sem foco primário identificável em um cão da raça Fila Brasileiro de 11 anos, atendido no hospital veterinário da Universidade Federal da Paraíba. O histórico médico indicava apatia, perda de apetite e baixo peso corporal por 30 dias. São neoplasias malignas originárias dos melanócitos, frequentemente encontrados na derme canina, porém o pulmão é comumente afetado por metástases de diversos tumores. A manifestação primária de melanoma pulmonar sem lesão primária é rara em cães. O estudo visa elucidar caso de melanoma pulmonar sem fonte primária discernível em um cão. O paciente foi submetido a exames de radiografia torácica, ultrassonografia abdominal e toracotomia, revelando uma formação enegrecida e irregular no pulmão e mediastino. Dado o prognóstico desfavorável, optou-se pela eutanásia, seguida de necropsia e histopatologia. Os achados macroscópicos mostraram massa sólida enegrecida com nódulos multifocais na superfície pleural pulmonar, estendendo-se ao mediastino. Amostras de órgãos foram analisadas com coloração em hematoxilina e eosina. Os resultados revelaram uma massa expansiva e infiltrativa, composta por melanócitos pleomórficos, organizados em grupos, com depósitos de melanina intra e extracelulares, distribuídos difusamente no parênquima pulmonar. Não foram encontradas anormalidades nos demais tecidos. O diagnóstico foi confirmado com evidências clínicas e patológicas, corroborado pela histopatologia. De origem melanocítica, frequentemente manifestados na pele canina, com potencial de metástase para pulmão e linfonodos. A ocorrência de melanomas em cavidades sem



lesões dérmicas aparentes é rara em cães. Melanomas congênitos são descritos em indivíduos jovens e em órgãos como a laringe de fumantes crônicos humanos, mas o mecanismo em cães ainda carece de explicação definitiva. A relevância dos melanomas em cães e a ocorrência de casos sem uma fonte primária discernível exigem investigação aprofundada para elucidar fatores predisponentes e sua patogênese. Esta condição deve ser considerada nos diagnósticos diferenciais de neoplasias pulmonares primárias e metastáticas em cães.

**Palavras-chave:** diagnóstico; neoplasia; pequenos animais; terapias.

## **MELANOMA IN A DOG WITH NO IDENTIFICATION OF THE PRIMARY FOCUS: CASE REPORT AND BRIEF REVIEW**

### **ABSTRACT**

Neoplasms are common in humans and small animals, with dogs, especially the elderly, being more affected than cats. With the increasing longevity of pets, the demand for veterinary oncologists is growing. This study briefly reviews the etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of melanoma, and describes a case of pulmonary melanoma with no identifiable primary focus in an 11-year-old Fila Brasileiro dog seen at the veterinary hospital of the Federal University of Paraíba. The medical history indicated apathy, loss of appetite and low body weight for 30 days. Melanomas are malignant neoplasms originating from melanocytes, often found in the canine dermis, but the lung is commonly affected by metastases from various tumors. The primary manifestation of pulmonary melanoma without a primary lesion is rare in dogs. This study aims to elucidate a case of pulmonary melanoma with no discernible primary source in a dog. The patient underwent thoracic radiography, abdominal ultrasound and thoracotomy, revealing a blackish, irregular formation in the lung and mediastinum. Given the unfavorable prognosis, euthanasia was chosen, followed by necropsy and histopathology. Macroscopic findings showed a blackened solid mass with multifocal nodules on the pleural surface of the lung, extending into the mediastinum. Organ samples were analyzed with hematoxylin and eosin staining. The results revealed an expansive and infiltrative mass, composed of pleomorphic melanocytes, organized in groups, with intra- and extracellular melanin deposits, diffusely distributed in the lung parenchyma. No abnormalities were found in the other tissues. The diagnosis was confirmed by clinical and pathological evidence, corroborated by histopathology. Of melanocytic origin, frequently manifested in canine skin, with the potential to metastasize to the lungs and lymph nodes. The occurrence of melanomas in cavities without apparent dermal lesions is rare in dogs. Congenital melanomas have been described in young individuals and in organs such as the larynx of chronic human smokers, but the mechanism in dogs still lacks a definitive explanation. The relevance of melanomas in dogs and the occurrence of cases without a discernible primary source require in-depth investigation to elucidate predisposing factors and their pathogenesis. This condition should be considered in the differential diagnosis of primary and



**MELANOMA EM CÃO COM AUSÊNCIA DE IDENTIFICAÇÃO DE FOCO PRIMÁRIO: RELATO DE CASO E BREVE REVISÃO**

Nascimento *et. al.*

metastatic lung neoplasms in dogs.

**Keywords:** diagnosis; neoplasm; small animal; therapies.

**Instituição afiliada –**

Universidade Estácio de Sá- UNESA –RJ;  
FACUMINAS- Faculdade de Minas Gerais-MG;  
Centro Universitário Ritter dos Reis - UniRitter, Porto Alegre, RS;  
Multivix Castelo- Espírito Santo ES;  
Universidade São Judas Tadeu-USJT, pólo Unimonte, Santos-SP;  
Centro universitário Newton Paiva - Belo Horizonte, MG;  
Universidade Federal Fluminense – UFF-Niterói-RJ;  
Universidade Estácio de Sá- UNESA- RJ;  
Centro Universitário Brasileiro, Recife-PE- UNIBRA;  
Centro Universitário do Planalto Central- UNICEPLAC- Brasília, DF;  
Universidade de Tabaté- UNITAU-SP;  
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, FMVZ/USP, SP

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 06 de Abril e publicado em 26 de Maio de 2024.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n5p1955-1990>

**Autor correspondente:** Maria Raquel Silva- [Quelluzz69@gmail.com](mailto:Quelluzz69@gmail.com)



## **INTRODUÇÃO**

Cães e gatos participam em grande parte das responsabilidades do dia a dia moderno devido à estreita relação que os humanos desenvolveram com esses animais. Atualmente, esses animais atuam ativamente da vida social dos humanos, e em alguns casos até ocupam um lugar fixo no padrão familiar dos pais de estimação. Isso levou a uma situação em que o tempo de sobrevivência de cães aumentou substancialmente, à medida que mais cuidados veterinários são tomados, promovendo então, que mais animais fiquem fora das ruas e, impedindo que os mesmos entrem em contato direto com animais errantes. Além disso, com a padronização e ampliação dos serviços veterinários, melhor atendimento por parte dos donos, tecnologia moderna e avanços em saúde e nutrição, também contribuíram muito com a expectativa de vida média de cães (Gil, 2019).

Portanto, vale ressaltar que com a idade, além do manejo alimentar insuficiente e das doenças decorrentes do envelhecimento, as principais doenças que mais preocupam a prática clínica médica são as doenças crônicas gerais. Destas, as doenças cardíacas e renais, assim como os tumores, destacam-se como um dos principais vilões dos geriatras (Bentubo *et al.*, 2007).

A medicina preventiva elimina a maioria das altas taxas de infecções bacterianas, parasitárias e até virais, aumentando consideravelmente a expectativa de vida dos pets. Entre eles, os cães de companhia são os mais beneficiados, mas a prevalência de doenças geriátricas também aumentou, de modo que, nos países de primeiro mundo, a principal causa de morte em cães são os tumores. Em um estudo, Souza *et al.* (2006) observaram que as mortes por complicações neoplásicas representaram 58,2% dos casos em animais com mais de 6 anos de idade.

A palavra câncer é derivada da palavra "karkinos", que se assemelha a caranguejos associados ao aspecto invasivo de tumores sólidos. Estas são representadas por diversas formas de malignidade, que apresentam comportamentos biológicos diferentes e podem ou não ser mais agressivas, mas compartilham uma característica comum, a formação de tecido novo, daí o termo neoplasia. Basicamente, esses tumores são formados por células com duas características principais: alta



atividade proliferativa e capacidade de invadir outros órgãos e gerar novos tecidos (Pinho, 2005; INCA, 2012). Este trabalho tem como objetivo descrever brevemente o melanoma como neoplasia, sua patogênese, diagnóstico e tratamento em cães e gatos através de um estudo exploratório de análise bibliográfica.

## **REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **Epidemiologia e etiopatogenia de neoplasias cutâneas**

Os tumores, ou neoplasias, surgem e são definidos pelo acúmulo gradual e mutação do genoma em uma célula até que seus mecanismos de homeostase, crescimento, diferenciação, replicação e apoptose não funcionem mais ininterruptamente. Essas mudanças não ocorrem necessariamente em um longo período de tempo, no entanto, uma gama de mudanças nas propriedades fenotípicas ou epigenéticas pode ser adquirida por fatores genéticos ou externos, como agentes químicos, compostos ionizantes, vírus e genética (Horta *et al.*, 2013).

Os tumores de pele são mais fáceis de diagnosticar em cães porque, em felinos, são o quarto tumor mais comum a afetar a espécie. Em cães, 80% desses tumores eram benignos, em comparação com cerca de 59% em gatos. Os tumores de pele diagnosticados com mais frequência em cães são: mastocitoma; angiossarcoma; carcinoma; melanoma; carcinoma basocelular; e linfoma cutâneo (Daleck & De Nardi, 2017).

Em cães, aproximadamente 20% a 30% dos tumores de pele são malignos, enquanto em gatos a prevalência de tumores de pele malignos é de 50% a 65%. Tumores de pele foram mais comuns em animais mais velhos, e o gênero não interferiu. Um dos fatores de risco é a exposição à radiação ultravioleta, principalmente em pacientes com áreas despigmentadas (Smedley *et al.*, 2011).

O câncer surge de mutações genéticas no DNA de uma célula, que interferem no metabolismo celular e nos mecanismos de proliferação. Essas alterações ocorrem nos proto-oncogenes, que são genes inativos em células normais que, quando ativados em oncogenes, transformam células normais em células tumorais. As células alteradas adquirem características invasivas e passam a se multiplicar indiscriminadamente,



invadem os tecidos adjacentes, entram na circulação sanguínea e linfática, circulam pelo corpo, atingem tecidos e órgãos distantes, causam metástases. Há também perda de supressores tumorais e apoptose, e progressão da angiogênese (INCA, 2018; Viana *et al.*, 2017).

Segundo o INCA (2018), o processo pelo qual o câncer se desenvolve e se forma, conhecido como carcinogênese, consiste em três etapas: células iniciais que sofreram alterações genéticas e se transformam progressivamente em células malignas e progressão, que se caracteriza pela proliferação descontrolada e irreversível de células alteradas que eventualmente leva ao surgimento de manifestações clínicas. O desenvolvimento do câncer é influenciado por fatores genéticos e externos ou ambientais, que atuam como carcinógenos ou aceleradores do câncer, promovendo o início ou a progressão da carcinogênese. O sistema imunológico também desempenha um papel fundamental na patogênese, e aumentar a imunidade é uma medida preventiva e terapêutica para diferentes tipos de câncer (Chang & Shen, 2014).

