



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

ÚLCERA DE MARJOLIN EM OVINOS

Francisco das Chagas Sarmiento Júnior

Areia, 2017

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

ÚLCERA DE MARJOLIN EM OVINOS

Francisco das Chagas Sarmiento Júnior

**Trabalho de conclusão de curso
apresentado como requisito parcial para a
obtenção do título de Bacharel em Medicina
Veterinária pela Universidade Federal da
Paraíba, sob orientação do prof. Dr.
Ricardo Barbosa de Lucena.**

Areia, 2017

*Ficha Catalográfica Elaborada na Seção de Processos Técnicos da
Biblioteca Setorial do CCA, UFPB, Campus II, Areia – PB.*

S246u Sarmiento Júnior, Francisco das Chagas.

*Úlcera de Marjolin em ovinos / Francisco das Chagas Sarmiento Júnior. -
Areia: UFPB/CCA, 2017.
29 f. : il.*

Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Medicina Veterinária) - Centro
de Ciências Agrárias. Universidade Federal da Paraíba, Areia, 2017.

Bibliografia.

Orientador: Ricardo Barbosa de Lucena.

*1. Câncer em ovinos – Neoplasia 2. Úlcera de Marjolin – Ovinos 3.
Ovinos Santa Inês – Carcinoma I. Lucena, Ricardo Barbosa de
(Orientador) II. Título.*

UFPB/CCA

CDU: 591.2:636.3

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

FOLHA DE APROVAÇÃO

Francisco das Chagas Sarmento Júnior

ÚLCERA DE MARJOLIN EM OVINOS

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

Aprovada em: 01/02/2017

Nota: 100


Banca Examinadora



Dr. Ricardo Barbosa de Lucena
Orientador



Dra. Sara Vilar Dantas Simões - UFPB



Maria de Fátima de Souza, Mestranda, UFPB

Dedicatória

Dedico esse trabalho a todos que contribuíram diretamente ou indiretamente nessa minha caminhada, nessa conquista !!

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus por me iluminar, por me dar força e saúde para vencer todas as barreiras e, mais uma etapa vencer, pois sei que somos meros instrumentos.

Aos meus pais que sempre me incentivaram e acreditaram no meu potencial, me oferecendo assim condições suficientes para estar onde estou. Aos meus irmãos que também sempre me ajudaram nessa batalha.

Não posso esquecer-me da minha tia/mãezona Lúcia Teofilo que sempre me incentivou a seguir em frente, me incentivando e apoiando a continuar. A minha tia Gorette Sarmiento que também sempre se fez presente, e em nome destas agradeço aos demais familiares que se fizeram presentes (avós, tios, tias, primos e aderentes).

Ao meu orientador Prof. Dr. Ricardo Barbosa de Lucena por acreditar na minha capacidade, e fazer com que esse trabalho existisse.

Ao meu amigo Ronaldo Tobias Júnior o meu muito obrigado por confiar a mim os seus animais e por permitir que esse trabalho viesse a ser publicado .

A todos meus amigos e a minha turma 2011.2 deixo meu muito obrigado, pois, todos foram muito importantes nessa caminhada.

A todos os professores que contribuíram nessa minha capacitação profissional, a todos que fazem parte do Centro de Ciências Agrárias por me acolherem tão bem .

Deus não escolhe os capacitados ele capacita os escolhidos.

Autor desconhecido

Lista de Figuras

Figura 1. *Úlcera de Marjolin em ovino . Lesões não cicatrizadas e proliferativas no dorso das ovelhas (A, B, C, D).* 28

Figura 2. *Úlcera de Marjolin em ovelhas . Carcinoma de células escamosas que se origina da epiderme e invade a derme profunda, H&E, obj. 10x (A). Células neoplásicas*

intensamente coradas na marcação pelo anticorpo pancitoceratina, marcadas pelo DABB e contracoloração de hematoxilina de Harris, obj. 20x (B) 28

Resumo

SARMENTO JUNIOR, Francisco das Chagas, Universidade Federal da Paraíba, Fevereiro de 2017. **Úlcera de Marjolin em ovinos** . Orientador: Ricardo Barbosa de Lucena.

