



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CAMPUS II – AREIA-PB
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

LÍDIA GOMES RANGEL BANDEIRA

MELANOMA METASTÁTICO SEM FOCO PRIMÁRIO
IDENTIFICÁVEL EM UM CÃO FILA BRASILEIRO –
RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

AREIA
2018

LÍDIA GOMES RANGEL BANDEIRA

**MELANOMA METASTÁTICO SEM FOCO PRIMÁRIO
IDENTIFICÁVEL EM UM CÃO FILA BRASILEIRO –
RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como requisito parcial à obtenção do título de
Bacharel em Medicina Veterinária pela
Universidade Federal da Paraíba.

Orientadora: Profa. Dra. Gisele Castro Menezes

AREIA

2018

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

B214m Bandeira, Lidia Gomes Rangel.

Melanoma metastático sem foco primário identificável em um cão Fila Brasileiro - Relato de caso e revisão de literatura / Lidia Gomes Rangel Bandeira. - João Pessoa, 2018.

36 f. : il.

Orientação: Gisele Castro Menezes.

Coorientação: Telma Sousa Lima.

Monografia (Graduação) - UFPB/CCA.

1. Tumor melanocítico. 2. Massa pulmonar. 3. Diagnostico patológico. I. Menezes, Gisele Castro. II. Lima, Telma Sousa. III. Título.

UFPB/CCA-AREIA

LÍDIA GOMES RANGEL BANDEIRA

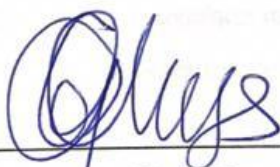
**MELANOMA METASTÁTICO SEM FOCO PRIMÁRIO
IDENTIFICÁVEL EM UM CÃO FILA BRASILEIRO – RELATO
DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para a
obtenção do título de Bacharel(a) em Medicina Veterinária pela Universidade
Federal da Paraíba.

Aprovado em 27/ 11/2018.

Nota: 10

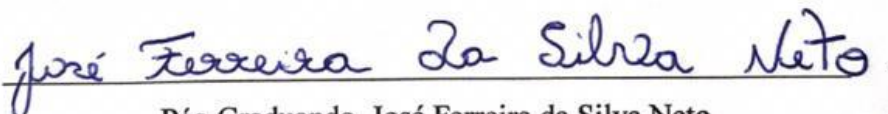
BANCA EXAMINADORA



Prof. Dra. Gisele Castro Menezes
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)



Pós-Graduanda, Telma de Sousa Lima
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)



Pós-Graduando, José Ferreira da Silva Neto
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por abençoar o meu caminho durante esse trabalho. A fé que tenho em ti alimentou meu foco, minha força e minha disciplina.

Aos meus ídolos, meus pais João Filho e Ivone, obrigada pelo amor incondicional e pelo exemplo de vida. Também sou grata aos meus avós Narciso e Maria, que me ensinaram valores importantes e contribuíram com a minha educação.

Ao meu irmão, Lucas, pelo tempo que tive que deixei de estar com você, obrigada pelo apoio e torcida.

Agradeço ao meu marido Renato, que ao longo desses meses me deu não só força, mas apoio para vencer essa etapa da vida acadêmica. Obrigada, meu amor, por suportar as crises de estresse e minha ausência em diversos momentos.

Gostaria de agradecer minha família que mesmo distante torciam por mim, muito obrigado.

Meu eterno agradecimento a todos os meus amigos, Leticia, Bebel, Robertinha, Cibely, Carminha, Maria, Barbara e Ivanclayton que deram uma contribuição valiosa para a minha jornada acadêmica. Obrigada pelos conselhos, palavras de apoio, puxões de orelha e risadas. Só tenho a agradecer e dizer que esse TCC também é de vocês.

As irmãs de coração que a universidade me deu, Jocy e Yathiaia, vocês tornaram tudo mais fácil, obrigado pelas risadas e momentos de diversão, vou levar nossa amizade por onde eu for.

Agradeço à instituição UFPB, que me proporcionou a chance de expandir os meus horizontes.

A minha orientadora, pelo empenho dedicado à elaboração deste trabalho.

A Telma por todos as orientações e tempo que dedicou a mim e ao meu trabalho, muito obrigado.

A compaixão para com os animais é uma das nobres virtudes da natureza humana
(Charles Darwin)

LISTA DE QUADROS E FIGURAS

Figura 1	Apresentação clínica do melanoma em cães. A- Massa enegrecida na íris com extensão extraocular. Fonte: PERLMANN (2010). B- Melanoma em dígito de cão. Fonte: CriticalCareDVM (2017). C- Lesões múltiplas de melanoma em pele de cão. Fonte: TEIXEIRA (2011) 15
Figura 2	Melanoma maligno em cão. Nódulo metastático localizado no pulmão. Fonte: BATISTA (2007) 15
Figura 3	Tumores melanocíticos em cães e gatos. A- Melanoma em cavidade oral exibindo multilobulação e intensa coloração enegrecida. Fonte: CriticalCareDVM (2017). B- Melanocitoma em felino. Notar irregularidade da área pigmentada. Fonte: BHVG (2018) 18
Figura 4	Achados de necropsia. A- Massa tumoral 50x25 cm. B – Parênquima pulmonar com massa neoplásica negra. C e D- Áreas de metástases multifocal em parênquima pulmonar. Fonte: Arquivo pessoal..... 23
Figura 5	Melanoma primário em pulmão. A- Área bem delimitada, parcialmente encapsulada, constituída de melanócitos pleomórficos com acentuada produção de pigmento acastanhado compatível com melanina, que pode ser observado em permeio aos alvéolos. Hematoxilina-Eosina, objetiva de 10x. B- Células arranjadas em ninhos com padrão variando de arredondada a fusiforme e ocasionalmente preenchido por melanina. Hematoxilina-Eosina, obj. 40 x. 25
Quadro 1	Sistema TNM para melanomas conforme OMS. Fonte: DALECK (2016) 16

BANDEIRA, Lídia Gomes Rangel, Universidade Federal da Paraíba, Novembro de 2018.
Melanoma metastático sem foco primário identificável em um cão Fila Brasileiro - Relato de caso e revisão de literatura. Orientadora: Gisele Castro Menezes.

RESUMO- Melanomas são neoplasmas malignos oriundos dos melanócitos e são frequentemente diagnosticados na pele de cães. Frequentemente o pulmão é alvo de metástases de diversos tumores, contudo, a ocorrência do melanoma primariamente no pulmão sem foco cutâneo aparente é raro na espécie canina. O objetivo deste estudo é descrever um caso de melanoma pulmonar sem foco primário identificável em um cão. Trata-se de um cão Fila Brasileiro, de 10 anos de idade, atendido no Hospital veterinário da Universidade federal da paraíba com histórico de apatia, anorexia e emagrecimento há 30 dias. O animal foi submetido a raio X pulmonar, ultrassonografia abdominal e toracotomia, pela qual foi identificado uma massa enegrecida irregular envolvendo pulmão e mediastino. Dada a condição clínica do paciente e o prognóstico desfavorável, o animal foi encaminhado à eutanásia e sequente necropsia e avaliação histopatológica. Os achados macroscópicos revelaram uma massa firme, enegrecida, formando nódulos multifocais que, em geral, protruíam da superfície pleural pulmonar e estendia-se ao mediastino. Fragmentos de órgãos das cavidades foram encaminhadas à histopatologia para coloração rotineira com hematoxilina e eosina e observou-se massa expansiva e infiltrativa constituída por melanócitos pleomórficos, formando ninhos, associadas a melanina intra e extracelular, espalhadas por todo parênquima pulmonar. Não foram observadas alterações nos demais tecidos avaliados. O diagnóstico de melanoma foi estabelecido com base nos achados clínicos e patológicos, sendo confirmados por meio de histopatologia. Melanomas são tumores melanocíticos comumente observados na pele de cães e podem metastatizar para órgãos como pulmão e linfonodos, contudo, focos em órgãos cavitários sem nódulos cutâneos aparentes é raro na espécie canina. Há descrição de melanomas congênitos em espécies de produção, contudo são observados em animais ainda jovens. Melanomas primários são descritos na laringe em pacientes humanos fumantes crônicos, contudo não há um mecanismo bem definido para sua ocorrência em pacientes caninos. Melanomas são importantes neoplasmas de cães e sua ocorrência sem foco primário aparente deve ser melhor estudada a fim de se compreender fatores predisponentes à sua ocorrência, e deve ser incluído no diagnostico diferencial de neoplasias pulmonares e metastáticas.