### **Oncologia na Medicina Veterinária**

Atualmente, as especialidades veterinárias de destaque incluem dermatologia e oncologia (Mac Ewen, 2001). Acredita-se que 20% a 75% dos atendimentos veterinários realizados em clínicas e hospitais hoje estejam relacionados a problemas dermatológicos (Scott *et al.*, 2001). Isso ocorre principalmente porque as alterações cutâneas podem ser percebidas pelos proprietários e causar repulsa, levando-os a procurar ajuda veterinária (Conceição *et al.*, 2004). Em um estudo de 17 hospitais veterinários norte-americanos, as neoplasias cutâneas foram a segunda condição de pele mais diagnosticada, depois das alergias à picada de pulgas (Sischo *et al.*, 1989).

A oncologia é uma das especialidades que mais cresce na medicina veterinária atualmente, como evidenciado pela infinidade de livros, artigos científicos e eventos ao longo da última década. Informações detalhadas sobre diferentes tipos de tumores, incluindo patogênese, epidemiologia, achados clínicos e laboratoriais, são assunto de muitos livros e periódicos. Na oncologia, os tumores cutâneos são sem dúvida os mais



estudados (Goldschmidt & Shofer, 1992). A principal razão para isso ocorrer é que esse tipo de alteração é facilmente percebida pelo proprietário e, por isso, esses cães são encaminhados para atendimento veterinário (Gross *et al.*, 1992).

Nos Estados Unidos, aproximadamente 4,2 milhões de cães são diagnosticados com câncer a cada ano. Os cânceres em cães ocorrem espontaneamente, com fisiopatologia e manifestações clínicas semelhantes aos cânceres humanos, e a análise genética de tumores caninos revelou características comuns entre as duas espécies (Schiffman & Breen, 2015).

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2018), o câncer é a segunda causa de morte no mundo, depois das doenças cardiovasculares. Foram estimados 582.590 novos casos de câncer no Brasil em 2018, sendo 282.450 casos em mulheres e 300.140 em homens, e segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a incidência de câncer dobrou nos últimos 30 anos, projeções indicam um contínuo aumento gradual de casos e mortalidade associada (Sobral *et al.*, 2014).

Na medicina veterinária, o câncer também é importante, sendo uma das principais causas de morbimortalidade em cães e gatos, principalmente em idosos (Silva, 2016). Estima-se que o câncer afete metade de todos os cães com mais de 10 anos de idade, sendo os cães menores menos afetados. A taxa de mortalidade resultante pode chegar a 60%, e essa porcentagem varia de acordo com a raça (Gold, 2003).

Uma das principais causas de morte em cães e gatos é o câncer. Essa patologia acomete com maior frequência animais mais velhos, e com o aumento da expectativa de vida desses animais, tutores buscam alternativas ao tratamento do tumor para proporcionar qualidade de vida aos seus animais de estimação (Withow, 2007).

O papel dos oncologistas na medicina preventiva eliminou a maior parte das altas taxas de infecções bacterianas, parasitárias e até mesmo virais, aumentando consideravelmente a expectativa de vida do gado. Entre eles, os cães de companhia são os mais beneficiados, mas a prevalência de doenças geriátricas também aumentou, de modo que, nos países de primeiro mundo, a principal causa de morte em cães são os tumores. Foi observado em estudos que as mortes por complicações neoplásicas representaram 58,2% dos casos em animais com mais de 6 anos de idade (Souza *et al.*, 2006).



Os veterinários não devem usar expressões de medo ou abordagens pessimistas que não tenham base preexistente quando confrontados com pacientes oncológicos. Tanto os cirurgiões quanto os oncologistas clínicos devem ser solidários e compassivos ao tratar os animais da melhor maneira possível para garantir o máximo de saúde ou alcançar intervalos livres de doenças. A constante renovação do juramento veterinário deve ser respeitada pelo médico veterinário oncológico para que esteja sempre informado sobre novas tecnologias e tratamentos (Horta *et al.*, 2013).

### **Diagnósticos Oncológicos**

Um método de diagnóstico comum, como aspiração por agulha fina (PAAF), é um procedimento médico para investigar um paciente com uma massa ou tumor que requer palpação. A técnica envolve a remoção de uma pequena seção de tecido por aspiração com agulha fina, seguida de coloração e análise microscópica. A biópsia aspirativa com agulha fina é um procedimento cirúrgico seguro e biópsias cirúrgicas maiores (de provocação ou abertas) geralmente podem ser evitadas. Este é o método mais simples e comum de coleta de material para microscopia, é menos invasivo e geralmente é realizado por sucção. Pode ser usado em: tecidos, gânglios linfáticos, glândulas salivares, mamas, órgãos e massas internas. Use uma única agulha de calibre 21-25, seringa de 3-20 mL e lâmina de vidro limpa e desengordurada. Para linfonodos e massas moles como lipomas, uma seringa de 3ml ou mesmo uma agulha sem seringa pode ser utilizada para punção sem sucção por ação capilar (Horta *et al.*, 2013).

Para nódulos firmes, recomenda-se uma seringa maior. No entanto, deve-se atentar para agulhas de grande calibre, que dificultam a avaliação microscópica devido à oportunidade de biópsia por agulha. É mais barato e mais eficaz do que muitos outros métodos. Em alguns casos, pode ser utilizado como coadjuvante durante a cirurgia para auxiliar o cirurgião na tomada de decisões sobre as opções de tratamento quando não dispõe de tempo para solicitar exames de rotina. Este método de diagnóstico também tem a vantagem de ver detalhes citoplasmáticos e nucleares, pois neste teste as células são estudadas individualmente ou em pequenos grupos (Mello, 2010).

Durante um exame histopatológico quando uma biópsia é realizada, um





pequeno fragmento de tecido é removido para análise. As biópsias são divididas em pequenas biópsias e biópsias excisionais: nas pequenas biópsias, são obtidas lesões ou fragmentos de tecidos obtidos por biópsia pontual. As biópsias incisionais, por outro lado, são frequentemente realizadas durante a cirurgia e devem atingir toda a lesão, como cistos, pólipos obtidos por excisão (Horta *et al.*, 2013).

A imuno-histoquímica é um teste que pode ser utilizado para avaliar a presença de diferentes proteínas em cortes teciduais, utilizando anticorpos específicos para essas proteínas, permitindo a localização de antígenos em diferentes células e/ou estruturas, o que pode ser de grande auxílio no diagnóstico. Se houver lesões metastáticas, o exame pode identificar o tumor primário; em casos específicos, procurar o agente causador e pode confirmar/excluir malignidade em lesões suspeitas ou componente invasivo em casos suspeitos (EBSERH, 2020).

Tumores de mama, adenocarcinoma, linfoma, histiocitoma, adenoma, osteossarcoma, tumor de células escamosas e melanocitoma são os tipos tumorais mais comuns na oncologia convencional (Mello, 2010; Teixeira, 2010).

A precisão citológica e a pré-análise de Jandu & Webster (1999) sugerem que o patologista que fará a leitura das lâminas também deve ser um especialista e experiente na interpretação oncológica citopatológica. Porque, diferentemente de um patologista que lida com tecidos, seus laudos são baseados na morfologia de centenas de células estudadas, e não em milhões de tecidos com estruturas celulares bem formados. A interação entre médicos e patologistas também é conhecida por ajudar a manter essas altas taxas de amostragem efetivas.

A tecnologia não é muito complicada e precisa, e desde que o procedimento de desinfecção não seja ignorado e a operação durante a punção não seja ignorada, é seguro usá-lo mesmo em crianças. Portanto, pode-se dizer que técnicas com efeitos calmantes apropriados são perfeitamente viáveis para a maioria dos animais de estimação sem causar estresse físico ou emocional (Amedee & Hurandhar, 2001).

Amedee & Dhurandhar (2001) avaliaram e descobriram que as técnicas de aspiração com agulha fina são de boa relevância.

Webb *et al* (1999), acrescentaram que após minimizar o risco de complicações, como infecção ou implantação de tumor, enormes ganhos podem ser obtidos pela penetração excessiva da agulha, que perfura o nódulo.



PAAF é indicado para pacientes com alto risco cirúrgico e lesões irressecáveis (Katz, 1998). Vários fatores teciduais podem dificultar a técnica de coleta, como lesões intraósseas que fornecem uma barreira mecânica natural, lesões císticas com muito conteúdo líquido para permitir aspiração com agulha fina (Factor *et al.*, 2011), e necrose tecidual impossível para ser decifrada nos slides.

O maior risco continua sendo as alterações morfológicas, que aumentam o leque de hipóteses diagnósticas. A biópsia realizada pela técnica de punção aspirativa com agulha fina - PAAF, em lesões nodulares e massas submersas relevantes para a cirurgia buco-maxilo-facial tem se mostrado eficaz quando os resultados são comparados com os achados histopatológicos das peças cirúrgicas. (Gonçalves, 2002).

### **Melanoma em Pequenos animais**

A pele é o maior órgão do corpo; portanto, os tumores de pele e tecidos moles representam a maioria dos tumores em cães e gatos. Os tumores de pele representam pelo menos um terço de todos os tumores em pequenos animais. O carcinoma de células escamosas é um dos tumores de pele mais comuns. Uma das principais razões é a exposição prolongada à luz ultravioleta, o que significa que os tumores de células escamosas e basocelulares se desenvolvem em pele clara desprotegida e não pigmentada e podem ocorrer na pele do cão, tronco, pernas, escroto e qualquer parte dos lábios e do plano nasal, pálpebras e lábios de gatos (Morris & Dobson, 2007; Cunha *et al.*, 2014; Gasymova *et al.*, 2017).

Dentre as neoplasias de pele, o melanoma se destaca pelo seu alto grau de malignidade (Berwick *et al.*, 2016). Os melanomas têm origem neuroectodérmica e são formados por melanócitos, células que se originam na crista neural, migram para a epiderme durante a embriogênese e são responsáveis pela produção de melanina, substância pigmentar que determina a cor da pele. Isso explica a alta capacidade de gerar metástases, já que a disseminação é uma característica inerente a esse tipo celular (Wainstein & Belfort, 2018). Quando ocorrem mutações genéticas como resultado da exposição prolongada a carcinógenos, o metabolismo e a capacidade de proliferação dos melanócitos são alterados de forma que eles se tornam descontrolados (Vargas *et al.*, 2011).