Devido à escassez de estudos abrangentes e aprofundados sobre o câncer em ovinos no Brasil, especialmente no Nordeste, torna-se difícil a classificação e o conhecimento exato de prognóstico, tratamento e prevenção dessas neoplasias. Assim, este estudo teve como objetivo descrever os aspectos clínicos e histopatológicos da úlcera de Marjolin em ovinos Santa Inês de pele pigmentada (pele preta). Foram avaliadas quatro ovelhas, mestiças de Santa Inês, com idade de, aproximadamente, 36 meses. Os animais pertenciam a uma fazenda localizada no município de Sousa-PB. O histórico era da ocorrência de lesões protuberantes no dorso. Foram identificadas lesões na região do dorso, compreendendo a pele sobre as vértebras torácicas e lombares, apresentando um aspecto de couve-flor, porém com bordas elevadas e extensas áreas de necrose central, que no entanto não apresentavam dor local. A principal suspeita é que as lesões eram oriundas de cortes ocasionados por arame farpado. Foi realizada biopsia de pele e tecido subcutâneo. Foram realizadas análises histopatológicas e imuno-histoquímicas. Histologicamente, as lesões demonstravam carcinoma de células escamosas moderadamente pleomórfico, com superfície ulcerada, recoberta por fibrina e colonização bacteriana e extensa invasão dermal. Na análise imuno-histoquímica das neoplasias foram observadas todas as células neoplásicas com marcada reação para pancitoceratina. Na necropsia de um ovino foi observada intensa infiltração da derme e tecido subcutâneo e extensas áreas de necrose do tumor, associado a exsudado purulento e fétido. O diagnóstico baseado na epidemiologia e sinais clínicos foi compatível com o carcinoma de células escamosas (CCE) decorrente de úlcera de Marjolin. Este é o primeiro relato confirmatório de CCE associado a úlcera de Marjolin em ovinos. O CCE tem um diagnóstico simples de ser elaborado, no entanto, esta apresentação torna-o clinicamente complicado, necessitando de análise histopatológica. O prognóstico é desfavorável quando o insulto traumático é persistente.

Abstract

SARMENTO JUNIOR, Francisco das Chagas, Universidade Federal da Paraíba, Fevereiro de 2017. **Marjolin's ulcer in sheep**. Advisor: Ricardo Barbosa de Lucena.

Due to the scarcity of comprehensive and in-depth studies on sheep cancer in Brazil, especially in the Northeast, it becomes difficult to classify and accurately know the prognosis, treatment and prevention of these neoplasms. Thus, this study aimed to describe the clinical and histopathological aspects of Marjolin ulcer in Santa Inês sheep with pigmented skin (black). Four ewes, half-bred from Santa Inês, aged approximately 36 months, were evaluated. The animals belonged to a farm located in the municipality of Sousa-PB. The history was of the occurrence of protruding lesions on the back, lesions were identified in the region of the back, comprising the skin over the thoracic and lumbar vertebrae, presenting a cauliflower aspect, but with raised borders and extensive areas of central necrosis, however Did not present local pain. The main suspect is that the lesions came from cuts caused by barbed wire. A biopsy of skin and subcutaneous tissue was performed, histopathological and immunohistochemical analyzes were performed. Histologically, the lesions showed squamous cell carcinoma moderately pleomorphic, with ulcerated surface, covered by fibrin and bacterial colonization and extensive dermal invasion. In the immunohistochemical analysis of neoplasms all neoplastic cells with marked reaction for pancytokeratin were observed. At the necropsy of a sheep, intense infiltration of the dermis and subcutaneous tissue and extensive areas of tumor necrosis associated with purulent and fetid exudate were observed. The diagnosis based on epidemiology and clinical signs was compatible with Squamous Cell Carcinoma (SCC) due to Marjolin's ulcer. This is the first confirmatory report of SCC associated with Marjolin ulcer in sheep. The ECC has a simple diagnosis of being elaborated, however, this presentation makes it clinically, necessitating histopathological analysis. The prognosis is unfavorable when the traumatic insult is persistent.