PALAVRAS CHAVE: tumor melanocítico, massa pulmonar, diagnóstico patológico

BANDEIRA, Lília Gomes Rangel, Universidade Federal da Paraíba, Novembro de 2018.
Metastatic melanoma without identifiable primary focus in a dog Fila Brasileiro - Case report and literature review. Orientadora: Gisele Castro Menezes

ABSTRACT- Melanomas are malignant neoplasms originating from melanocytes and are often diagnosed on the skin of dogs. Often the lung is metastasized to several tumors, however, the occurrence of melanoma primarily in the lung without apparent cutaneous focus is rare in the canine species. The aim of this study is to describe a case of lung melanoma with no identifiable primary focus in a dog. It is a 10-year-old Fila Brasileiro dog, attended at the Veterinary Hospital of the Federal University of Paraíba with a history of apathy, anorexia and weight loss for 30 days. The animal was submitted to pulmonary X-ray, abdominal ultrasonography and thoracotomy, by which an irregular black mass involving the lung and mediastinum was identified. Given the patient's clinical condition and unfavorable prognosis, the animal was referred to euthanasia and subsequent necropsy and histopathological evaluation. The macroscopic findings revealed a firm, black mass, forming multifocal nodules that, in general, protruded from the pulmonary pleural surface and extended to the mediastinum. Fragments of organs of the cavities were referred to histopathology for routine staining with hematoxylin and eosin and an expansive and infiltrative mass consisting of pleomorphic melanocytes, forming nests, associated with intra- and extracellular melanin, was scattered throughout the lung parenchyma. No changes were observed in the other tissues evaluated. The diagnosis of melanoma was established based on the clinical and pathological findings, being confirmed by means of histopathology. Melanomas are melanocytic tumors commonly seen on the skin of dogs and may metastasize to organs such as the lung and lymph nodes, however, foci in cavity organs with no apparent cutaneous nodules are rare in the canine species. There are descriptions of congenital melanomas in production species, however they are observed in still young animals. Primary melanomas are described in the larynx in human chronic smoking patients, however there is no well-defined mechanism for its occurrence in canine patients. Melanomas are important neoplasms of dogs and their occurrence without apparent primary focus should be better studied in order to understand factors predisposing to their occurrence and should be included in the differential diagnosis of lung and metastatic neoplasms.

KEY WORDS: melanocytic tumor, lung mass, pathological diagnosis

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	11
2.1. Melanócitos.....	11
2.2. Melanina.....	12
2.3. Neoplasias melanocíticas em caes.....	13
2.4. Neoplasia melanocíticas malignas em cães.....	13
2.4.1. Etiologia	13
2.4.2. Aspectos clínicos.....	14
2.4.3. Aspectos patológicos.....	17
2.4.3.1. Macroscópicos	18
2.4.3.2. Aspectos histopatológicos.....	18
2.4.4. Diagnóstico.....	19
2.4.5. Prognostico.....	19
2.4.6. Tratamento.....	20
3. RELATO DE CASO.....	21
4. DISCURSÃO.....	21
5. CONCLUSÃO	27
REFERÊNCIAS	28

1. INTRODUÇÃO

O termo neoplasma refere-se à proliferação anormal e descontrolada das células que pode ocorrer devido uma variedade de fenômenos biológicos. A ocorrência de neoplasias em animais de companhia vem aumentando exponencialmente, e isso deve-se, especialmente, à maior longevidade desses animais, em virtude de dietas balanceadas, cuidado com vacinações e métodos diagnósticos, dentre outros (WITHROW e MACEWEN, 1996; MARIA et al., 1998; MORRISON, 1998).

Os tumores de pele ocorrem com frequência em cães e representam cerca de 30% dos neoplasmas nessa espécie (GOORMAN e DOBSON, 1995). Dentre eles, destacam-se os mastocitomas, adenoma perianal, lipoma, adenoma de glândula sebácea, fibrossarcoma, melanoma, histiocitoma, carcinoma de células escamosas, hemangiopericitoma e o carcinoma de células basais (VAIL e WITHROW, 1996).

Os melanomas são neoplasmas com origem nos melanócitos e melanoblastos e são relatados com maior frequência em cães e equinos tordilhos e, em menor proporção em ruminantes e felinos (SMITH et al., 2002; SCOTT et al., 2001). Esses tumores podem acometer qualquer região do corpo, mas ocorrem geralmente em áreas pigmentadas como cavidade oral, pele e globo ocular (KITCHELL 2009; RODASKI & WERNER, 2009). Não há, no entanto, predisposição racial para sua ocorrência, embora sejam frequentemente descritos em cães das raças Schnauzer, Chow chow, Sharpei, Terrier escocês, Golden retriever e Doberman. De um modo geral, animais idosos com idade a partir dos dez anos são os mais acometidos (GOLDSCHMIDT & GOLDSCHMIDT, 2017) e podem estar relacionados à exposição solar, manchas preexistentes, fatores hereditários e a agentes carcinógenos (COTRAN et al., 1996).

É rara a manifestação primária em outras estruturas orgânicas, sendo descrito apenas um caso em cão, na região de laringe (TANNUS et al., 2013). Sua ocorrência em vísceras frequentemente é associada a metástases, afetando pulmão e linfonodos próximos ao foco primário (SMITH et al., 2002).

A investigação do sítio primário é de extrema importância na determinação da terapêutica e do prognóstico do paciente nesses casos, contudo, o diagnóstico desses processos em órgãos cavitários torna-se complexo, sendo frequentemente descrito junto a sinais clínicos sistêmicos, tornando, inclusive, o prognóstico reservado. O objetivo deste trabalho é descrever um caso de melanoma de origem primária em pulmão em um canino.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

A oncologia tem se destacado bastante na medicina veterinária especialmente em virtude do aumento de diagnóstico de neoplasmas em cães e gatos. Os tumores se tornaram uma importante causa de consulta ao veterinário e, inclusive, de morte de animais de companhia (SOUZA et al., 2006). Esse fenômeno pode estar associado à maior longevidade que tem se observado em cães e gatos, principalmente devido aos cuidados frequentes com relação a imunidade, alimentação balanceada, entre outros (DE NARDI et al., 2002; ROSSETTO et al., 2009).

Os tumores de pele ocorrem com frequência em cães e representam cerca de 30% dos neoplasmas nessa espécie (GOORMAN e DOBSON, 1995). Dentre eles, destacam-se os mastocitomas, adenoma perianal, lipoma, adenoma de glândula sebácea, fibrossarcoma, melanoma, histiocitoma, carcinoma de células escamosas, hemangiopericitoma e o carcinoma de células basais (VAIL e WITHROW, 1996).

Os melanomas são neoplasmas com origem nos melanócitos e melanoblastos e são relatados com maior frequência em cães e equinos tordilhos e, em menor proporção em ruminantes e felinos (SMITH et al., 2002; SCOTT et al., 2001). Esses tumores podem acometer qualquer região do corpo, mas ocorrem geralmente em áreas pigmentadas como cavidade oral, pele e globo ocular e podem estar relacionados à exposição solar, manchas preexistentes, fatores hereditários e a agentes carcinógenos (COTRAN et al., 1996).

2.1 Melanócitos

A pele é composta por camadas e estruturas diferentes, que têm origem de um tegumento embrionário primário e possui, em sua composição, células da epiderme primitiva, onde todas essas camadas estão expostas aos riscos de transformação neoplásica. Na camada epidérmica existem 4 tipos celulares distintos, dentre eles os melanócitos que correspondem a 5% das células observadas na pele (MULLER et al., 2001).

Melanócitos são células dendríticas provenientes dos melanoblastos neuroectodermicos que migram para derme, epiderme, membranas mucosas e coróide no período de embriogênese (SMITH et al., 2002). Na pele, estão presentes na camada basal da epiderme, entre os queratinócitos basais. Normalmente os melanócitos não têm conexão entre eles, porém se unem aos queratinócitos por proteínas de adesão produzidas por ambas as células. Essas proteínas são

as E-Caderinas, e são consideradas essenciais para a dominação dos melanócitos pelos queratinócitos. Para cada melanócito, cinco queratinócitos estão à sua volta (HSU et al., 2000; HAASS et al., 2005).

Essas células são responsáveis pela produção de melanina, um pigmento endógeno importante que atua bloqueando os raios ultravioletas (GOLDSCHMIDT & GOLDSCHMIDT, 2017). Essa melanina é acondicionada nos melanossomos, que ficam acumulados dentro do citoplasma dos ceratinócitos, e é transferida para eles através dos processos dendríticos. Os melanócitos são considerados células estáveis e só proliferam quando sofrem injúrias (BARNHILL et al., 1995). Apesar de surgirem de células pigmentadas, no processo de mutação, os melanócitos podem aparecer como nódulos pigmentados ou não (GOLDSCHMIDT & GOLDSCHMIDT, 2017).