## Etiopatogenia do Melanoma em Pequenos Animais

Isso é provisoriamente desconhecido, e assume grandes exposições aos raios UV exacerbada por longos períodos. Animais mais velhos e sem preferência por sexo são acometidos, e fatores como parentesco e eventos de exposição a situações traumáticas física ou quimicamente aumentam a incidência. Variedades maiores e mais melanina cutânea tendem a apresentar com maior frequência os melanomas, principalmente na região oral, cujos estágios são: benigno, displásico, invasivo, metastático, nesta sequência, o que faz com que os médicos clínicos possam entender melhor o problema ao realizar exames diagnósticos (Lindoso *et al.*, 2017; Rodrigues *et al.*, 2017).

Histologicamente, os melanomas consistem em células redondas ou ovais com pigmentação intensa e núcleos pequenos e uniformes. Além disso, suas características clínicas variam de marrom escuro a preto (García *et al.*, 2010).

O melanoma é um tumor maligno originário dos melanócitos que acomete humanos e animais domésticos como cães, gatos e cavalos, além de espécies silvestres e marinhas (Nishita *et al.*, 2016). Cães e humanos compartilham semelhanças na patogênese e desenvolvimento da doença, que se caracteriza por alto grau de malignidade, alto potencial metastático e má resposta ao tratamento (Hernandez *et al.*, 2018). No entanto, ao contrário dos humanos, o melanoma em cães raramente afeta locais expostos à radiação solar, sendo a cavidade oral o local mais severamente afetado nesta espécie (Simpson *et al.*, 2014). Sua importância na oncologia veterinária se deve às características de malignidade e comportamento agressivo, associado à alta mortalidade em pacientes com tumor (Nishiya *et al.*, 2016).

Em caninos, o melanoma é a neoplasia maligna mais comum da boca e dos olhos e o segundo tumor subungueal mais comum, acometendo animais de pele mais clara e menos pelagem. Esses, com crescimentos menos amplo, e por todas as lesões normais nem sempre serem necróticas ou altamente inflamatórias, aumentam muito as chances de identificar com precisão a morfologia do tumor, e diagnosticar por PAAF (Araújo *et al.*, 2009).

Agora é mais fácil para os proprietários capacitar os médicos e cirurgiões a submeter tumores de pele excisados de seus cães para avaliação histológica. Além



disso, por meio do uso de redes de comunicação e de publicações recentes nas áreas de dermatologia e dermatopatologia (Goldschmidt & Shofer, 1992; Gross *et al.*, 1992; Yager & Wilcock, 1994; Scott, 1996; Scott *et al.*, 2001; Medleau & Hnilica, 2003), que nos últimos anos tem alertado os clínicos para a importância da análise anatomo-histopatológica dos tumores cutâneos. Prova disso é o aumento acentuado no número de amostras de tumores de pele enviadas por clínicas veterinárias privadas, o que até recentemente era feito quase que exclusivamente por hospitais veterinários de ensino.

Em gatos domésticos (*Felis silvestris catus*), o melanoma, uma neoplasia melanocítica, está sub-representado, mas tem uma prevalência de aproximadamente 26% entre as neoplasias oculares (Wiggans *et al.*, 2016).

Os melanócitos são células que surgem de melanoblastos que se formam na crista neural na extremidade dorsal do neuroepitélio. Essas células são responsáveis pela coloração da pele, olhos e cabelos; migram para locais como íris, coróide, derme e epiderme. Os melanócitos protegem as células dos tecidos de possíveis danos ao ácido desoxirribonucléico (DNA) pela radiação ultravioleta (UV) (Aris, 2009). O tecido com mais melanócitos no globo ocular é principalmente a úvea, que é composta pela íris, corpo ciliar e coróide.

Em cães, os resultados referentes à localização anatômica indicaram que nos cães a cabeça foi o local mais acometido pelos tumores de pele. Isso porque quatro dos 12 tumores mais prevalentes nessa espécie, piloblastoma, papiloma, tumor sebáceo e melanoma, ocorrem preferencialmente na cabeça. Dos 761 tumores cutâneos identificados em 703 cães nesta pesquisa, 673 eram neoplásicos e 88 não neoplásicos, indicando uma frequência 7,6 vezes maior de lesões neoplásicas do que de lesões tumorais. Esses valores são muito semelhantes aos descritos em outras pesquisas (Bostock, 1977; Finnie e Bostock 1979; Goldschmidt & Shofer, 1992; Yager & Wilcock, 1994). No maior estudo com 29.150 casos, os tumores corresponderam a 25.943 e os não-tumorais a 3.207, ou seja, uma proporção de 8:1 (Goldschmidt & Shofer, 1992).

É fundamental que os médicos veterinários entendam a prevalência de tumores cutâneos não neoplásicos para que não tratem clinicamente nenhuma lesão cutânea proliferativa como neoplásica.



O melanoma afeta a pele e as mucosas, pode aparecer em qualquer parte do corpo, aparece como sinais ou manchas e se forma a partir de lesões pigmentadas pré-existentes ou mesmo da pele intacta, sem alterações. Manifesta-se como lesões escurecidas com margens irregulares, tamanho, forma e cor variáveis, com coceira ou descamação (INCA, 2018). É um tumor heterogêneo com múltiplos subtipos histológicos, caracterizado por mutações genéticas e influenciado por interações gene-ambiente. A incidência global de melanoma aumentou drasticamente nos últimos 50 anos, assim como a taxa de mortalidade resultante (Berwick *et al.*, 2016).

No Brasil, o câncer de pele representa 30% das neoplasias malignas registradas, sendo o melanoma 16, que representa 3% destas, o mais preocupante devido à sua malignidade e alto potencial metastático (INCA, 2018).

A epidemiologia do melanoma é complexa e os fatores de risco incluem a exposição à luz solar e à radiação UV (ultravioleta), condições individuais do hospedeiro, fatores genéticos e as interações entre esses fatores (Berwick *et al.*, 2016). Em humanos, a exposição prolongada ao sol e aos raios ultravioletas (UV) aumenta o risco de doenças, bem como condições de pele e cabelos claros e histórico familiar de câncer de pele (INCA, 2018). Além de representar um grave problema para a saúde humana, o melanoma também afeta desproporcionalmente os animais, principalmente os cães.

Os melanomas canino e humano compartilham semelhanças em características histopatológicas, comportamento clínico e mecanismos moleculares envolvidos, com desenvolvimento gradual do tumor, heterogeneidade individual e tumoral, altas taxas de recorrência e aumento do risco de doença em linfonodos regionais e órgãos como o cérebro metastatizar em relação ao tratamento, em ambas as espécies os melanomas costumam ser resistentes à quimioterapia e à radioterapia (Bergman *et al.*, 2013; Hernandez *et al.*, 2018; Simpson *et al.*, 2014).

Além disso, a estreita relação entre cães de estimação e humanos permite que eles compartilhem o ambiente e sejam expostos aos mesmos potenciais carcinógenos, o que pode levar ao desenvolvimento e progressão de tumores (Hernandez *et al.*, 2018).

Com incidência de aproximadamente 100.000 casos por ano nos Estados Unidos, o melanoma canino é considerado um tumor relativamente comum com idade



média de diagnóstico de 11,6 anos (Bergman *et al.*, 2013).

Vários fatores estão envolvidos na etiologia do melanoma canino, como predisposição genética, parentesco, exposição química e hormonal e trauma. O sol e a radiação ultravioleta também podem estar envolvidos no desenvolvimento de tumores, principalmente em áreas expostas, como face e orelhas (Nishiya *et al.*, 2016); porém, ao contrário dos humanos, a radiação tem menos efeito no desenvolvimento de melanoma em cães porque têm pelos, que protegem a pele (Hernandez *et al.*, 2018). No entanto, não há um consenso definitivo sobre a etiologia do melanoma canino (Nishiya *et al.*, 2016).

Alguns autores citam suscetibilidade genética e racial ao melanoma, cães com pelagem e pelagem preta ou pigmentada são mais suscetíveis ao melanoma, a doença é mais prevalente em raças específicas de cães como Schnauzer, Dolphin Pindog, Scottish Terrier, Poodle, Golden Retriever, Dachshund, e Cocker Spaniel (Bergman *et al.*, 2013; Nishiya *et al.*, 2016).

O melanoma canino geralmente afeta a cavidade oral e tende a ser menos comum na pele, local com melhor prognóstico, enquanto os melanomas orais têm um prognóstico ruim (Bergman *et al.*, 2013; Hernandez *et al.*, 2018).

Para o diagnóstico de melanoma em humanos e animais, recomenda-se uma avaliação abrangente do paciente por meio de estudos clínicos, laboratoriais, histopatológicos e de imagem. Além disso, indivíduos pertencentes a grupos de risco devem ser avaliados regularmente (pessoas de pele clara, exposição solar prolongada; cães de pelagem e pelagem escuras, histórico familiar) (Bergman *et al.*, 2013; INCA, 2018; Wainstein e Belfort, 2018).

Para controlar e prevenir o melanoma, fatores genéticos devem ser considerados juntamente com fatores ambientais. Qualquer alteração na pele humana ou animal requer atenção e deve ser avaliada por um especialista (Berwick *et al.*, 2016).

### **Abordagem Terapêutica de pacientes com Melanoma**

Quando o melanoma é diagnosticado precocemente, o prognóstico do paciente é favorável. Recentemente, a taxa de sobrevivência dos pacientes tem melhorado devido



à promoção da detecção precoce e introdução de novos tratamentos e possibilidade de cura. Atualmente, o tratamento cirúrgico é o mais indicado, levando em consideração as margens cirúrgicas do tumor (INCA, 2018).

Dependendo do grau de malignidade e do estágio da doença, a quimioterapia pode ser utilizada (Wainstein & Belfort, 2018). As drogas mais comumente utilizadas em regimes quimioterápicos são dacarbazina, temozolomida, cisplatina, carboplatina, nitrosouréias (carmustina e lomustina) e agentes de ação nos microtúbulos (alcaloides da vinca e taxano alquil). A dacarbazina é um agente alquilante considerado a droga quimioterápica padrão para o tratamento do melanoma metastático em humanos desde 1972. Além disso, esses medicamentos são usados isoladamente em regimes quimioterápicos combinados ou em combinação com adjuvantes como imunostimulantes (interferon e interleucina-2), hormônios (tamoxifeno) ou biológicos (proteína bcl-2) (Wainstein & Belfort, 2018; Yang *et al.*, 2009).

O melanoma costuma ser resistente à radioterapia, mas esta pode ser utilizada em cuidados paliativos (Wainstein & Belfort, 2018).

Essa abordagem é mais cautelosa para o melanoma em estágio metastático, caracterizado pela disseminação de células tumorais para outros tecidos ou órgãos. Nesses casos, o objetivo é prolongar a progressão da doença, promover a saúde e melhorar a sobrevida do paciente. No entanto, novos medicamentos estão disponíveis atualmente e muitos estudos estão em andamento com base em técnicas imunológicas e de biologia molecular com o objetivo de ampliar o sucesso de tratamentos como a imunoterapia (INCA, 2018; Wainstein & Belfort, 2018).