Sumário

INTRODUÇÃO	10
CAPÍTULO I – REFERENCIAL TEÓRICO	12
Incidência de neoplasias nos animais produtivos	12
Carcinoma de células escamosas	13
Úlcera de Marjolin.....	14
Referências Bibliográficas	16
CAPÍTULO II - ARTIGO CIENTIFICO	19
Resumo	20
Introdução	21
Material e Métodos.....	22
Discussão	24
Conclusão	26
Bibliografia.....	26

INTRODUÇÃO

A criação de ovinos na região Nordeste vem se caracterizando como uma atividade em expansão e de grande importância cultural, social e econômica. O efetivo nacional de ovinos é de 17.614.454 milhões de cabeças, sendo que a região Nordeste contribui com 57,5% do rebanho nacional (IBGE, 2014). Porém, por se tratar de uma região equatorial, as lesões de pele causadas pela elevada incidência de raios ultravioleta, adquire destaque no Nordeste (BARBOSA et al., 2009). Destacando-se as neoplasias de pele, que são comuns em animais que vivem em países de clima tropical, resultado da exposição crônica dos animais à radiação ultravioleta (GOLDSCHMIDT e HENDRICK, 2002).

Entre as neoplasias cutâneas, destaca-se como principal neoplasia o carcinoma de células escamosas, um tumor maligno de queratinócitos. Esse neoplasma tem seu desenvolvimento associado a diversos fatores, sendo a exposição prolongada à luz ultravioleta a que mais se destaca (RAMOS et al., 2007). Jubb et al. (2007) relatam que a radiação solar é provavelmente o estímulo carcinogênico mais importante e sua ação pode estar relacionada ao aumento da expressão da proteína p53, devido à mutação induzida pelos raios ultravioletas no gene supressor dessa proteína.

Os carcinomas de pele são normalmente encontrados em bovinos, equinos e gatos, mas incomuns em ovinos e raros em caprinos (MEUTEN, 2002). No entanto, Ramos et al. (2007) descrevem que estas são neoplasias comuns em todas as espécies e podem ocorrer em animais jovens, mas a incidência aumenta com a idade. O tumor pode ocorrer em diferentes localizações anatômicas nas diferentes espécies (GOLDSCHMIDT e HENDRICK, 2002; FERNANDES, 2001). Nos equinos e bovinos ocorrem primariamente nas pálpebras, já nas ovelhas, as orelhas são mais afetadas (EVANS, 1993).

MacLachlan e Kennedy (2002) citam que o carcinoma de células escamosas vulvar é bem reconhecido em vacas, cabras e ovelhas que vivem em áreas onde há muita exposição à luz solar, podem ser ulcerativos ou proliferativos e, são ocasionalmente invasivos e raramente metastáticos. Segundo Macêdo et al. (2008), na Paraíba, em ovinos e caprinos os carcinomas de células escamosas foram a terceira doença de pele mais frequente, perdendo apenas para casos de ectima contagioso e miíase. No entanto, o carcinoma da pele se desenvolve a partir de outros estímulos nocivos, como a ocorrência de traumas crônicos, recebendo o nome de úlcera de Marjolin.

As úlceras de Marjolin têm sido descritas principalmente em humanos e comumente relatadas em vários tipos de lesões traumáticas repetidas ou feridas de difícil cicatrização como úlceras de pressões, tecidos irradiados, úlceras diabéticas, osteomielite e outras lesões menos comuns como cicatrizes vacinais, cicatrizes de herpes zoster e até mesmo sobre cicatrizes de enxerto, porém é na maioria das vezes descrita como uma transformação neoplásica de cicatriz de queimadura (RITZ FILHO e MARTINS, 2013; SANTOS et al., 2015).