Os melanócitos apresentam-se como células de formato redondo com prolongamentos, citoplasma claro e núcleo oviforme (MONTANARI, 2016).

2.2 Melanina

A melanina é o pigmento que atua distribuindo cor para pele, pelos e olhos. Essa pigmentação é regulada, distribuída e influenciada por fatores ambientais, genéticos e endócrinos (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2013). Uma grande parte da melanina é encontrada na camada basal da epiderme, mas pode ser encontrado por todas as camadas epidermais, como nos cães de pele escura (MULLER et al., 2001).

Esse pigmento é produzido nos melanócitos através da participação da enzima tirosinase. Essa enzima também age na 3,4-di-hidroxifenilalanina (dopa) e produz a dopa-quinona, que através de transformações converte-se em melanina. Produzida nos polirribossomos a tirosinase é posteriormente distribuída no retículo endoplasmático rugoso, e acumulada nos melanossomos do complexo de Golgi onde se dar início a produção de melanina, quando essa síntese é finalizada e os melanossomos estão repletos de melanina, são chamados de grânulo de melanina (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2013).

2.3 Neoplasias melanocíticas em cães

Neoplasias melanocíticas em cães e gatos são divididas em benignas e malignas denominadas respectivamente de melanocitomas e melanomas. Os tumores melanocíticos em cães representam de 9 a 20% de todas as neoplasias cutâneas, sendo 7% malignos e entre 3 e

4% benignos (DALECK, 2016). O primeiro caso de tumores melanocíticos em cão foi relatado em 1882. Nesse trabalho foram analisados 101 animais onde os tumores se localizavam distribuídos em olhos, boca e pele, e em 20 cães o tumor se apresentava na forma maligna (SASTRY, 1953).

De um modo geral, essas neoplasmas são firmes, ocorrendo de forma única ou múltipla, cujas dimensões são bastante variáveis. Os processos benignos geralmente são circunscritos e bem delimitados, enquanto a morfologia dos melanomas é mais variável. No entanto a coloração enegrecida é característica tanto de neoplasmas benignos quanto malignos (DALECK, 2016). Apesar de surgirem de células pigmentadas, no processo de mutação, os melanócitos podem aparecer como nódulos pigmentados ou não (GOLDSCHMIDT e GOLDSCHMIDT, 2017).

2.3 Neoplasia melanocíticas malignas em cães

Apesar de ser comum o aparecimento de melanomas na espécie canina, uma porcentagem pequena de apenas 10% se origina na pele (GOLDSCHMIDT & GOLDSCHMIDT, 2017). A predisposição racial não é um fator para o surgimento de melanoma nessa espécie. Embora venham ocorrendo relatos frequentes do seu acometimento em algumas raças como Schnauzer, Chow chow, Sharpei, Terrier escocês, Golden retriever e Dobermann, o que pode estar associado à predisposição genética (GOLDSCHMIDT & GOLDSCHMIDT, 2017). Animais idosos com idade a partir dos 10 anos são os mais acometidos. (GOLDSCHMIDT & GOLDSCHMIDT, 2017).

2.4.1 Etiologia

A ocorrência do melanoma pode estar associada a fatores genéticos e moleculares, consanguinidade, trauma, exposição a produtos químicos, hormonais além da susceptibilidade genética (TEIXEIRA et al., 2010). Entre os fatores genéticos a mutação da proteína p53 talvez seja a mais importante na ocorrência de tumores nos animais. A atuação do gene TP53, que codifica a proteína supressora de tumor p53, atua na célula fazendo reparações de DNA, induzindo a apoptose, na antiangiogênese e manutenção da célula no ponto de regulação do ciclo celular (BENNET, 2008). Na mutação da p53 pode ocorrer um aumento de estabilidade e desencadear, como consequência, aumento de sua meia vida e ainda desenvolver funções que estão normalmente associadas a desenvolvimento da neoplasia e metástases (LOZANO, 2007).

O estabelecimento do melanoma maligno cutâneo é um processo que envolve várias fases, que se inicia de forma benigna, por manchas na pele, a partir das quais ocorre displasia até ocorrer a formação de um tumor invasivo e metastático (MANZAN et al., 2005). Além disso, a diminuição da síntese de E-Caderinas e a produção da N-caderina pode estar correlacionada à gênese do melanoma. Os fatores relacionados à carcinogênese em sítios primários viscerais não estão bem esclarecidos na medicina veterinária, contudo na espécie humana o consumo de álcool e tabaco são apontadas como importantes causas de neoplasmas em cavidade oral, esôfago e pulmão (WUNSCH et al. 2010).

Ainda não se sabe ao certo, mas alguns pesquisadores levantaram hipóteses que se o melanoma pulmonar primário pode surgir, então deve existir uma célula contendo melanina que sirva como precursor (OST et al., 1999). Os tumores primários no pulmão mais frequentes são carcinomas, com o adenocarcinoma de origem bronquial ou epitelial alveolar (SOAVE et al. 2008).

Os animais, principalmente os cães, vêm servindo de modelo para estudos do câncer em humanos, pois algumas neoplasias têm comportamento idêntico em ambos. Além disso, o fato de cães e humanos dividirem frequentemente o mesmo ambiente faz da espécie canina uma importante sentinela para carcinógenos ambientais (BRONDEN et al., 2009). Maiores estudos precisam ser conduzidos afim de estabelecer uma relação entre o constante contágio com carcinógenos ambientais e o desenvolvimento de neoplasias em cães.

2.4.2 Aspectos clínicos

Os principais locais de acometimento dos melanomas são cavidade oral, pele e olhos (FIGURA 1A, B e C), especialmente em cães (KITCHELL 2009; RODASKI & WERNER, 2009). Contudo sua ocorrência em equinos e ruminantes também vem sendo relatada, em áreas pouco pigmentadas como comissura labial, plano nasal, períneo e vulva. Nesses animais, especula-se que ocorram como acúmulo de melanina nos melanófagos durante o processo de despigmentação e ocorre devido por um estímulo para formação de novos melanoblastos ou intensificação da atividade deles, o que vai originar áreas de sobreposição da melanina na derme que podem estimular hiperplasia das células e gerar a neoplasia (GOETZ et al. 1990; SMITH et al., 2002).



Figura 1. Apresentação clínica do melanoma em cães. A- Massa enegrecida na íris com extensão extraocular. Fonte: PERLMANN (2010). B- Melanoma em dígito de cão. Fonte: CriticalCareDVM (2017). C- Lesões múltiplas de melanoma em pele de cão. Fonte: TEIXEIRA (2011).

A localização, tamanho e estágio tumoral, além da presença de metástases, são essenciais para determinação do prognóstico e escolha da terapia (BERGMAN et al., 2013). Inseridos na classificação de melanomas cutâneos, aqueles com localização nos dígitos parecem apresentar um pior prognóstico (SMEDLEY et al., 2014). Os melanomas malignos, que se desenvolvem em cavidade oral e globo ocular, geralmente têm metastização pulmonar (FIGURA 2D) e para linfonodos, e possuem caráter infiltrativo, o que exige uma retirada cirúrgica ampla, com boa margem de segurança (MODIANO et al., 1999; GOLDSCHMIDT e GOLDSCHMIDT, 2017).



Figura 2. D- Melanoma maligno em cão. Nódulo metastático localizado no pulmão. Fonte: BATISTA (2007).

Nos melanomas a célula cancerosa prolifera em alta velocidade e perdem a capacidade de se aderirem (devido uma secreção enzimática que atacam a matriz extracelular) e invadem os tecidos vizinhos, adentram os vasos sanguíneos e linfáticos e se proliferam pelo organismo,

podendo chegar a locais distantes da sua origem, onde vão dar origem a tumores secundários que são chamados de metástases. Essas células malignas vão produzir moléculas e estimular a angiogênese (PRICE et al, 1997).

Pouco se sabe sobre os sítios primários em vísceras, sendo descrito apenas um caso na literatura veterinária, cuja localização anatômica foi em laringe em um poodle de 11 anos (TANNUS et al., 2013). Em humanos, de um modo geral, o envolvimento de órgãos cavitários pode envolver vias aéreas superiores, leptomeninges, vesícula biliar, esôfago, fígado, ovários, colo do útero, útero, adrenal glândulas e trato geniturinário. No caso do envolvimento oral pode causar halitose, sialorreia, é possível o aparecimento de sangue puro ou junto com a saliva, e comum também linfadenopatia, inapetência, dificuldade de apreensão da comida e emagrecimento, no caso do envolvimento oral (FONSECA et al., 2014). Uveíte não responsiva, opacidade na córnea, endoftalmia por necrose tumoral, glaucoma e uma massa tumoral visível são sinais frequentes em melanoma ocular (KLEINER; SILVA; MASUDA, 2003).