Na oncologia veterinária, as opções de tratamento para pacientes com melanoma não foram estabelecidas, sendo a cirurgia e a quimioterapia as abordagens mais comuns (Gyles, 2015; Hernandez *et al.*, 2018). A cirurgia é indicada para melanoma canino localizado, como boca, olhos, pele e cavidades dos dedos. No entanto, em caso de metástases, a quimioterapia é recomendada, mas nem sempre os resultados são satisfatórios (Hernandez *et al.*, 2018).

A quimioterapia inclui a aplicação de drogas citotóxicas, sendo os derivados de platina (cisplatina e carboplatina) os mais comumente utilizados para esse fim (Hernandez *et al.*, 2018; Nishiya *et al.*, 2016). Para o melanoma canino, a carboplatina é a droga de escolha (Dank *et al.*, 2014), assim como para os gatos, pois a cisplatina



não é recomendada devido à sua toxicidade pulmonar, reações sistêmicas graves e risco de morte nesta espécie (Spugnini *et al.*, 2011).

A radioterapia é utilizada com menor frequência, porém é eficaz no controle do melanoma em cães, porém responde satisfatoriamente apenas em tumores menores e localizados (Nishiya *et al.*, 2016). Quimioterapia metronômica que consiste em agentes alquilantes diários de baixa dose, como ciclofosfamida, clorambucil ou lomustina, geralmente em combinação com antiinflamatórios não esteroidais, como piroxicam ou meloxicam, para suprimir a formação de vasos sanguíneos.

Outra opção é a eletroquimioterapia, que envolve a aplicação local de pulsos elétricos no tecido tumoral, promovendo a eletroporação celular e, assim, tornando as membranas celulares mais permeáveis às drogas antineoplásicas (Adams, 2017).

### **Perspectivas Oncológicas Veterinárias**

Perspectivas em oncologia veterinária, incluindo combinações de fármacos e imunoterapia e seus aspectos, e melanoma humano (Hernandez *et al.*, 2018).

Na medicina veterinária, no âmbito da imunoterapia, têm sido utilizadas vacinas contra o melanoma. Oncet® é uma vacina terapêutica desenvolvida pela Merial® (EUA) e comercializada desde 2007 para o tratamento do melanoma em cães. É uma vacina heterogênea produzida a partir do gene da tirosinase humana, proteína expressa pelos melanócitos e envolvida na síntese da melanina. A vacina não parece curar o melanoma, mas melhora a sobrevida (Adams, 2017; Nishiya *et al.*, 2016).

Estudos recentes para determinar a prevalência de tumores em gatos domésticos mostraram que o melanoma foi o único tumor menos comum, representando apenas 0,7% de 140 gatos com algum tipo de tumor (Sanz, 2006; Sanz, 2010). Dentre os tumores oculares felinos, o melanoma foi identificado como o mais comum, juntamente com sarcomas e epitelomas ciliares (Planellas *et al.*, 2010).

Os cânceres em cães e em humanos compartilham semelhanças em: características genéticas, fisiopatologia e apresentação clínica. Os cães, portanto, fornecem um recurso poderoso para a pesquisa oncológica, e os cânceres de ocorrência natural nessa espécie servem como modelos para a compreensão da doença e suas especificidades. Nesse contexto, a oncologia comparativa baseada em





pesquisas interespécies de câncer permite que as descobertas científicas sobre essa doença beneficiem tanto a saúde animal quanto a humana (Gyles, 2015; Schiffman & Breen, 2015).

Acredita-se que a melhor opção para o tratamento do melanoma humano e canino seja sempre a detecção precoce das lesões nos estágios iniciais da doença, permitindo grandes intervenções que podem impactar no prognóstico e na mortalidade (Berwick *et al.*, 2016).

Embora muitas terapêuticas contra o câncer possam ser clinicamente aplicáveis, as drogas convencionais são conhecidas por sua alta citotoxicidade e efeitos colaterais. Portanto, drogas anticancerígenas eficazes com toxicidade mínima para os pacientes são altamente desejadas (Chung *et al.*, 2004).

Em geral, a quimioterapia é o método mais utilizado no tratamento do câncer. No entanto, essa terapia pode causar reações adversas, pois afeta não apenas as células tumorais, mas também as células normais do corpo, levando a consequências como diarreia, anemia, leucopenia e neutropenia, resultando em imunossupressão e maior risco de infecção (Rzepecka-Stojko *et al.* 2015; Viana *et al.*, 2017).

Segundo a literatura, cães com pele hiperpigmentada, como as raças Schnauzer e Scottish Terrier, são mais susceptíveis ao melanoma. Tal como acontece com as raças hiperpigmentadas, ocorre geralmente na zona oral onde pode haver melanose intensa, em cães das seguintes raças, Boxer Airedale, Boston Terrier, Springer Spaniel, Golden Retriever, Chow Chow, Irish Setter Terrier, Schnauzer Miniatura, Cocker Spaniel, Doberman Pinscher, Scottish Terrier, Chihuahua e (Manzan *et al.*, 2005).

Conforme constatado na literatura, a raça paciente Schnauzer relatada no estudo é uma das raças mais acometidas pelo melanoma devido à alta quantidade de melanoma na pele. Em relação à idade, cães de 9 a 13 anos foram mais suscetíveis e não apresentaram preferência por sexo (Modiano *et al.*, 1999; Goldschmidt & Goldschmidt, 2017).

Segundo a literatura, cães com pele hiperpigmentada, como Schnauzers e Scottish Terriers, apresentam maior risco de desenvolver melanoma (Scott *et al.*, 2001; Smith *et al.*, 2002).

O fato de a exposição ao sol durante todo o ano também ser um dos fatores de risco para o melanoma e a alta exposição aos raios UV contribui para a doença nos



pacientes. A ressecção cirúrgica é o tratamento de escolha, e a remoção dos linfonodos adjacentes ao tumor é recomendada para avaliar metástases. Esse tratamento depende do estado geral do animal, pois o benefício da cirurgia pode ser menor, diminuindo sua sobrevida (Lindoso *et al.*, 2017).

O tratamento indicado é a cirurgia radical, porém as taxas de recidiva local variam de 22% a 48%, e o tempo médio de sobrevida varia de 9 a 10 meses. Com a cirurgia conservadora, a recidiva do tumor ocorre em até 70% dos casos, com sobrevida média de 3 a 4 meses. O melanoma responde mal à quimioterapia (Teixeira *et al.*, 2010).

Como diagnóstico definitivo, o exame histopatológico por biópsia é necessário para avaliação morfológica do material. Em alguns casos, são necessárias radiografias pulmonares (Kumar *et al.*, 2055).

A maioria dos melanomas se apresenta como nódulo único, sem bordas nítidas, sem cápsula, cinza, marrom ou preto e de tamanho variável (Silva, 2013). O melanoma é assintomático, embora o prurido possa ser a apresentação inicial (Kumar *et al.*, 2005).

Em um estudo de melanomas cutâneos que afetaram cães e foram tratados cirurgicamente, aqueles com tumores menores tiveram um tempo médio de sobrevida de 12 meses e uma taxa de mortalidade de 54% em dois anos; pacientes com tumores maiores sobreviveram em média quatro anos meses, com um Taxa de mortalidade de 100% em dois anos (Manzan *et al.*, 2005).

Quando tumores secundários são detectados, o veterinário pode prescrever tratamento baseado em quimioterapia ou radioterapia (Scott *et al.*, 1996; Kummel, 1996).

Este tipo de tumor pode ser extremamente pigmentado ou carecer de pigmento e penetrar profundamente no tecido subcutâneo. Os melanomas tendem a crescer rapidamente (Goldschmidt & Hendrick, 2002), atingem 2 cm de diâmetro e freqüentemente ulceram (Withrow *et al.*, 2007).

Várias propriedades distinguem as neoplasias melanocíticas benignas das malignas, tais como: índice mitótico, cárie extensa, heterocariose; polimorfismo nuclear, hiperpigmentação, agregação anormal da cromatina, atipia nuclear; um ou mais núcleos distintos, figuras mitóticas atípicas, alterações linfáticas e invasão vascular. Em



gatos, reconhece também: atipia nuclear, atividade mitótica e tipo de morfologia celular (Pires *et al.*, 2010).

## **METODOLOGIA**

### **Relato de Caso**

Um cão da raça Fila Brasileiro, macho adulto, 11 anos de idade, foi atendido no Hospital Veterinário da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), com histórico de 30 dias de apatia, anorexia e caquexia. Durante a avaliação clínica, observou-se que o animal apresentava baixo escore corporal, mucosas pálidas a levemente cianóticas, dispnéia e taquipnéia acentuada. Assim, o paciente foi submetido a avaliação hematológica, radiografia de tórax e ultrassonografia abdominal.

Na hematologia verificou-se anemia normocítica não regenerativa grave e desvio à esquerda nos neutrófilos. O exame radiológico mostrou estrutura radiopaca sem contornos nítidos em todo o tórax, dificultando a definição e identificação das estruturas torácicas e comprimindo os pulmões, resultando em áreas radiopacas multifocais em todo o parênquima, indicando assim a presença de uma massa neoplásica. Não foram observados achados significativos na ultrassonografia abdominal.