Deste modo, este trabalho teve como objetivo descrever os aspectos epidemiológicos, clínicos e histopatológicos da úlcera de Marjolin em ovinos.

CAPÍTULO I – REFERENCIAL TEÓRICO

Ocorrência de neoplasias nos animais produtivos

No Brasil as neoplasias em ruminantes, equinos e suínos causam sérias perdas econômicas na produção animal, no entanto, os estudos sobre a ocorrência desses casos são escassos (CARVALHO et al., 2014), sendo poucos os estados do Brasil que apresentam informações concretas sobre as neoplasias em animais de produção e, mesmo assim, os dados estão relacionados a um único tipo de neoplasia sob forma de relato de caso específico (BARROS et al., 2006; RAMOS et al., 2007; BARBOSA et al., 2009 e REIS et al., 2016).

Além disso, a diferença entre as classificações de neoplasias promove confusões em levantamentos epidemiológicos e em relatos de casos. Sendo importante uniformizar a nomenclatura para que os dados epidemiológicos, medidas terapêuticas ou preventivas de várias regiões possam ser utilizados na comparação de diferentes unidades de pesquisa. Assim, é necessário que seja realizado estudos sobre a ocorrência das neoplasias, e acompanhamentos destes mesmos, para que se possa contribuir para o conhecimento das formas de prognóstico, tratamento e prevenção por meio de dados clínicos e patológicos, assim como epidemiológicos e do comportamento biológico (RAMOS et al., 2008).

Estudos realizados no Brasil (RAMOS et al., 2007; RAMOS et al., 2008; CARVALHO et al., 2014) apresentam maior incidência de casos com neoplasias para as espécies equinas e bovinas, sendo mais baixa para as espécies caprinas, suínas e ovinas. Segundo Misdorp (1990), suínos e ovinos são, normalmente, abatidos mais jovens e, por isso, apresentam menor probabilidade de desenvolver as neoplasias, o que pode ser corroborado pelo estudo por Cullen et al., (2002), que cita que com o aumento da idade dos animais ocorre um crescimento na frequência das neoplasias.

Algumas neoplasias são mais frequentes no Nordeste brasileiro devido a intensas radiações solares que ocorrem durante todo o ano e, com isso, áreas despigmentadas e/ou desprovidas de pêlos nos animais são mais afetadas, além de outros fatores como a presença de lesões cicatriciais e traumáticas e da idade avançada dos animais contribuem para o aumento dessa frequência (MACEDO et al., 2008).

Carvalho et al.,(2014) avaliaram a frequência de diagnósticos de neoplasias em animais no semiárido Paraibano, no período de 1983 a 2010, e observaram maior frequência de neoplasias em equinos seguida por bovinos e em menor proporção para caprinos e ovinos. Os autores também observaram que os sistemas mais acometidos foram a pele em ovinos e o sistema reprodutor feminino em caprinos. Entre as neoplasias, a mais frequente foi o carcinoma de células escamosas em ovinos, assim como, sarcóide em equídeos e melanomas em caprinos. Devido às radiações solares é muito comum a ocorrência de melanomas em equinos, principalmente, em animais idosos e de coloração acinzentada (RADOSTITIS et al., 2002). Em caprinos as causas do aparecimento de melanomas ainda não são bem descritas, porém está associada à idade avançada dos animais e a presença de pele escura, afetando mais áreas desprovidas de pêlos, como vulva, ânus, lábios, narinas, orelhas e pálpebras (MACEDO et al., 2008).

Carcinoma de células escamosas

O carcinoma de células escamosas, também conhecido como carcinoma epidermóide ou carcinoma espinocelular, caracteriza-se por ser uma neoplasia maligna da camada escamosa da epiderme da pele, onde há a diferenciação dos queratinócitos, apresentando crescimento lento, porém é localmente invasivo e ocasionalmente metastático. Este tumor, muito comum em países tropicais como o Brasil, devido à exposição crônica dos animais a radiação ultravioleta (REIS et al., 2016; GOLDSCHMIDT e HENDRICK, 2002).