Nos melanomas cutâneos a retirada cirúrgica com margem de segurança, o estudo histopatológico e a localização da lesão são primordiais para o tratamento, diagnóstico e prognóstico, respectivamente, onde através deles é possível estabelecer o grau de malignidade e curso do tratamento (MANZAN et al., 2005; GOLDSCHMIDT & GOLDSCHMIDT, 2017). Para tanto, pode auxiliar o sistema TNM de classificação tumoral. A American Joint Committee on Cancer (AJCCC) e a União Internacional de Controle do Câncer (UICC) utilizam esse sistema como ferramenta para estadiamento de diferentes tipos de câncer em humanos (ONCOGUIA, 2015). T= tumor primário, N=linfonodos e M=metástases e cada neoplasma possui sua versão do sistema de classificação. A seguir (quadro 1), o sistema TNM para melanomas.

<u>TUMOR PRIMÁRIO (T)</u>	<u>LINFONODOS REGIONAIS (N)</u>
TX: tumor primário não pode ser avaliado	NX: linfonodos regionais não podem ser avaliados
T0: não há evidência de tumor primário	N0: ausência de metástases em linfonodos regionais
Tis: carcinoma in situ	N1: metástase em linfonodos regionais
T1: tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão	
T2: tumor com mais de 2 cm e até 5 cm em sua maior dimensão	<u>METÁSTASES A DISTÂNCIA (M)</u>
T3: tumor com mais de 5 cm em sua maior dimensão	MX: presença de metástase a distância não pode ser avaliada
T4: tumor que invade estruturas extra dérmicas profundas, por exemplo, cartilagem, músculo esquelético ou osso	M0: ausência de metástase a distância
	M1: metástase a distância

Quadro 1. Sistema TNM para melanomas conforme OMS. Fonte: DALECK (2016).

A localização é, portanto, um fator importante na determinação do prognóstico. Segundo Spangler e Kass (2006), através de um estudo retrospectivo, o tempo médio de sobrevivência em animais que possuíam a forma cutânea foi de 725 dias, já os que tiveram essa neoplasia em cavidade oral e ou membros e lábios foi de 147 e 676 dias respectivamente, o que implica dizer que animais com melanomas cutâneos tem uma maior expectativa de vida comparados aos outros locais. Nos melanomas orais, o grau de malignidade pode intensificar em 90% (MELEO, 1997).

Sua ocorrência primária em pulmão não é relato com frequência em espécies domésticas. Quando afetando o pulmão, processos neoplásicos são acompanhados de tosse crônica, intolerância ao exercício, emagrecimento progressivo, taquipneia e/ou dispneia, dificuldade respiratória que pode ser causada por pneumotórax, efusão pleural compressão de vias aéreas e hemoptise embora seja raro (HAWKINS, 2004; COUTO, 1998; NELSON; SELLON, 2005). Nesse sentido, o prognóstico desses casos é desfavorável, tendo em vista sinais clínicos inespecíficos e dificuldade de diagnóstico clínico precoce.

2.4.3 Aspectos patológicos

2.4.3.1 Macroscópicos

Os melanomas cutâneos apresentam-se como tumores únicos, sem delimitações definidas, sem presença de cápsula, e sua coloração pode variar de tons acinzentados a castanho-enegrecido, e apresentam divergências de tamanho (FIGURA 3) (SILVA, 2013). O tumor pode apresentar macroscopicamente com aspecto fibroso e superfície ulcerada. Pode ainda apresentar-se hemorrágico, com crescimento rápido e friável (MORRIS & DOBSON, 2007).

O tamanho varia de milímetros a 10 cm de comprimento com superfície irregular e assimétrica. Devido seu surgimento com várias apresentações, na rotina clínica pode ser confundido com outros tumores de pele como carcinomas, sarcomas, linfomas e tumores osteogênicos (GILLARD et al., 2013; NISHIYA et al., 2016).

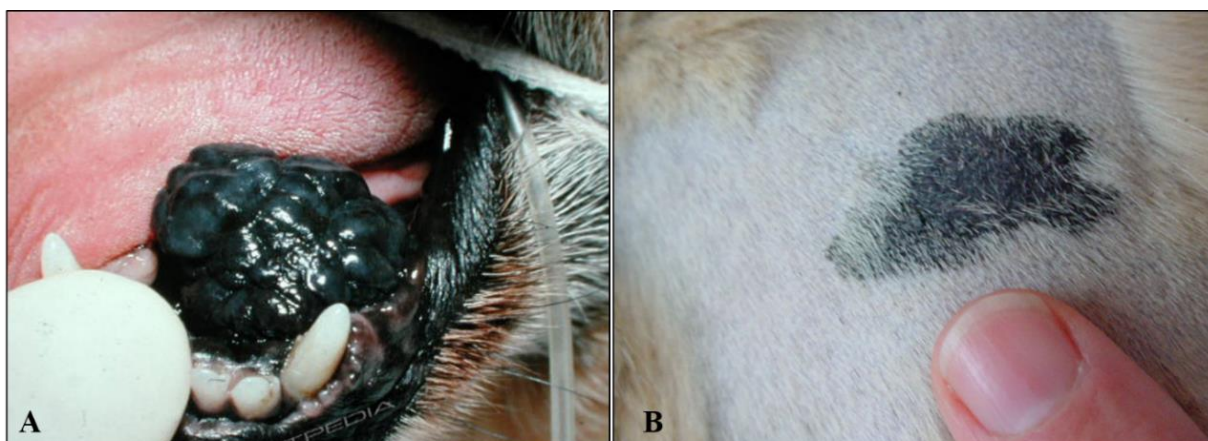


Figura 3. Tumores melanocíticos em cães e gatos. A- Melanoma em cavidade oral exibindo multilobulação e intensa coloração enegrecida. Fonte: CriticalCareDVM (2017). B- Melanocitoma em felino. Notar irregularidade da área pigmentada. Fonte: BHVG (2018).

2.4.3.2 Aspectos histopatológicos

Do ponto de vista histopatológico os melanomas podem ser divididos em fusiformes ou epiteoides. E ainda de acordo com a quantidade de melanina produzida podem ser classificados em melânicos ou amelânicos. Neoplasias com padrões fusiformes apresentam-se como feixes entrelaçados, já os epitelioide apresentam padrão de ninhos com estroma discreto e fibrovascular (Teixeira, 2011; DALECK, 2008). Porém, ao ascender à malignidade da neoplasia, os melanócitos diminuem a produção de melanina, assim como o formato das células se modificam e passam a assumir tipos curtos ou longos, fusiformes ou do tipo epitelioide e o citoplasma passa a ser grande e claro (ABREU et al., 2014).

O citoplasma das células cancerosas normalmente é biofílico, devido à maior quantidade de ribossomos, sendo uma característica das células em proliferação. O retículo

endoplasmático e o complexo de Golgi são geralmente pouco desenvolvidos, e as mitocôndrias e lisossomos, pouco numerosos (BUICK e TANNOCK, 1992; JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2000)

As células tumorais apresentam variações de tamanho de núcleo e ainda variações em comparação com o citoplasma. Esse núcleo na maioria das vezes é hipercromático, porém podem aparecer hipocromático, com cromatina frouxa e vesiculada. Os nucléolos podem variar em número e tamanho. Algumas células podem apresentar binucleação e mitoses abundantes (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2000).

2.4.4 Diagnóstico

Para chegar ao diagnóstico definitivo do melanoma as características macroscópicas e microscópicas, o exame histopatológico para análise do grau de malignidade, e classificação do tumor são essenciais (MANZAN et al., 2005; GOLDSCHMIDT & GOLDSCHMIDT, 2017). O citológico é muito importante pois é através dele que podemos observar presença de anisocariose, Anisocitose, macronucleolise, figuras de mitose atípicas, nucléolos atípicos e Pleomorfismo marcado que são característicos de neoplasias malignas (DALECK, 2016).

Os critérios de malignidade usados na diferenciação dos tumores melanocíticos benignos e malignos em cães incluem índice mitótico, macrocariose, anisocariose, Pleomorfismo nuclear, hipercromasia, agregação anormal da cromatina, núcleo atípico, um ou mais nucléolos distintos, figuras de mitose atípicas e invasão linfática vascular e sanguínea (DALECK, 2016)

A avaliação Imunohistoquímica é outra forma de diagnóstico, onde a proteína S-100 é bastante utilizada. Essa proteína é encontrada em células que advêm da crista neural (GIUDICE et al., 2010) marcando em coloração acastanhada os tumores que expressam sua produção. Outros marcadores tais como Vimentina e Melan-A também podem ser utilizados para seu diagnóstico confirmatório (MODIANO et al., 1999; NEWMAN et al., 2012; Teixeira, 2011).