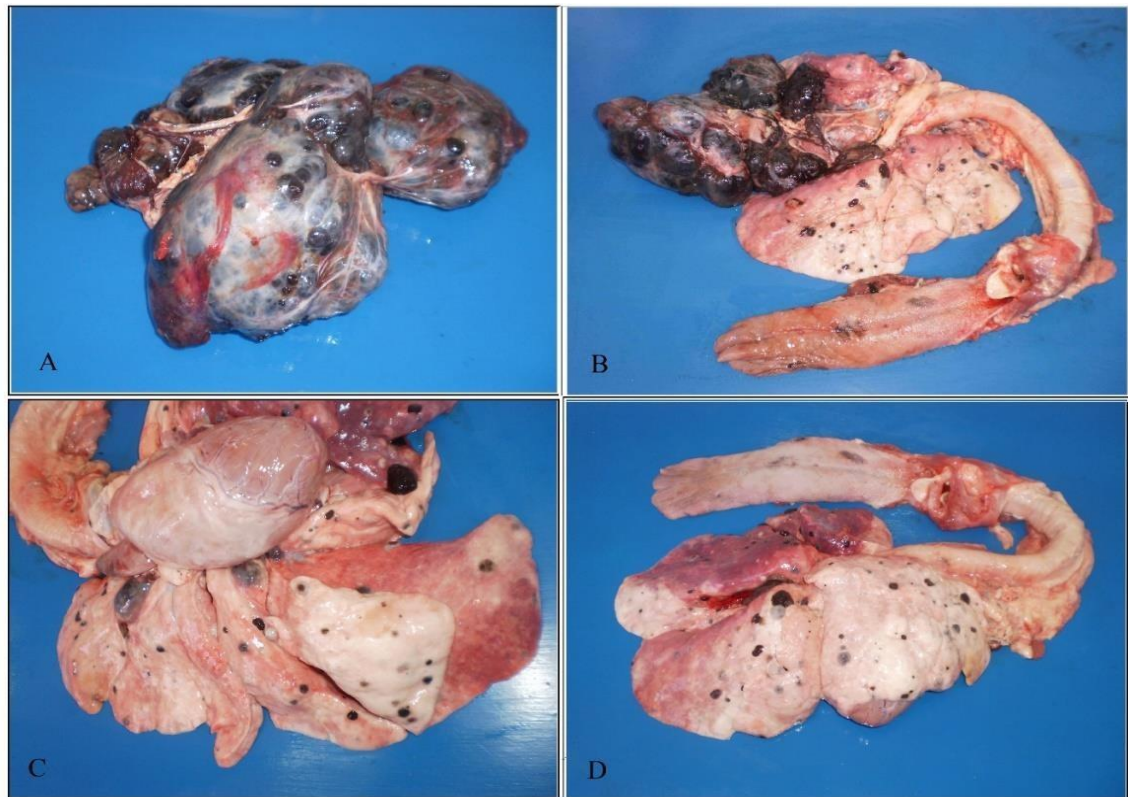
Com base nos resultados da radiografia de tórax, o paciente foi submetido a uma toracotomia exploratória na cavidade torácica e avaliar as estruturas observadas ao exame. Desta vez, observou-se uma massa enegrecida firme, formando nódulos multifocais, muitas vezes projetando-se da superfície pleural do pulmão e estendendo-se para o mediastino.

Diante dos achados clínicos, patológicos e prognóstico reservado atribuído ao quadro do paciente, o animal foi submetido à eutanásia, cujo protocolo foi estabelecido de acordo com a resolução normativa número 37/2018 do CONCEA, a qual determina as diretrizes legais para o procedimento. Assim, o procedimento da eutanásia, foi realizado uma sedação com diazepam e xilazina e, após 15 minutos, foi administrada anestesia geral endovenosa com tiopental em sobredose até que o animal entrasse em plano anestésico e perdesse os sentidos e a consciência. Em seguida da anestesia, foi administrado duas ampolas de cloreto de potássio (KCl) endovenoso para indução da parada cardíaca.

O animal foi atendido no setor de Patologia Veterinária para necropsia para posterior avaliação sistemática dos órgãos. Os achados da autópsia incluíram uma massa negra de 50 x 25 cm (comprimento/largura), infiltrando o mediastino e as regiões pulmonares, além de áreas negras multifocais de diâmetros variados e contornos irregulares infiltrando o parênquima, conforme mostrado na figura 1. Não foram observadas outras alterações de órgãos.

Fragmentos de órgãos da cavidade toracoperitoneal e do sistema nervoso central foram coletados, fixados em formalina tamponada a 10% e processados incluídos em parafina, seccionados em micrótomo de 0,5 µm de espessura e coloração com hematoxilina e eosina (HE), conforme **figura 2**.

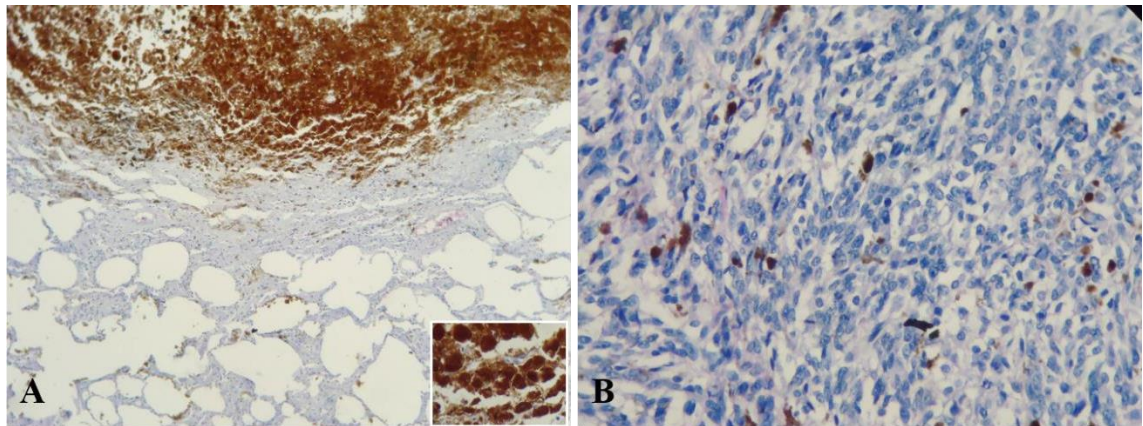
**Figura 1**-Resultados da necropsia do cão com melanoma pulmonar. A - Massa tumoral negra isolada do pulmão, medindo 50 x 25 cm. B- Pulmão, esôfago, traquéia e coração, mostrando a relação massa: conjunto único e o tamanho da massa tumoral. C e D - Áreas escuras multifocais revestindo a superfície da pleura. Há uma massa neoplásica negra no parênquima pulmonar.



Fonte: Arquivo Pessoal, 2023.

Os achados histopatológicos foram caracterizados por uma massa expansiva e infiltrativa composta por melanócitos pleomórficos variando de células redondas a fusiformes formando ninhos sustentados por um estroma fibrovascular médio. As células atípicas apresentavam núcleos grandes e irregulares, anisocitose e tamanho do núcleo moderados, nucléolos numerosos e proeminentes, poucas figuras mitóticas e raros binúcleos. Havia também melanina intracelular e extracelular abundante, dispersa por todo o parênquima pulmonar (fig.2). Não foram observadas alterações nos demais tecidos avaliados.

**Figura 2-** Melanoma pulmonar primário. A- Área bem delimitada, parcialmente envolta, composta por melanócitos pleomórficos nitidamente produzindo pigmento marrom compatível com melanina, que pode ser observado entre os alvéolos. Hematoxilina-eosina, objetiva de 10x. As células B estão dispostas em ninhos, variando em forma de redonda a fusiforme, ocasionalmente preenchidas com melanina. Hematoxilina-eosina, com aumento de 40 vezes.



## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O diagnóstico de melanoma pulmonar primário foi estabelecido com base na autópsia e achados histopatológicos. Os melanomas primários de origem extracutânea são raros em animais de pequeno porte, e permanecem desconhecidos na oncologia veterinária (Scott *et al.*, 2001).

Melanomas são tumores originários de melanócitos (células de origem neuroectodérmica) que estão disseminados na pele de animais como galgos e cavalos, bem como em ruminantes e felinos (Smith *et al.*, 2002).

São mais evidenciados nas raças Schnauzer, Chow Chow, Shar Pei, Scottish Terrier, Golden Retriever e Doberman Pinscher, principalmente em cães adultos e idosos (Goldschmidt e Goldschmidt, 2017), podem estar relacionados à exposição solar, manchas existentes, genética. fatores e carcinógenos (Cotran *et al.*, 1996).

Desse modo, o animal deste relato pertencia a uma faixa etária suscetível, mas o padrão da raça é diferente do observado na literatura para neoplasia melanocítica.

Dentre as principais manifestações clínicas do melanoma em cães, a pele, olhos, boca e dedos são as mais proeminentes, mas sempre associadas à células produtoras de melanina residentes na pele. Em geral, podem afetar qualquer parte do corpo, mas geralmente ocorrem em áreas pigmentadas, como boca, pele e globos oculares (Kitchell, 2009; Rodaski & Werner, 2009). Neste paciente foram observadas ocorrências nos pulmões como metástases, entretanto, focos importantes na pele de outras áreas não foram observados no animal do relato.

Casos de tumores pulmonares primários em cães são considerados raros quando comparados aos humanos, correspondendo a apenas 1% dos tumores diagnosticados



(Withrow, 2001). Em pacientes humanos, os melanomas foram descritos como tumores firmes, medindo em torno de 7 cm, surgindo principalmente no trato respiratório, sendo detectados no lobo superior esquerdo (Ost, 1999).

Porém, em canídeos, há apenas um relato, na região laríngea (Tannus *et al.*, 2013). Sua ocorrência visceral geralmente está associada à metástase, afetando os pulmões e linfonodos próximos ao local primário (Smith *et al.*, 2002).

Entre os fatores que contribuem para o desenvolvimento do melanoma respiratório humano, destacam-se a poluição e a inalação de tabaco (Ogilvie *et al.*, 1996). Não houve relatos de exposição a tais fatores no histórico médico do canino, mas essa possibilidade não pode ser descartada, visto que cães podem sofrer danos respiratórios por conviverem com fumantes (Priebe *et al.*, 1998).

Em humanos e animais, o melanoma pulmonar primário é considerado raro, de modo que a apresentação clínica e a aparência, bem como o prognóstico e o tratamento permanecem obscuros (Ost, 1999).

Do ponto de vista clínico, os achados observados de baixo escore corporal, mucosas pálidas a levemente cianóticas, dispneia e taquipneia acentuada são, portanto, bastante inespecíficos e sugerem possível confusão com sinais de doença cardíaca ou intratorácica, como pneumotórax, derrame pleurítico, vias aéreas obstrução/compressão (Soave, 2008; Hawkins, 2004; Couto, 1998).

No entanto, na avaliação radiográfica, havia envolvimento de massa no tórax com ampla distribuição intraluminal, achado compatível com envolvimento neoplásico. Os principais tumores que afetam principalmente os pulmões são os adenocarcinomas e os adenocarcinomas de células escamosas originários do epitélio brônquico ou alveolar, mas ocorrem com menor frequência (Soave, 2008).

No entanto, os pulmões são um alvo comum de metástase, e podem ser alcançados por via hematogênica, linfática, cavidade pleural, vias aéreas ou invasão direta, mas a via hematogênica é a mais comum (Hirakata, 1995).

Os estudos radiográficos geralmente incluem projeções do lado direito e ventrodorsal e dorsalventral na tentativa de capturar alterações e extensão do tumor.

Os tumores pulmonares primários exibem um padrão variável com lesões disseminadas, massas limítrofes múltiplas ou solitárias e envolvimento difuso. Nódulos pulmonares só podem ser detectados quando são maiores que 5 mm, então a chance



de detecção em uma radiografia de tórax é de aproximadamente 65% a 97% (Lamb, 2002). Neste relato, o exame de raios-X foi essencial para visualizar a massa pulmonar e orientar o diagnóstico compatível.