Normalmente seu desenvolvimento se dá pela exposição prolongada de raios ultravioletas em pele despigmentada, sem pêlos e com lesões prévias, além disso, relata-se que a hereditariedade, nutrição e agentes virais participem no desenvolvimento do carcinoma (GOLDSCHMIDT e HENDRICK, 2002). Murphy (2000) relata que indivíduos imunossuprimidos apresentam um risco maior de desenvolverem a neoplasia. A luz solar, além de seus efeitos sobre o DNA, também exerce um efeito imunossupressor direto e transitório pela pele, afetando assim a função normal das células de Langerhans.

Clinicamente, apresenta-se em escamas, papilas ou na forma de massas fungiformes que vão de pequenos milímetros a vários centímetros de diâmetros, podendo as lesões ser únicas ou múltiplas, apresentando, ou não, alopecia, eritema, ulceração e formação de crostas (GROSS, 2007). Macroscopicamente, o carcinoma de células escamosas pode apresentar um aspecto proliferativo, semelhante à couve flor, ou erosivo, recoberto por crostas que não cicatrizam, sendo ligeiramente elevados, onde à medida que o tumor se torna invasivo na

derme, a lesão tende a ser mais firme. Microscopicamente, as células apresentam núcleos grandes, centrais, com vários núcleos e citoplasma proeminente, que se estendem através da derme, apresentando um grau variável de diferenciação neoplásica (MEUTEN, 2002; FERNANDES, 2007; RAMOS et al., 2007).

Este câncer pode afetar qualquer espécie animal, sendo comum em felinos, caninos, bovinos, equinos, ovinos e raros em caprinos e suínos, não tendo predisposição sexual para a sua ocorrência. Pode afetar qualquer região do corpo, mas ocorrem principalmente nas áreas sem proteção de pêlos, como focinhos globo ocular, pálpebras, orelhas, pele despigmentada e região perineal (FERNANDES, 2007; FINEMAN, 2004; SOUZA, 2005).

Segundo Huppés et al. (2014), o diagnóstico definitivo vem da investigação epidemiológica, exame físico, biopsia e confirmado através do exame histopatológico. Seu tratamento inclui várias terapias, desde o tratamento tópico à escolha cirúrgica, dependendo principalmente do tamanho, localização da lesão e presença de metástase, sendo os melhores resultados observados com a cirurgia e radioterapia. No entanto, a escolha da terapia deve ser estabelecida de acordo com o avanço do tumor (MOORE e OGILIVE, 2001; VAN DEN TOP et al., 2008).

Nesse sentido, Anjos et al., (2015) ao relatarem um caso de carcinoma de células escamosas, na região digital de um ovino da raça Santa Inês com 8 anos de idade, observaram a presença de lesão proliferativa, crostosa, não exsudativa em região abaxial do dígito lateral do membro pélvico esquerdo, proximal à borda coronária. Optaram pela realização de tratamento quimioterápico intralesional, como primeira escolha, com o uso de cisplatina (Fauldcispla®, Libbs) em veículo aquoso, obtendo resultados satisfatórios.

Úlcera de Marjolin

Úlcera de Marjolin é um termo cujo epônimo se refere ao anatomista francês Jean Nicolas Marjolin, que primeiro descreveu úlceras agressivas na pele de pessoas, porém sem ter conhecimento da natureza neoplásica da lesão (SIMÃO et al., 2012).

Hoje, sabe-se que úlcera de Marjolin é uma transformação maligna de uma lesão ulcerosa crônica, que ocorre especialmente após queimaduras, mas atualmente o termo também é utilizado para lesões decorrentes de outras injurias teciduais, como vacinação, picadas de cobra, osteomielite, úlceras de pressão ou venosas, fistulas ou outras feridas traumáticas (RITZ FILHO e MARTINS, 2013; SANTOS et al., 2015), sendo o carcinoma de

células escamosas a neoplasia encontrada em maior parte dos casos de úlcera de Marjolin, estando localizado principalmente nas extremidades.