Para entender o prognóstico a OMS criou uma classificação, onde os dados obtidos através da avaliação clínica e diagnóstico realizados antes do estabelecimento do tratamento eram avaliados (TEIXEIRA, 2011). Nessa classificação a disseminação anatômica é analisada em três aspectos: (T) que se refere ao tumor primário, onde se caracteriza pelo tamanho da expansão da lesão em local primário e se envolve estruturas adjacentes; (N) corresponde aos Linfonodos Regionais e (M) que são as metástases (DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2009)

2.4.5 Prognóstico

Alguns fatores são levados em consideração para determinação do prognóstico dos melanomas como a localização, tamanho, presença de metástase e características histopatológicas do tumor (BERGMAN, 2007; BROCKLEY et al., 2013). O estadiamento clínico das neoplasias, é usado para auxiliar no estabelecimento do prognóstico e tratamento (DALECK, 2016).

Geralmente o prognóstico do melanoma apresenta-se desfavorável, pois a taxa de mortalidade é alta, em torno de 90%, com sobrevida de apenas aproximadamente um ano, que estão relacionadas as metástases, mesmo após procedimento cirúrgico (SANTOS et al., 2005).

Os tumores com localização em cabeça e pescoço apresentam prognóstico desfavorável na maioria das vezes, pois geralmente possuem alto grau de malignidade e capacidade de invasão. Além disso, a proximidade das estruturas dificulta a retirada cirúrgica com margem de segurança apropriada e torna difícil a manutenção da funcionalidade do órgão (BRONDEN et al., 2009). Os melanomas cutâneos, com localização em dígitos apresentam um pior prognóstico (SMEDLEY et al., 2014).

2.4.6 Tratamento

Para se estabelecer o tratamento é preciso levar em consideração a avaliação do grau de acometimento em cada caso, e do local da neoplasia e dependendo dessas informações pode-se lançar mão da excisão cirúrgica radical, crioterapia, radioterapia e a quimioterapia. Os melanomas são considerados resistentes a radioterapia. Tanto a quimioterapia como a criocirurgia apresentam resultados insatisfatórios em cães (BICHARD & SHERDING, 2003).

A excisão cirúrgica ainda é o tratamento de eleição, assim como a exérese dos linfonodos próximos à neoplasia para avaliação do acometimento de metástase. Porém dependendo do estado geral do animal, e considerando que os benefícios da cirurgia podem ser menores, esse procedimento deve ser evitado (LINDOSO et al., 2017). O procedimento cirúrgico é indicado para tumores pequenos (< 2cm), móveis e bem circunscritos e quando ainda não ocorreu metástases (BERGMAN et al., 2013).

A indicação da radioterapia é restrita a pacientes com um tumor que não pode ser removido cirurgicamente e sem metástases (BERGMAN, 2007). Assim, a radioterapia pode ser usada como alternativa para o controle local ou regional, e não sistêmico da neoplasma (BERGMAN et al., 2013).

É recomendado o uso de quimioterapia no pós-operatório, principalmente nos casos onde o melanoma esteja localizado na extremidade dos membros ou na cavidade oral, com o objetivo de diminuir a taxa de recidiva ou de metástase (DALECK, 2016). Os principais

quimioterápicos utilizados no melanoma são cisplatina e carboplatina, porém além da baixa eficácia, apresentam inúmeros efeitos colaterais. A utilização de cisplatina, leva a nefrotoxicidade, neurotoxicidade, ototoxicidade, mielossupressão, náuseas e vômitos (BARABAS et al., 2008).

A imunoterapia vem sendo usada como tratamento sistêmico do melanoma. Os contras dessa técnica trazem alto custo, a demora da técnica e que dependem do estabelecimento do tumor dos pacientes em linhagens celulares, que é de difícil reprodução e ainda necessitam de mais estudos para ser usado na rotina (BERGMAN, 2007). Porém, a maioria dessas terapias ainda é cara, utilizam técnicas demoradas e dependentes do estabelecimento do tumor dos pacientes em linhagens celulares, sendo de difícil reprodução, além de necessitarem de estudos mais consistentes antes de serem usadas rotineiramente (BERGMAN, 2007).

Essa imunoterapia é em forma de vacina e é utilizada para melanomas oral canino. Administrada com intervalo de 15 dias, durante 60 dias com reforços a cada seis meses durante o resto da vida do animal. Essa técnica é usada para auxiliar o tratamento, não é considerado tratamento de eleição. Os efeitos colaterais são raros e foi comprovada melhora na expectativa de vida dos animais (INTILE, 2010) Em suma, o mecanismo de ação da vacina baseia-se no estímulo para a formação de anticorpos contra a tirosinase tumoral, que é essencial para a síntese de melanina (BERGMAN, 2007).

3. RELATO DE CASO

Um cão, adulto, da raça Fila Brasileiro, com 10 anos de idade foi atendido no Hospital Veterinário da Universidade Federal da Paraíba (UFPB) com histórico de apatia, anorexia e emagrecimento há 30 dias. Durante avaliação clínica observou-se que o animal exibia escore corporal baixo, mucosas hipocoradas a levemente cianóticas, dispneia e taquipneia acentuada. Diante disso, o paciente foi submetido a avaliação hematológica, radiográfica de tórax e ultrassonográfica do abdome.

Ao achados hematológicos foram consistentes com grave anemia normocítica arregenerativa e leucocitose por neutrofilia com desvio a esquerda. Nos achados radiográficos observou-se uma estrutura radiopaca sem contornos definidos em todo tórax, a qual atrapalhava a definição e identificação das estruturas torácicas e comprimia o pulmão, que por sua vez apresentava áreas radiopacas multifocais em todo parênquima, sugestivo de massa neoplásica. Não foram observados resultados significativos em ultrassonografia abdominal.

A partir dos achados radiográficos de tórax, o paciente foi submetido a uma toracotomia exploratória para exploração da cavidade e avaliação da estrutura observada no exame. Verificou-se, nesta ocasião, uma massa firme, enegrecida, formando nódulos multifocais que, em geral, protruíam da superfície pleural pulmonar e estendia-se ao 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, para 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 encaminhado à necropsia no setor de Patologia Veterinária da UFPB, para sequente avaliação sistemática dos órgãos. Os achados de necropsia consistiram em: massa negra, medindo 50cm de comprimento por 25cm de largura, infiltrada na região do mediastino e pulmonar, além de áreas multifocais enegrecidas de diâmetros diferenciados e contornos irregulares que infiltravam o parênquima (FIGURA 4). Não foram observadas alterações nos demais órgãos.