No que diz respeito aos hemogramas, uma proporção significativa de cães apresentam hemogramas normais, mas podem ser encontrados eosinofilia, basofilia, neutrofilia, mastócitos, trombocitose e anemia (Couto, 2011).

No presente caso, observou-se anemia normocítica não regenerativa e desvio à esquerda de neutrófilos. Esse tipo de anemia resulta da supressão da eritropoiese devido a doenças crônicas, como infecção, doença renal crônica e malignidade, e não é regenerativa, ou seja, quando a falta de hemácias imaturas na circulação é considerada um sinal de doença da medula óssea, essa anemia ocorre (De Santis, 2019; Gonzalez *et al.*, 2008). A leucocitose ocorre quando ocorre uma lesão e há uma demanda aumentada de neutrófilos na corrente sanguínea devido à liberação de células circulantes e marginais, bem como células de reservas da medula óssea, e observou-se que essa liberação é desviada para a esquerda (Gonzalez *et al.*, 2008). No entanto, esses dados não devem ser avaliados isoladamente.

O envolvimento pulmonar geralmente é diagnosticado clinicamente por sinais de tosse crônica, perda de peso progressiva, discinesia, falta de ar ou dispneia (Soave, 2008), mas essas alterações aparecem tardiamente, de modo que a expansão do tumor atingiu um tamanho grande. No presente caso, o diagnóstico só pode ser feito pela exploração do tórax após avaliação radiológica.

Nesses casos, o prognóstico torna-se desfavorável justamente pelo tempo que decorre entre diagnóstico clínico e o início do procedimento. Nesse sentido, a prescrição do tratamento é difícil, considerando que a ressecção de grandes massas, sendo inviável um procedimento agressivo. Neste relato, optou-se pela eutanásia, considerando os achados clínico-patológicos e mau prognóstico.

No presente relato, a autópsia e o exame histopatológico das vísceras foi corroborado para ajudar a confirmar o foco pulmonar primário, e não revelaram outros locais tumorais. Do ponto de vista clínico, o diagnóstico diferencial inclui neoplasias pulmonares primárias, como carcinomas de origem epitelial brônquica ou alveolar (Soave *et al.*, 2008), pneumonia e broncopneumonia, e envolvimento metastático de outros processos neoplásicos, porém, devido as alterações clínicas e





sintomas pouco específicos, as hipóteses somente puderam ser levantadas após avaliação dos exames de imagem.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O melanoma pulmonar primário raramente ocorre em cães, e seu diagnóstico deve ser baseado em uma avaliação detalhada dos achados clínicos, radiológicos e anatomopatológicos. Como se trata de uma apresentação clínica incomum, o diagnóstico costuma ser desafiador, sendo importante diagnosticar essa condição precocemente com um exame clínico válido compatível com outros achados complementares. Dada a extensão da lesão e o curso assintomático, o prognóstico é desfavorável e deve ser incluído no diagnóstico diferencial de doenças como neoplasias pulmonares primárias (por exemplo, carcinomas de origem epitelial brônquica ou alveolar).

Dessa forma, devido à alta patogenicidade dos tumores melanocíticos, a doença provocada por esses, é muito importante na rotina clínica cirúrgica de pequenos animais, além da possibilidade de tratamento, como ressecção cirúrgica, quimioterapia, radioterapia, combinação dessa biologia molecular relacionada à imunologia. O melanoma é resistente à radioterapia. Ainda assim, o prognóstico é ruim devido à alta probabilidade de recorrência e metástase. Os estudos até o momento indicam que, apenas a extirpação cirúrgica e o acompanhamento veterinário seriam suficientes para garantir maior qualidade e expectativa de vida do paciente, porém, como o grau de comprometimento era alto, não houve condições de proceder com o protocolo supracitado.

## **REFERÊNCIAS**

Abreu, C. C., Honorio, M. T., Lima, R. C. C. & Seixas, J. N. (2014). *Melanoma osteogênico*



oral em cão. Universidade Federal de Lavras. Recuperado de <https://repositorio.ufu.br/bitstream/123456789/28302/3/MelanomaCavidadeOral.pdf> Adams, V.J. AMS, V. J. (2017). Approach to the companion animal cancer patient: current therapies. **The Veterinary Nurse**, 1(8): 30-36.

Almeida, M. B. (2010). Ocorrência de neoplasias em cães e gatos, da mesorregião metropolitana de Belém. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec**, 63(6), 1583-1586.

Amedee, R. G., & Dhurandhar, N. R. (2001). *Fine-Needle Aspiration Biopsy*. **The Laryngoscope**, 111, 1551–1557.

Araújo, B. M., Campos, E. M., Bonelli, M. A., de Almeida, T. L. A. C., Camargo, N. I., Rocha, A. N. S., Santana e Silva, C. E., de Melo, T. B., Silva, L. M. C., & Tudury, E. A. (2009). **Histiocitoma Cutâneo em Cão - Relato de Caso**. Eventos. UFRPE.

Aris, M. (2009). Origen del melanocito normal y maligno. **Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana**, 43, 333-337.

Barabas, K., Milner, R., Lurie, D., & Adin, C. (2008). Cisplatin: a review of toxicities and therapeutic applications. **Veterinary and comparative oncology**, 6(1), 1–18. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2007.00142.x>

Barnhill, R. L., Piepkorn, M., & Busam, K. J. (2004). **Pathology of melanocytic nevi and malignant melanoma**. Springer Science & Business Media.

Batista, J. S., Bezerra, F. S. B, Pereira, R. H. M. A., Soares, H. S., Silva, T. F. M. & Petri, A. A. (2007). Melanoma maligno metastático com origem no prepúcio em um cão. **Acta Veterinaria Brasílica**, 1(2). 64-67.

Bentubo, H. D. L., Tomaz, M. A., Bondan, E. F., & Lallo, M. A. (2007). Expectativa de vida e causas de morte em cães na área metropolitana de São Paulo (Brasil). **Ciência Rural**, 37(4).

Bergman, P. J., Kent, M. S., Farese, J. P., & Withrow, S. J. (2013). Melanoma. In S. J. Withrow, D. M. Vail, & R. L. Page (Eds.), **Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology** (pp. 321-331). Elsevier/Saunders.

Berwick, M., Armstrong, B. K., Cust, A. E., Gallagher, R. P., Goumas, C., Green, A. C., ... & Zalaudek, I. (2016). **Melanoma epidemiology and prevention**. In A. C. Cust, & I. Zalaudek (Eds.), **Melanoma** (pp. 114-122). Springer, Cham.

Birchard S. J. & Sherding R. G. (2003). **Manual Saunders Clínica de Pequenos Animais** (2. Ed). Rocca.

Bostock, D. E. (1977). Neoplasia of the skin and mammary glands in dogs and cats. In R. W. Kirk (Ed.), **Current Veterinary Therapy** (p. 493-305). Philadelphia: Saunders.



Pittaway R, Dobromylskyj MJ, Erles K, et al. Neoplasia Melanocítica Nonocular em Gatos: Caracterização e Proposta de um Esquema de Classificação Histológica para Prever com Maior Precisão o Resultado Clínico. **Patologia Veterinária**. 2019;56(6):868-877. <https://doi.org/10.1177/0300985819854435>

Bennett, D. C. (2008). How to make a melanoma: what do we know of the primary clonal events? *Pigment Cell & Melanoma Research, La Jolla*, 21(1). 27-28.

Bergman, P. J. (2007). Canine oral melanoma. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, 22(2). 55-60.

Bergman, P. J., Kent, M. S., & Farese, J. P. (2013). Melanoma. In S. J. Withrow, D. M. Vail, & R. L. Page (Eds.), Withrow & MacEwen's. **Small Animal Clinical Oncology** (Cap. 19, pp. 321-331). Elsevier.

Brockley, L. K.; Cooper, M. A. & Bennett, P. F. (2013). Malignant melanoma in 63 dogs (2001–2011): the effect of carboplatin chemotherapy on survival. **New Zealand Veterinary Journal**, 61(1). 25-31.

Bronden, L. B., Eriksen, T., & Kristensen, A. T. (2009). Oral malignant melanomas and other head and neck neoplasms in Danish dogs - data from the Danish Veterinary Cancer Registry. **Acta Veterinaria Scandinavica**. 1-6.

Buick R. N. & Tannock I. F. (1992). Properties of malignant cells. In Tannock IF, Hill RP, **The Basic Science of Oncology** (pp. 139-153).

Chang, M. Y., & Shen, Y. L. (2014). Linalool exhibits cytotoxic effects by activating antitumor immunity. **Molecules**, 19(5), 6694-6706.

Chung, T. W., Moon, S. K., Chang, Y. C., Ko, J. H., Lee, Y. C., Cho, G., & Kim, C. H. (2004). Novel and therapeutic effect of caffeic acid and caffeic acid phenyl ester on hepatocarcinoma cells: complete regression of hepatoma growth and metastasis by dual mechanism. **The FASEB Journal**, 18(14), 1670-1681.

Conceição, L. G., et al. (2004). *Biópsia e histopatologia da pele: um valioso recurso diagnóstico na dermatologia*. Revisão - parte 1. *Clínica Veterinária*, 9, 36-44.

Cotchin, E. (1955). Melanotic tumours of dogs. **Journal of comparative pathology**, 65(2), 115–129. [https://doi.org/10.1016/s0368-1742\(55\)80011-2](https://doi.org/10.1016/s0368-1742(55)80011-2)

Cotran, R. S., Kumar V., Robbins S. L. & Schoen F. J. (1996). **Patologia estrutural e funcional**. (5. ed.) Guanabara Koogan.

Couto, C. G. (1998). Distúrbios do parênquima pulmonar. In NELSON, R. W., & Couto, C.G. **Medicina interna de pequenos animais**. (pp. 241-243).

Cunha, S. C. S., Carvalho, L. A. V., Corgozinho, K. B., Holguin, P. G., & Ferreira, A. M. R. (2014). *A utilização da radioterapia no tratamento do carcinoma de células escamosas cutâneo felino avançado*. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**,



66(1), 7-14.

Daleck, C. R., De Nardi, A. B. & Rodaski, S. (2008). *Oncologia em Cães e Gatos* (1. ed.). Roca.

Daleck, C. R., De Nardi, A. B. & Rodaski, S. (2016). *Oncologia em Cães e Gatos* (2. ed.). Roca.

Daleck, C. R., & De Nardi, A. B. (2017). *Oncologia em Cães e Gatos*. 2ª edição. Rio de Janeiro: Roca.

Dank, G., et al. (2014). Use of adjuvant carboplatin for treatment of dogs with oral malignant melanoma following surgical excision. *Veterinary and Comparative Oncology*, 12(1), 78-84.