Segundo Chalya et al. (2012) e Dinato et al. (2011), a doença manifesta-se sob duas formas, sendo uma forma aguda, quando o câncer se instala até um ano depois da ocorrência da cicatriz, ou, uma forma crônica, quando acontece após este prazo. É importante que se faça biopsias em todos os casos em que haja suspeita, além de exame cuidadoso das cadeias linfonodais (SIMÃO et al., 2012).

Türegün et al. (1997), relatam que a transformação maligna dessas lesões tende a ser lenta, com intervalo de tempo até o surgimento do tumor de, aproximadamente, 35 anos, em humanos. Em outras séries, Love e Breidahl (2000), relatam que o tempo entre a queimadura e o surgimento da malignidade pode ser inferior ao relatado pela maioria dos estudos, haja visto que o período de latência até o surgimento da malignidade é inversamente proporcional à idade do paciente no momento da queimadura (COPCU, 2009).

O tratamento da úlcera de Marjolin deve ser multidisciplinar, em que a maioria dos pesquisadores concorda que a abordagem cirúrgica, quando possível, é a primeira opção terapêutica (DAYA, 2009; GUENTHER et al., 2007). Diante da impossibilidade de abordagem cirúrgica, a radioterapia está indicada, podendo ser realizado o tratamento radioterápico individual ou combinado à quimioterapia (LEONARDI et al., 2013). Porém, sua principal prevenção é o tratamento adequado das cicatrizes.

Os casos de transformação cancerígenas a partir de feridas crônicas da pele são escassos em animais, sendo relatados apenas alguns casos. Peres et al., (2013), relataram dois casos em éguas da raça Quarto de Milha, os quais foram diagnosticadas com carcinoma de células escamosas metastático associado com feridas crônicas não cicatrizantes, o que levou a associação com úlcera de Marjolin. Yeruham et al., (1996), relataram feridas crônicas em 18 novilhas em que algumas desenvolveram um carcinoma de células escamosas no local de marcação do animal, desenvolvendo uma ulceração localizada e hemorragia. Rodriguez et al., (2016), relataram o caso de um Cocker spaniel macho, o qual apresentou uma lesão proliferativa gengival na maxila rostral e ampliação do linfonodo regional, resultando em úlcera de Marjolin. Nos pequenos ruminantes há apenas um relato de CCE resultante de ferimento causado por arame farpado em uma lhama (ROGERS et al., 1997).

Referências Bibliográficas

ANJOS, C.; SAUT, J.P.E.; DELFIOL, D.J.Z. et al. Uso de cisplatina intralesional para o tratamento de Carcinoma de Células Escamosas em ovino da raça santa inês – Relato de caso. **Acta Veterinária Brasílica**, v.9, n.4, p.391-396, 2015.

BADIAL, P.R.; CAGNINI, D.Q.; COOLEY, A.J. et al. Marjolin's Ulcer in Two Horses with Hereditary Equine Regional Dermal Asthenia. **Journal of Equine Veterinary Science**. v.33,p.515-522, 2013.

BARBOSA, J.D.; DUARTE, M.D.; OLIVEIRA, C.M.C.; REIS, A.B.; PEIXOTO, T.C.; PEIXOTO, P.V.; BRITO, M.F. Carcinoma de Células Escamosas perineal em cabras no Pará. **Pesq. Vet. Bras.**, v.29, n.5, p.421-427, 2009.

BARROS, R.R.; RECH, R.R.; VIOTT, A.M.; BARROS C.S.L. Carcinoma de células escamosas no olho de bovino com invasão cerebral através dos nervos cranianos. **Ciência Rural**, v.36, n.5, p.1651-1654, 2006.