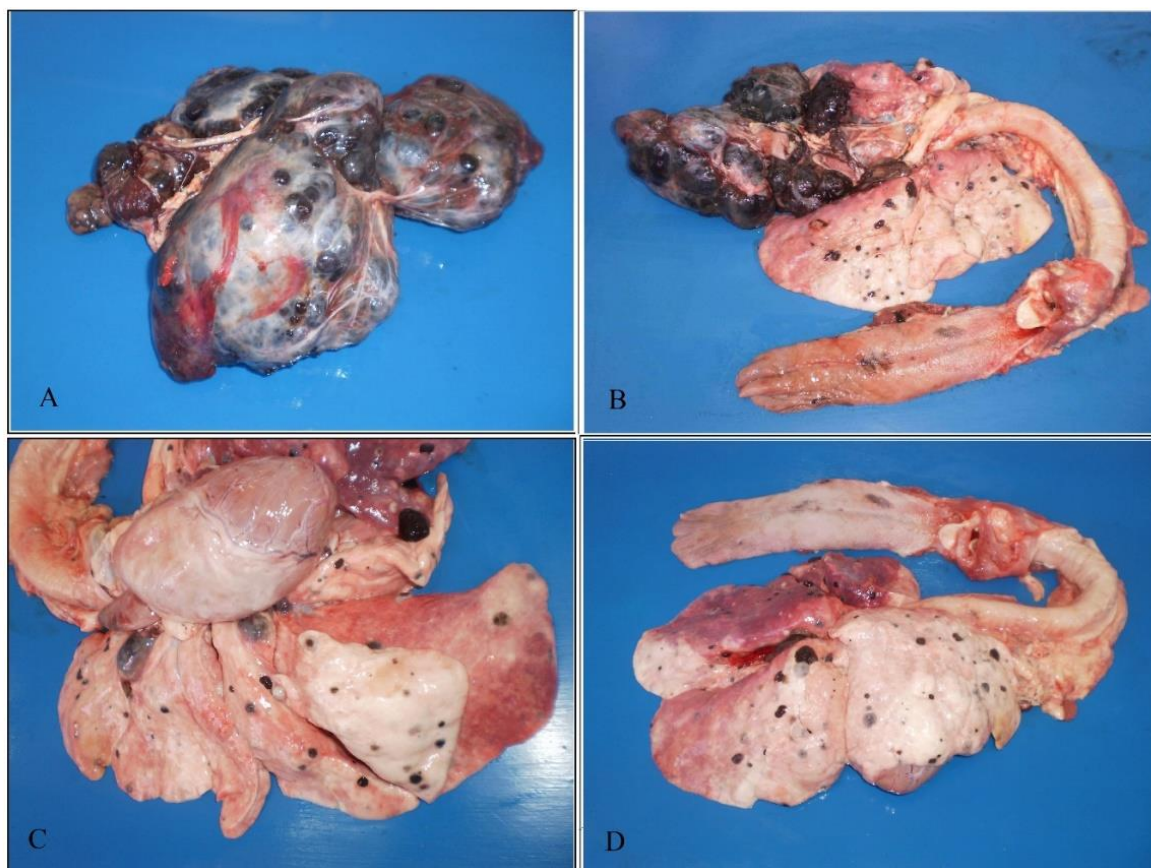


Figura 4. Achados de necropsia de cão com melanoma pulmonar. A- Massa tumoral enegrecida, de 50 x 25 cm, isolada do pulmão. B – Bloco contendo pulmão, esôfago, traqueia e coração mostrando a relação massa: monobloco e a dimensão da massa tumoral. C e D- Áreas multifocais enegrecidas dispostas na superfície pleural. Parênquima pulmonar com massa neoplásica negra.

Fragmentos de órgãos da cavidade torácica, abdominal e sistema nervoso central foram coletados, fixados em formol tamponado a 10% e foram submetidas ao processamento rotineiro de inclusão em parafina, cortes no micrótomo a 0,5 micrômetros de espessura e coloração em Hematoxilina e Eosina (HE) (Fig. 5). Os achados histopatológicos caracterizaram-se por massa expansiva e infiltrativa constituída por melanócitos pleomórficos cujas células variavam de arredondadas a fusiformes, formando ninhos, e sustentadas por moderado estroma fibrovascular. As células atípicas exibiam núcleos grandes e irregulares, anisocitose e anisocariose moderadas e nucléolos múltiplos e evidentes, poucas figuras de mitose e raras binucleações. Havia, ainda, grande concentração de melanina intra e extracelular, espalhadas por todo parênquima pulmonar (FIGURA 5). Não foram observadas alterações nos demais tecidos avaliados.

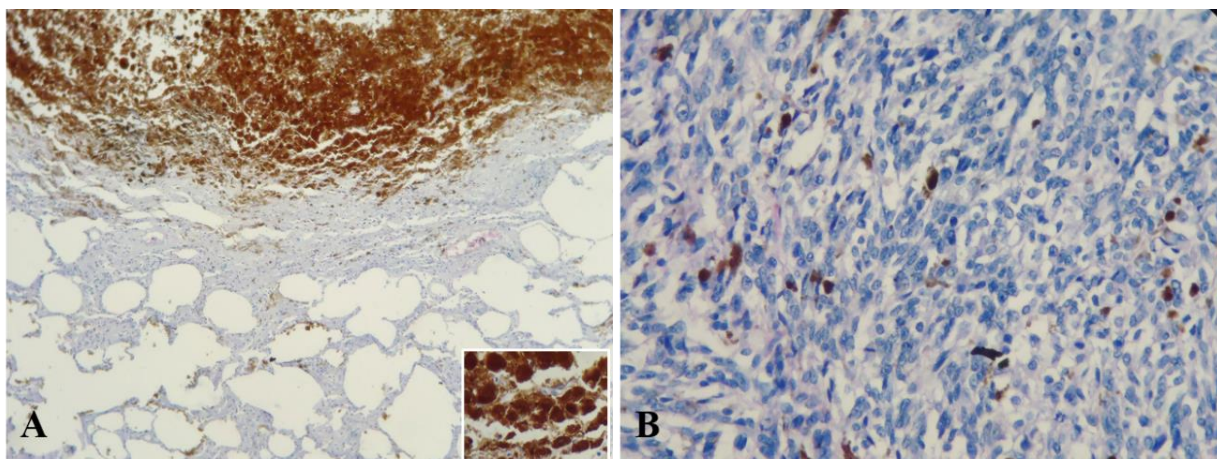


Figura 5. Melanoma primário em pulmão. A- Área bem delimitada, parcialmente encapsulada, constituída de melanócitos pleomorficos com acentuada produção de pigmento acastanhado compatível com melanina, que pode ser observado em permeio aos alvéolos. Hematoxilina-Eosina, objetiva de 10x. B- Células arranjadas em ninhos com padrão variando de arredondada a fusiforme e ocasionalmente preenchido por melanina. Hematoxilina-Eosina, obj. 40 x.

4. DISCUSSÃO

O diagnóstico de melanoma primário pulmonar foi estabelecido com base nos achados de necropsia e histopatologia. Melanomas de origem primária extracutânea são raros em animais domésticos e constituem ainda hoje uma incógnita na oncologia veterinária.

Melanomas são neoplasmas oriundos dos melanócitos, células de origem neuroectodérmicas, e são amplamente descritos na pele de animais tais como em cães e equinos tordilhos e, em menor proporção em ruminantes e felinos (SMITH et al., 2002; SCOTT et al., 2001). São frequentemente encontrados em cães das raças Schnauzer, Chow chow, Sharpei, Terrier escocês, Golden retriever e Doberman, especialmente adultos a idosos (GOLDSCHMIDT & GOLDSCHMIDT, 2017), e podem estar relacionados à exposição solar, manchas preexistentes, fatores hereditários e a agentes carcinógenos (COTRAN et al., 1996). Neste sentido, o animal do presente relato encontra-se na faixa etária predisposta, contudo o padrão racial diverge do que se observa na literatura para a ocorrência de tumores melanocíticos.

Dentre as principais apresentações clínicas do melanoma em cães, destacam-se a cutânea, a ocular, da cavidade oral e ainda nos dígitos, contudo sempre relacionados às células produtoras de melanina residentes da pele. De um modo geral podem acometer qualquer região do corpo, mas ocorrem geralmente em áreas pigmentadas como cavidade oral, pele e globo

ocular (KITCHELL 2009; RODASKI & WERNER, 2009). A ocorrência em pulmão é vista, nesses animais, como focos de metástase, no entanto não foram observados focos primários em pele outras regiões no animal do presente caso.

São considerados raros os casos de neoplasias pulmonares primárias em cães, quando comparado com humanos, correspondem a 1% apenas das neoplasias diagnosticadas (WITHROW, 2001). Em pacientes humanos o melanoma foi descrito primariamente no trato respiratório como um tumor firme (7 cm) que foi detectado no lobo superior do pulmão esquerdo (OST, 1999). Entretanto na espécie canina consta apenas um relato, na região de laringe (TANNUS et al., 2013). Sua ocorrência em vísceras frequentemente é associada a metástases, afetando pulmão e linfonodos próximos ao foco primário (SMITH et al., 2002).

Dentre os fatores apontados para ocorrência de melanoma no trato respiratório em seres humanos destacam-se a poluição e a inalação de tabaco (OGILVIE, et al., 1996). Não há no histórico do paciente, relato de exposição a tais fatores, contudo não se descarta tal possibilidade, tendo em vista que caninos podem desenvolver lesões respiratórias decorrentes do convívio com fumantes (REIF et., al 1998). Tanto em humanos assim como nos animais o melanoma pulmonar primário é considerado raro e com isso as manifestações clínicas e o surgimento, assim como prognóstico e tratamento ainda estão mal definidas (OST, 1999).

Do ponto de vista clínico, os achados observados foram escore corporal baixo, mucosas hipocoradas a levemente cianóticas, dispneia e taquipneia acentuada, sendo portanto bastante inespecíficos, podendo sugerir processos que podem ser confundidos com sinais de doenças cardíacas ou intratorácicas como pneumotórax, efusão pleural, obstrução/compressão de vias aéreas (SOAVE, 2008; HAWKINS, 2004; COUTO, 1998).