De Nardi, A. B., Rodaski, S., Sousa, R. S., Costa, T. A., atendidos Macedo, T. R., Rodigheri, S. M., Rios, A., & Piekarz, C. H. (2002). Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamentos em cães, atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná. *Archives of Veterinary Science*, 7(2). <https://doi.org/10.5380/avs.v7i2.3977>

De Santis, G.C **Anemia: definição, epidemiologia, fisiopatologia, classificação e tratamento**. Medicina (Ribeirão Preto. Online) 2019;52(3):239-51. Revistas USP.

Dobson, J., & Lascelles, B. D. X. (2003). BSAVA manual of canine and feline oncology. *British Small Animal Veterinary Association*, 2nd ed.

Factor, R. E., et al. (2011). *Fine-needle aspiration diagnosis of an intraosseous amyloidoma. Diagnostic Cytopmaxilo-facial*. 2002. 96p. Tese de Doutorado. Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2002.

Finnie, J. W., & Bostock, D. E. (1979). Skin neoplasia in dogs. *Australian Veterinary Journal*, 55, 602-604.

Fonseca, A. K. S., Muzzi, B. S., Rios, P. B. S., Kawamoto, F. Y. K. & Sampaio, G. R. (2014). **Hemimaxilectomia caudal em cão com melanoma amelanocítico: Relato de caso**. XXIII Congresso de pós graduação da UFLA. Lavras, Minas Gerais, Brasil.

García, S., Campos, S., & Campo, A. (2010). *Melanocitoma Coroideo: Revisión a Propósito de un Caso*. *Oftalmología*, 34, 343-347.

Gasymova, E., et al. (2017). Retrospective clinical study on outcome in cats with nasal planum squamous cell carcinoma treated with an accelerated radiation protocol. *BMC Veterinary Research*, 13(1), 86. Recuperado de <https://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12917-017-1018-3>

Gil, J. C. (2019). *Envelhecimento canino: Compreender para cuidar*. Agener União: Saúde animal. Boletim Pet, 2.



Gillard, M., Cadieu E., Brito, C., Aabadie J., Vergier, B., Devauchelle, P., Degorce, F. E., Dreano, S., Primot, A., Dorso, L., Lagadic, M., Galibert, F., Hedan, B., Galibert, M. D. & Andre, C. (2014). Naturally occurring melanomas in dogs as models for non-UV pathways of human melanomas. *Pigment cell & melanoma research*, 27(1). 90-102.

Goetz, T. E., Ogilvie, G. K., Keegan, K. G., & Johnson, P. J. (1990). Cimetidine for treatment of melanomas in three horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 196(3), 449–452.

Gould, D. (2003). *Manual BSAVA de Oncologia Canina e Felina* (2ª ed.). Editores: JM Dobson e BDJ Lascelles. BSAVA Publications, Reino Unido.

Goldschmidt, M. H., & Shofer, F. S. (1992). *Skin tumors of the dog and cat*. Oxford: Pergamon.

Goldschmidt, M. H., & Hendrick, M. J. (2002). Tumors of the skin and soft tissues. In D. J. Meuten (Ed.), *Tumors in domestic animals* (4th ed., pp. 44-117). Ames: Iowa State.

Goldschmidt, M. H., & Goldschmidt, K.H. (2017). Epithelial and Melanocytic Tumors of the Skin. In Meuten, D. J., *Tumors in Domestic Animals*.

Goorman, N. T. & Dobson, J. M. (1995). The skin and associated tissues. In WHITE, R.A. S. *Manual of Small Animal Oncology*. Shurdington: British Small Animal., pp. 187-200.

Gonçalves, S. L. M. (2002). *Punção Aspirativa por Agulha Fina como meio de diagnóstico em cirurgia buco-maxilo-facial*. Tese de Doutorado, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Gong, J. Z., Williams, D. C., Liu, K., & Jones, C. (2002). Fine-needle aspiration in non-Hodgkin lymphoma: evaluation of cell size by cytomorphology and flow cytometry. *American Journal of Clinical Pathology*, 117, 880-888.

González, F. H. D. & Silva, S. C. (2008). *Patologia clínica veterinária: texto introdutório*. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Gross, T. Lee, Ihrke, P. J., & Walder, E. J. (1992). *Veterinary dermatopathology: a macroscopic and microscopic evaluation of canine and feline skin disease*. St Louis (Mo.): Mosby-Year Book.

Gyles, C. (2015). A new approach to cancer. *The Canadian Veterinary Journal*, 56(4), 321.

Hass, N. K., Smalley, K. S. M., Li, L. & Herlyn, M. (2005). Adhesion migration and communication in melanocytes and melanoma. *Pigment Cell Research*, 18(150). 159.

Hawkins, E. C. (2004). Doenças do parênquima pulmonar. In Ettinger, S. J. *Tratado de*



**medicina interna veterinária.** (5. ed., pp. 1131- 1138). Guanabara Koogan.

Hirakata K., Nakata H. & Nakagawa T. (1995). CT of pulmonary metastases with pathological correlation. **Semin Ultrasound CT MR**, 16(379). 94p.

Hernandez, B., Adissu, H. A., Wei, B. R., Michael, H. T., Merlino, G., & Simpson, R. M. (2018). Naturally Occurring Canine Melanoma as a Predictive Comparative Oncology Model for Human Mucosal and Other Triple Wild-Type Melanomas. **International journal of molecular sciences**, 19(2), 394. <https://doi.org/10.3390/ijms19020394>

Horta, R. S., & Lavallo, G. E. (2013). **O câncer em pequenos animais. Cadernos Técnicos de Veterinária e Zootecnia.** FEPMVZ-Editora. Belo Horizonte. Pp. 9-10.

Hsu, M; Andi, T., Li, G. & Meinkoth, M. (2000). Cadherin repertoire determines partner-specific gap junctional communication during melanoma progression. **Journal of Cell Science**, 113. 1535-1542.

INCA. (2012). **Rede Câncer.** Publicação trimestral do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Recuperado de <https://www.inca.gov.br/publicacoes/revistas/rede-cancer-no-17>

INCA. (2018). **Instituto Nacional do Câncer - Estatísticas de câncer.** Recuperado de <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>

Intile, J. (2018). **Canine melanoma and the melanoma vaccine.** *Veterinary Specialists and Emergency Services (Oncology)*. Trabalho de Conclusão de Curso em Medicina Veterinária- Universidade Federal da Paraíba- UFPB-Areia, 2019.

Jandu, M., & Webster, K. (1999). The role of operator experience in fine needle aspiration cytology of head and neck masses. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, 28, 441-445.

Junqueira, L. C., & Carneiro, J. (2000). **Biologia Celular e Molecular** (7. ed.). Guanabara Koogan.

Junqueira, L. C., & Carneiro, J. (2013). **Histologia básica** (12. ed.). GuanabaraKoogan.

Katz, L. R., Al-Khafaji, B. M., & Nestok, B. R. (1998). *Fine-needle aspiration of 154 parotid masses with histologic correlation.* **Cancer**, 84, 153-159.

Kitchel, B. K. (2009). **What's new in melanoma?** *127th Annual Convention Preceeding.* Illinois, Estados Unidos.

Kleiner, J. A., Silva, E. G. & Masuda, E. K. (2003). **Melanoma intra-ocular primário de coróideem um cão da raça Rottweiler : relato de caso.** In: *Conferencia Sulamericana de Medicina Veterinaria.*

Kumar, S., & Pandey, A. K. (2013). Chemistry and biological activities of flavonoids: an



overview. *The Scientific World Journal*.

Kummel, B. A. (1996). **Dermatologia de pequenos animais**. Bela Vista: Manole. Laboratório de Análises Clínicas. (2018). Tabela de Preços. Disponível em: <https://ivi.vet.br/content/img/Tabela%20de%20Preco%202018.pdf>. Acesso em: 11 de janeiro de 2023.

Lindoso, J. V. S., Rufino, A. K. B., Luz, P. M. S., Silva, T. S., Júnior, F. L. S., Sousa, F. B., & Sales, K. K. S. (2017). Melanoma metastático em cão: Relato de caso. **PUBVET**, 11(4), 346-350.

Lozano, G. (2007). The oncogenic roles of p53 mutants in mouse models. **Current Opinion in Genetics & Development**, 17(1), 66- 70.

Lindoso, J. V. D. S., Rufino, A. K. B., Da Silva Luz, P. M., Da Silva, T. S., De Sousa Júnior, F. L., De Sousa, F. B., & Da Silva Sales, K. D. K. (2017). Melanoma metastático em cão: Relato de caso. **PUBVET**, 11, 313-423.

Malignant Melanoma in Dogs. (2018). *A Colorful Canine Cancer*. Recuperado de [www.criticalcaredvm.com/malignant-melanoma-dogs-cancer](http://www.criticalcaredvm.com/malignant-melanoma-dogs-cancer). Acesso em: 09 de maio. 2023.

Manzan, R. M., Junior, A. R. S., Perinelli, S. C., Fátima Bertoncelli, M. & Zica, V. P. (2005). **Considerações sobre melanoma maligno em cães: uma abordagem histológica**. *Boletim de Medicina Veterinária*, 1, 17.

Maria, P. P., Sobral, R. A. & Daleck, C. R. (1998). **Casuística de cães portadores de neoplasias atendidos no Hospital Veterinário da Unesp/Jaboticabal**. *Congresso Brasileiro de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária*, Belo Horizonte, Brasil.

Medleau, L., & Hnilica, K. A. (2003). **Dermatologia de pequenos animais - Atlas colorido e guia terapêutico**. São Paulo: Roca.

Meleo, K. A. (1997). Tumors of the skin and associated structures. *Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 27(1), 73-94.

Mello, G. W. S., et al. (2010). Utilização da Punção Aspirativa com Agulha Fina (PAAF) na diferenciação entre nódulos mamários benignos e malignos em cadela - Revisão. **PUBVET**, Londrina, 4(34), Ed. 139, Art. 940.

McGavin, M. D. & Zachary. F. J. (2013). **Bases da patologia em veterinária** (5. ed.). Elsevier.

Modiano, J. F., Ritt, M. G., & Wojcieszyn, J. (1999). The molecular basis of canine melanoma: pathogenesis and trends in diagnosis and therapy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 13(3), 163-174.



Montanari, T. (2016). **Histologia: texto, atlas e roteiro de aulas práticas** (3. ed.). Editora. da Autora.

Morris, J., & Dobson, J. (2007). **Oncologia de Pequenos Animais**. Ed Roca.

Morrison, W.B. (1998). **Cancer in Dogs and Cats: Medical and Surgical Management**. Williams & Wilkins.