Contudo, a partir da avaliação radiográfica, constatou-se envolvimento torácico por uma massa, que se distribuía amplamente na cavidade, e esse achado é compatível com envolvimento neoplásico. As principais neoplasias que podem acometer o pulmão primariamente são o adenocarcinoma com origem em brônquios, ou epitelial alveolar e os de células escamosas porém, aparecem com menos frequência (SOAVE, 2008). No entanto o pulmão é alvo frequente de metástases que podem chegar por via hematogênica, linfática, através do espaço pleural, vias aéreas ou por invasão direta, porém a via hematogênica é a mais comum de ocorrer (HIRAKATA, 1995)

O estudo radiográfico geralmente abrange projeções lateral direita e ventrodorsal/dorsoventral, na tentativa de captar as variações e extensão dos tumores. Tumores pulmonares primários apresentam padrões variáveis, com lesões expansivas, massas circunscritas múltiplas ou isoladas e envoltimentos difuso. Os nódulos pulmonares somente

são detectados quando são maiores que 5 mm, assim sendo radiografias torácicas apresentam cerca de 65 a 97% de possibilidade de detecção (LAMB, 2002). No presente relato, a realização de radiografia foi primordial para observação de massa em pulmão e, a partir daí, direcionar os diagnósticos.

Com relação ao hemograma, uma grande porcentagem dos cães apresenta hemograma normal, porém eosinofilia, basófila, neutrofilia, mastocitemia, trombocitose e anemia podem ser encontrados (COUTO, 2011a). No presente caso observou-se anemia normocítica arregenerativa e leucocitose por neutrofilia com desvio a esquerda. Esse tipo de anemia ocorre por depressão da eritropoiese em doenças crônicas como infecções, doenças renais crônicas e malignidades e são arregenerativas, ou seja, ocorrem quando há ausência de hemácias imaturas circulantes que é considerado como sinal de transtorno da medula óssea (THRALL, 2007; GONZALEZ et al., 2008). A leucocitose se apresenta quando ocorre uma injúria e a demanda de neutrófilos aumenta na circulação sanguínea devido às células circulantes e marginais, assim como as da reserva da medula óssea que também são liberadas, e essa liberação é observada com um desvio a esquerda (GONZALEZ et al., 2008). No entanto esses dados não devem ser avaliados sozinhos.

O envolvimento pulmonar geralmente é diagnosticado clinicamente por sinais tais como tosse crônica, progressivo emagrecimento, dificuldade ao se exercitar, taquipneia ou dispnéia (SOAVE, 2008), contudo essas alterações são vistas tardiamente, de modo que a expansão do tumor já tem alcançado grandes dimensões. No presente caso seu diagnóstico só foi possível mediante exploração torácica, posteriormente à avaliação radiográfica.

O prognóstico, nesses casos, torna-se desfavorável, justamente em virtude do tempo decorrido entre a instalação do processo e diagnóstico clínico. Nesse sentido estipular um tratamento é algo difícil, tendo em vista que a remoção de grandes massas é inviável, além de ser procedimento agressivo. No presente relato, diante dos achados clínicos e patológicos e prognóstico desfavorável, optou-se pela eutanásia.

No corrente relato, a confirmação do foco primário pulmonar foi colaborada pela inspeção das vísceras por meio de necropsia e histopatologia, as quais evidenciaram ausência de outros sítios de neoplasma. Do ponto de vista clínico, dentre os diagnósticos diferenciais, tem-se os tumores primários pulmonares, como os carcinomas de origem bronquial ou epitelial alveolar (SOAVE et al. 2008), pneumonias e broncopneumonias, envolvimento metastático de outros processos tumorais, contudo, só serão levantadas as hipóteses após avaliação dos exames de imagem, uma vez que os sinais clínicos são um tanto específicos.

Do ponto de vista patológico, a visualização de áreas enegrecidas podem sugerir melanose, depósito não patológicos de melanina, contudo sem formação de nodulações; focos de congestão, infarto ou necrose, advindos de processos trombo-embólicos, apresentando-se com coloração vermelho-enegrecida, firmes e intumescidos (MCGAVIN, 2013). De um modo geral, a inspeção minuciosa aliado aos achados de histopatologia são imprescindíveis na diferenciação desses processos.

5. CONCLUSÃO

Melanoma pulmonar primário ocorre raramente na espécie canina e seu diagnóstico deve ser realizado com base na avaliação detalhada dos achados clínicos, radiográficos e anatomopatológicos. Por ser uma apresentação clínica incomum, o diagnóstico tende a ser desafiador, sendo importante o diagnóstico precoce de tal condição por meio de um exame clínico eficiente em consonância aos demais achados complementares. Dada a extensão das lesões e do curso silencioso, o prognóstico é reservado a desfavorável, e deve ser inserido no diagnóstico diferencial de condições como tumores primários pulmonares, como os carcinomas de origem bronquial ou epitelial alveolar.

REFERÊNCIAS

ABREU, C. C., Honório, M. T., Lima, R. C. C. & Seixas, J. N. 2014. **Melanoma osteogênico oral em cão**. Universidade Federal de Lavras, Lavras.

BARABAS, K.; MILNER, R.; LURIE, D. et al. Cisplatin: a review of toxicities and therapeutic applications. **Veterinary and Comparative Oncology**, v.6, n.1, p.-18, 2008.

Birchard S.J. & Sherding R.G. 2003. Manual Saunders Clínica de Pequenos Animais. 2ª ed. Rocca, São Paulo. 1808p.

BARNHILL, R. L. Pathology of melanocytic nevi and malignant melanoma. USA: **Library of congresso**, 1995. 294 p.

BATISTA, J.S.; BEZERRA, F.S.B; PEREIRA, R.H.M.A; SOARES, H.S; SILVA, T.F.M; PETRI, A.A. Melanoma maligno metastático com origem no prepúcio em um cão. **Acta Veterinaria Brasília**, v.1, n.2, p.64-67, 2007

BENIGN MELANOMA IN A CAT. 2017. Disponível em: <www.berryhavenvet.com.au/hospital-cases/medical/benign-melanoma-in-a-cat>. Acesso em: 03 nov. 2018.

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

BERGMAN, P. J.; KENT, M. S.; FARESE, J. P. Melanoma. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M.; PAGE, R. L. **Withrow & MacEwen's – Small Animal Clinical Oncology**. Missouri: Elsevier, 2013. Cap.19, p.321-331.

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

BROCKLEY, L. K.; COOPER, M. A.; BENNETT, P. F. Malignant melanoma in 63 dogs (2001–2011): the effect of carboplatin chemotherapy on survival. **New Zealand Veterinary Journal**, v.61, n.1, p.25-31, 2013.

BRONDEN, L. B.; ERIKSEN, T.; KRISTENSEN, A. T.; Oral malignant melanomas and other head and neck neoplasms in Danish dogs - data from the Danish Veterinary Cancer Registry. **Acta Veterinaria Scandinavica**. P. 1-6, 2009.

BUICK RN, TANNOCK IF. Properties of malignant cells. In: Tannock IF, Hill RP, eds, *The Basic Science of Oncology*, 2nd. edition, McGraw-Hill, New York, 139-153, 1992

COTRAN, R.S., Kumar V., Robbins S.L. & Schoen F.J. 1996. **Patologia estrutural e funcional**. 5ª ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.1277p.

COUTO, C. G. Distúrbios do parênquima pulmonar. In: NELSON, R. W.; COUTO C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p. 241-243.

DALECK, C.R.; DE NARDI, A.B.; RODASKI, S. **Oncologia em Cães e Gatos**. 1ª edição. São Paulo: Roca, 2008.

DALECK, C.R.; DE NARDI, A.B.; RODASKI, S. **Oncologia em Cães e Gatos**. 2ª edição. Rio de Janeiro: Roca, 2016.

DE NARDI, A.B.; RODASKI, S.; SOUSA, R.S. et al. Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamento em cães, atendidos no hospital veterinário da Universidade Federal do Paraná. Arch. **Vet. Sci.**, v.7, p.15-26, 2002

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.

GILLARD, M.; CADIEU E.; BRITO, C.; ABADIEj.; VERGIER B.; DEVAUCHELLE, P.; DEGORCE, F. E.; DREANO, S.; PRIMOT, A.; DORSO, L.; LAGADIC, M.; GALIBERT, F.; HEDAN, B.; GALIBERT, M. D.; & ANDRE, C. 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, 2014

GOETZ, T. E.; OGILVIE, G. K.; KEEGAN, K. G. et al. Cimetidine for treatment of melanomas in three horses. **Journal of the American Veterinary Medical Association, Schaumburg**. v. 196, n.3, p.449 - 452, 1990.

GOLDSCHMIDT, M. H., & GOLDSCHMIDT, K.H. Epithelial and Melanocytic Tumors of the Skin. In Meuten, D. J., **Tumors in Domestic Animals**. 5ª ed. Iowa: John Wiley & Sons; 2017.

GOORMAN, N.T.; DOBSON, J.M. The skin and associated tissues. In: WHITE, R.A. S. **Manual of Small Animal Oncology**. Shurdington : British Small Animal, 1995. p. 187-200.

HASS, N. K; SMALLEY, K. S. M.; LI, L.; HERLYN, M.. Adhesion migration and communication in melanocytes and melanoma. **Pigment Cell Research**, n. .18, p.150-159, 2005.

HAWKINS, E. C. Doenças do parênquima pulmonar. In: ETTINGER, S. J. **Tratado de medicina interna veterinária**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. v. 2, p. 1131-1138.

Hirakata K, Nakata H, Nakagawa T. CT of pulmonary metastases with pathological correlation. **Semin Ultrasound CT MR** 1995; 16:379-394.

HSU, MEI-YU; ANDL, T.; LI, G.; MEINKOTH, M. Cadherin repertoire determines partner-specific gap junctional communication during melanoma progression. **Journal of Cell Science**. V.113, p.1535-1542, 2000.

INTILE, J. **Canine melanoma and the melanoma vaccine**. Quarterly Bulletin Summer, micro [News:Veterinary](#) Specialists and Emergency Services (Oncology). 2010.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 12ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. *Biologia Celular e Molecular*. 7ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

KITCHEL, B. K. What's new in melanoma? **127th Annual Convention Preceeding**. Illinois State, 2009.

KLEINER, J. A.; SILVA, E. G.; MASUDA, E. K. Melanoma intra-ocular primário de coroide em um cão da raça Rottweiler : relato de caso. In: CONFERENCIA SULAMERICANA DE MEDICINA VETERINARIA, 3., 2003, Rio de Janeiro. **Anais...** Rio de Janeiro, 2003.

LOZANO, G. The oncogenic roles of p53 mutants in mouse models. *Current Opinion in Genetics & Development*, London, v. 17, n. 1, p. 66- 70, 2007.

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. Melanoma metastático em cão: Relato de caso. **PUBVET**, v. 11, p. 313-423, 2017.

MALIGNANT MELANOMA IN DOGS – A COLORFUL CANINE CANCER. Disponível em: <www.criticalcaredvm.com/malignant-melanoma-dogs-cancer>. Acesso em: 03 nov. 2018.

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. Casuística de cães portadores de neoplasias atendidos no Hospital Veterinário da Unesp / Jaboticabal durante o período de 01/01/95 a 01/05/97. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE CIRÚRGIA E ANESTESIOLOGIA VETERINÁRIA, 3. 1998, Belo Horizonte. Anais... Santa Maria: Colégio Brasileiro de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária, 1998. p. 61.

MCGAVIN,M.D.; ZACHARY.F.J. **Bases da patologia em veterinária**: 5º edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. p .468

MELEO, K. A. Tumors of the skin and associated structures. **Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, v. 27, n.1, p.73-94, 1997.

MODIANO, J. F., RITT, M. G., & WOJCIESZYN, J. The molecular basis of canine melanoma: pathogenesis and trends in diagnosis and therapy. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 13, n. 3, p. 163-174, 1999

MONTANARI, T. **Histologia**: texto, atlas e roteiro de aulas práticas. 3.ed. Porto Alegre: Ed. da autora, 2016. 169-175 p. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/livrodehisto>
ISBN: 978-85-915646-3-7

MORRIS, J. & DOBSON, J. **Oncologia em Pequenos Animais**, São Paulo, p.105-116, 2007.

MORRISON, W.B. Cancer in Dogs and Cats: Medical and Surgical Management. Baltimore : Williams & Wilkins, 1998. P. 591-598.

MULLER, R. M.; SCOTT, D. W.; GRIFFIN, C. **Muller and Kirk's small animal dermatology**. 6. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2001. 1528p.

NELSON, O. L.; SELLON R. K. Pulmonary parenchymal disease. In: ETTINGER, S. J. **TextBook of veterinary internal medicine**. 6.ed. St Louis: Saunders, 2005. p. 1241- 1247.

NEWMAN, S. J., JANKOVSKY, J. M., ROHRBACH, B. W., & LEBLANC, A. K. C-kit expression in canine mucosal melanomas. **Veterinary pathology**, v. 49, n. 5, p. 760- 765, 2012.

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. Comparative Aspects of Canine Melanoma. **Vet. Sci.** 2016, 3, 7; doi:10.3390/vetsci3010007

OGILVIE, G., MOORE A. (1996). *Managing the Veterinary Cancer Patient: a practice manual*, ED. Veterinary Learning Systems, U.S.A., 315, 320-323.

OST, D.; CARMEL, J.; SOGOLOFF, H.; MENEZES, G. **Primary Pulmonary Melanoma**. Mayo Clin Proc 1999; 74:62-66

Patologia clínica veterinária: texto introdutório / Félix H. Diaz González, Sérgio Ceroni da Silva (editores). – Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2008. 342 p.

Perlmann, E.; Barros, P.S.M.; Fernandez, L.; Di Cesare, S.; Bakalian, S.; Burnier, M.N., Jr. **Histopathological evaluation of pigmented intraocular tumors in dogs.** *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2010**, 5, 5159.

PRICE JT, BONOVIK MT, KOHN EC, 1997. The biochemistry of cancer dissemination. **Crit Rev Biochem Mol Biol** 32: 175-253.

A.P.S. Priebe¹, G. Riet-Correa, L.J.A. Paredes, M.S.F. Costa , C.D.C. Silva¹, M.B. Almeida¹. Ocorrência de neoplasias em cães e gatos da mesorregião metropolitana de Belém, PA entre 2005 e 2010. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v.63, n.6, p.1583-1586, 2011.

REIF, J.S.; BRUNS, C., LOWER, K.S.: Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses and exposure to environmental tobacco smoke in pet dogs. **American Journal of Epidemiology**, v. 147, p. 488-492, 1998

RODASKI, S.; WERNER, J. Neoplasia de pele. In: DALECK, C. R.; NARDI, A. B.; RODASKI, S. **Oncologia em cães e gatos**. 1^a.ed. São Paulo: Ed. Roca. cap.15, 2009.

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.

SASTRY, **Melanotic tumours of dogs.** a J. COMPo PATH. 1955 VOL. 65.

SCOTT, D. W.; MILLER W. H.; GRIFFIN C. E. **Mullerand Kirk's small animal dermatology**. 6.ed. Philadelphia: WB. Saunders, 2001, 1528 p

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

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**, v.48, n.1, p.54-72, 2011.

SMITH, S. H.; GOLDSCHMIDT, M. H.; McMANUS, P. M. A comparative review of melanocytic neoplasms. **Veterinary Pathology**, Washington. v. 39, p. 651 - 678, 2002.

SOAVE, T.; SOUSA, P.D.; MORENO, K.; BELONI, E. N.S.; GONZALES, M. R. J.; GROTTI, B.C.C.; REIS, A.C.F.; **A importância do exame radiográfico torácico na abordagem de animais portadores de neoplasias**. Semina: Ciências Agrárias, vol. 29, núm. 2, abril-junio, 2008, pp. 399-405

SPANGLER, W. L.; KASS, P. H. The histologic and epidemiologic bases of prognostic considerations in canine melanocytic neoplasia. **Veterinary Pathology**, v.43, p.136-149, 2006.

TANNUS, B.P.C.; TABANEZ, R.P.C.; ARRAIS, P.; **MELANOMA LARÍNGEO EM CÃO**. In: Congresso Brasileiro da ANCLIVEPA, 34^o, 2013, Natal. 08 a 11 de maio .2013. p. 0529-0531.

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.

TEIXEIRA, Tarso Felipe, **Melanomas melânicos e amelanicos da cavidade bucal de cães: aspectos epidemiológicos, morfológicos e moleculares**. 2011.139 f. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo, 2011.

THRALL, M.A. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. São Paulo: Roca, 2007, 582 p.

VAIL, D.M.; WITHROW, S.J. Tumors of the skin and subcutaneous tissues. In: WITHROW, S.J.; MACEWEN, E.G. **Small animal clinical oncology**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1996. p. 167-191.

WITHROW, S.J.; MACEWEN, E.G. Cancer. In: WITHROW, S.J.; MACEWEN, E.G. (Ed.). **Small animal clinical oncology**. 4.ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2007. p.15-17.

WITHROW, S.J.; MACEWEN, E.G. **Small Animal Clinical Oncology**. 2. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1996, p. 4-16.

WUNSCH, F.V.; MIRRA, A.P.; LOPEZ, M.V.R.; ANTUNES, F.L. Tabagismo e câncer no Brasil: evidências e perspectivas. *Rev Bras Epidemiol* 2010; **13(2)**: 175-187