National Canine Cancer Foundation. (2015). **Why Do Some Dogs Get Cancer More Than Others?** Recuperado de <https://wearethecure.org/why-do-some-dogs-get-cancer-more-than-others/>

Nelson, O. L. & Sellon R. K. (2005). Pulmonary parenchymal disease. In: Ettinger, S. J. **TextBook of veterinary internal medicine** (6. ed.). St Louis: Saunders.

Newman, S. J., Jankovsky, J. M., Rohrbach, B. W., & Leblanc, A. K. (2012). C-kit expression in canine mucosal melanomas. **Veterinary pathology**, 49(5), 760- 765.

Nishiya, T. A., Massoco, O. C., Felizzola, R. C.; Perlmann, E., Bastschinski, K., Tedardi, V. T., Garcia, S. J., Mendonça, P. P., Teixeira, F. T. & Dagli, Z.L. (2016). Comparative Aspects of Canine Melanoma. **Vet. Sci.**, 3 (7). <https://doi:10.3390/vetsci3010007>

Ogilvie, G. & Moore A. (1996). **Managing the Veterinary Cancer Patient: a practice manual**. Veterinary Learning Systems.

Ost, D., Carmel, J., Sogoloff, H. & Menezes, G. (1999). **Primary Pulmonary Melanoma**. Mayo Clin Proc.

Perlmann, E., Barros, P. S. M., Fernandez, L., Di Cesare, S., Bakalian, S. & Burnier, M. N. (2010). **Histopathological evaluation of pigmented intraocular tumors in dogs**. Investig Ophthalmol.

Pinho, M. (2005). **Angiogênese: O Gatilho Proliferativo**. In M. Pinho, *Biologia Molecular do Câncer: Fundamentos para a Prática Médica* (Cap. 10, pp. 155-162). Rio de Janeiro: Revinter Ltda.

Pires, I., Garcia, A., Prada, J., et al. (2010). COX-1 and COX-2 expression in canine cutaneous, oral and ocular melanocytic tumours. **Comparative Pathology**, 143, 142-149.

Planellas, M., Pastor, J., Torres, M. D., Peña, T., & Leiva, M. (2010). Unusual presentation of a metastatic uveal melanoma in a cat. **Veterinary Ophthalmology**, 13, 391-394.

Priebe, A.P.S., Riet-Correa G., Paredes, L. J. A., Costa, M. S. F., Silva, C. D. C. & Reif, J. S., Bruns, C. & Lower, K.S. (1998). Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses and exposure to environmental tobacco smoke in pet dogs. **American Journal of Epidemiology**, 147, 488-492.





Price J.T., Bonovich M. T. & Kohn E. C. (1997). *The biochemistry of cancer dissemination*. **Crit Rev Biochem Mol Biol**.

Rodaski, S. & Werner, J. (2009). Neoplasia de pele. In Daleck, C. R., Nardi, A. B. & Rodaski, S. **Oncologia em cães e gatos** (1. ed.). Roca.

Rzepecka-Stojko, A., Kabała-Dzik, A., Moździerz, A., Kubina, R., Wojtyczka, R. D., Stojko, R., & Stojko, J. (2015). *Caffeic acid phenethyl ester and ethanol extract of propolis induce complementary cytotoxic effect on triple-negative breast cancer cell lines*. **Molecules**, 20(5), 9242-9262.

Santos, P. C. G., Costa, J. L., Miyazawa, C. R. & Shimizu, F. A. (2005). Melanoma canino. **Revista Científica Eletrônica de Medicina e Veterinária**, 5, 1-4.

Sanz, L. M. M. (2011). Neoplasias malignas felinas entre 2006 - 2010: Estudo retrospectivo. **Hospitales Veterinarios**, 3, 132-140.

Schiffman, J. D., & Breen, M. (2015). Comparative oncology: What dogs and other species can teach us about humans with cancer. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 370(1673), 20140231.

Silva, C. C. (2016). *Estudo retrospectivo de melanomas cutâneos caninos e determinação da atividade citotóxica de produtos vegetais frente a células neoplásicas (B16F10) e não neoplásicas (MDBK)* (Dissertação de mestrado). Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Universidade Federal de Pelotas. Recuperado de <https://wp.ufpel.edu.br/ppgveterinaria/files/2016/03/Cristine-Cioato-da-Silva.pdf>. Acesso em: 22 de março. 2023.

Silva, K. L. F. (2013). *Estudo da proliferação celular em tumores melanocíticos caninos*. Departamento de Veterinária, Universidade de Trás-os-Montes e Alto Moro.

Simpson, R. M., Bastian, B. C., Michael, H. T., Webster, J. D., Prasad, M. L., Conway, C. M., & Smedley, R. C. (2014). Sporadic naturally occurring melanoma in dogs as a preclinical model for human melanoma. **Pigment Cell & Melanoma Research**, 27(1), 37-47.

Sischo, W. M., et al. (1989). Regional distribution of 10 common skin diseases in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, 195, 752-756.

Smedley, R. C., Lamourex, J., Sledge, D. G., et al. (2011). Immunohistochemical diagnosis of canine oral amelanotic melanocytic neoplasms. **Veterinary Pathology**, 48, 32-40.

Smith, S. H., Goldschmidt, M. H., & McManus, P. M. (2002). A comparative review of melanocytic neoplasms. **Veterinary Pathology**, 39, 651-678.

Scott, D. W., Miller, W. H., & Griffin, C. E. (1996). **Dermatologia de pequenos animais**.



(5a ed.). Rio de Janeiro: Interlivros.

Scott, D. W., et al. (2001). Muller & Kirk - ***Dermatologia dos pequenos animais***. (6a ed.). Philadelphia: Saunders.

Sobral, M. V., Xavier, A. L., Lima, T. C., & de Sousa, D. P. (2014). Antitumor activity of monoterpenes found in essential oils. ***The Scientific World Journal***, 2014.

Spugnini, E. P., Renaud, S. M., Buglioni, S., et al. (2011). Electrochemotherapy with cisplatin enhances local control after surgical ablation of fibrosarcoma in cats: an approach to improve the therapeutic index of highly toxic chemotherapy drugs. ***Journal of Translational Medicine***, 9(1), 152.

Scott D. W. Muller G. H. Kirk R. W. Miller W. H. & Griffin C. E. (2001). *Muller & kirk's small, Animal dermatology* (6th ed.). W.B. Saunders.

Smedley, R. C., Spangler, W. L., Esplin, D. G. et al. Prognostic markers for canine melanocytic neoplasms: a comparative review of the literature and goals for future investigation. ***Veterinary Pathology***, 48(1), 54-72.

Smith, S. H., Goldschmidt, M. H. & Mcmanus, P. M. (2002). A comparative review of melanocytic neoplasms. ***Veterinary Pathology*** 39, 651-678.

Soave, T., Sousa, P. D., Moreno, K., Beloni, E. N. S., Gonzales, M. R. J., Grotti, B. C. C. & Reis, A. C. F. (2008). A importância do exame radiográfico torácico na abordagem de animais portadores de neoplasias. ***Semina: Ciências Agrárias***, 29(2), 399-405.

Spangler, W. L., & Kass, P. H. (2006). The histologic and epidemiologic bases of prognostic considerations in canine melanocytic neoplasia. ***Veterinary Pathology***, 43(2), 136-149.

Souza, T. M., Figuera, R. A., Irigoyen, L. F., & Barros, C. S. L. (2006). Estudo retrospectivo de 761 tumores cutâneos em cães. ***Ciência Rural***, 36(2).

Tannus, B. P. C., Tabanez, R. P. C., & Arrais, P. (2013, 08 a 11 de maio). ***Melanoma laríngeo em cão***. Apresentado no XXXIII Congresso Brasileiro da ANCLIVEPA, Natal, Brasil.

Teixeira, T. F. (2001). ***Melanomas melânicos e amelânicos da cavidade bucal de cães: aspectos epidemiológicos, morfológicos e moleculares***. Universidade de São Paulo.

Teixeira, L. V., Lopes, S. T. A., Martins, D. B., França, R. T., & Figuera, R. A. (2010). Punção aspirativa por agulha fina como método de coleta de material para a histopatologia no osteossarcoma canino. ***Pesquisa Veterinária Brasileira***, 30.

Teixeira, T. F., Silva, T. C. D., Cogliati, B., Nagamine, M. K. & Dagli, M. L. Z. (2010). Retrospective study of melanocytic neoplasms in dogs and cats. ***Brazilian Journal of Veterinary Pathology*** 3, 100-104.



- Thrall, M. A. (2007). *Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária*. Roca.
- Vail, D. M. & Withrow, S. J. (1996). Tumors of the skin and subcutaneous tissues. In Withrow, S. J. & Macewen, E. G. *Small animal clinical oncology* (pp. 167-191). Philadelphia: W. B. Saunders.
- Viana, A. R., Marzari, J., Wergutz, J., & Krause, L. M. F. (2017). Produtos bioativos na prevenção e no tratamento do câncer, em especial o melanoma. *Disciplinarum Scientia. Saúde*, 18(3), 511-528.
- Withrow, S. J. & Macewen, E.G. (1996). *Small Animal Clinical Oncology* (2. ed.). Philadelphia: W. B. Saunders.
- Withrow, S. J., Macewen, E. G. (2007). Cancer. In Withrow, S. J. & Macewen, E.G. (Ed.). *Small animal clinical oncology* (4. ed. pp. 15-17). Philadelphia: W. B. Saunders Company.
- Wunsch, F. V., Mirra, A. P., Lopez, M. V. R. & Antunes, F. L. (2010). Tabagismo e câncer no Brasil: evidências e perspectivas. *Rev Bras Epidemiol*, 13(2), 175-187.
- Wainstein, A. J., & Belfort, F. A. (2018). Conduta para o melanoma cutâneo. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 31(3), 204-214.
- Webb, A. J., Lewis, D. R., Lott, M. F., Brookes, S. T., & Farndon, J. R. (1999). Improving cytological diagnosis and surgical management of parotid adenolymphoma. *British Journal of Surgery*, 86, 1275-1279.
- Wiggang, K. T., Reilly, C. M., Kass, P. H., & Maggs, D. J. (2016). Histologic and immunohistochemical predictors of clinical behavior. *Veterinary Ophthalmology*, 9, 44-55.
- Withrow, S. J. (2007). The etiology of cancer. *Small Animal Clinical Oncology*, 6, 15-17.
- Withrow, S. J., & Vail, D. M. (2007). *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, (4th ed.). Elsevier Saunders.
- Yager, J. A., & Wilcock, B. P. (1994). *Color atlas and text of surgical pathology of the dog and cat: dermatopathology and skin tumors* (Capítulo 3, pp. 239-313). Wolfe.
- Yang, A. S., & Chapman, P. B. (2009). The history and future of chemotherapy for melanoma. *Hematology/Oncology Clinics*, 23(3), 583-597.