CARVALHO, F.K.L.; DANTAS, A.F.M.; CORREA, F.R. et al. Estudo retrospectivo das neoplasias em ruminantes e equídeos no semiárido do Nordeste brasileiro. **Pesq. Vet. Bras**. v.34, n.3, p.211-216, 2014.

CHALYA P.L.; MABULA, J.B.; RAMBAU, P. et al. Marjolin's ulcers at a university teaching hospital in North western Tanzania: a retrospective review of 56 cases. **World J Surg Oncol**. 2012, p.10-38.

COPCU E. Marjolin's ulcer: a preventable complication of burns? **Plast Reconstr Surg**. v.124, n.1, p.156e-164e, 2009.

CULLEN, J.M. et al. An overview of cancer pathogenesis, diagnosis and management. In: MEUTEN, D.J. **Tumors in domestic animals**. 4.ed. Ames: Iowa State, 2002. Cap.1,p.03-44.

DAYA M, BALAKRISHAN T. Advanced Marjolin's ulcer of the scalp in a 13-year-old boy treated by excision and free tissue transfer: case report and review of literature. **Indian J Plast Surg**.v.42, n.1, p.106-111, 2009.

DINATO S.L.M.; NÓVOA, E.G.; DINATO, M.M. et al. Caso para diagnóstico. **An. Bras. Dermatol.**,v.86, n.3, p.603-604, 2011.

FERNANDES, C.G. Neoplasmas em ruminantes e equinos. In: RIET-CORREA, F. et al. **Doenças de ruminantes e equídeos**. Santa Maria: Pallotti, 2007.

FINEMAN, L.S. Tumores da pele e do tecido subcutâneo em cães e gatos. IN: ROSENTHAL, R.C. **Segredos em Oncologia Veterinária**. Porto Alegre: Artmed, 2004. cap. 22, p.69-176.

GOLDSCHMIDT, M.H.; HENDRICK, M.J. Tumors of the Skin and Soft Tissues. In: MEUTEN, D.J. **Tumors in domestic animals**. 4th ed. Ames: Iowa State Press, 2002,p.45-118.

GROSS, T.L. et al. Epidermal Tumors. In: **Skin diseases of the dog and cat : clinical and histopathologic diagnoses**. 2.ed. Oxford: BlackwelePublishin, 2007. cap.22,p.562-597.

GUENTHER, N.; MENENAKOS, C.; BRAUMANN, C.et al. Squamous cell carcinoma arising on a skingraft 64 years after primary injury. **Dermatol Online J**. v.13, n.2, p.27, 2007.

HUPPES, R.R.; NARDI, A.B.; USCATEGUI, R.A.R. et al. Nosectomia em felinos portadores de carcinoma espinocelular -Relato de sete casos. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v.35, n.2, p.919-926, 2014.

LEONARDI, D.F.; OLIVEIRA, D.S.; FRANZOI, M.A. Úlcera de Marjolin em cicatriz de queimadura: revisão de literatura. **Rev Bras Queimaduras**.v.12, n.1, p.49-52, 2013.

LOVE, R.L.; BREIDAHN, A.F. Acute squamous cell carcinoma arising within a recente burns car in a 14-year-old boy. **Plast Reconstr Surg**. v.106, n.5, p.1069-1071, 2000.

MACÊDO, J.S.A.; RIET-CORREA, F.; DANTAS, A.F.M.; SIMÕES, S.V.D. Doenças da pele em caprinos e ovinos no semiárido brasileiro. **Pesq. Vet. Bras**. v.28, n.12, p.633-642, 2008.

MEUTEN D.J. **Tumors in Domestic Animals**. 4th ed. State Press, Ames , Iowa, 2002; 45-118.

MOORE, A.S.; OGILVIE, G.K. (Ed.). Skin tumors . In: **Feline oncology**. Pennsylvania: Veterinary Learning Systems, 2001. p.398-428.

MISDORP W. 1990. General considerations, p.1-22. In: MOULTON J.E. (Ed.). **Tumors in Domestic Animals**. 3rd ed. University of California, Berkeley.

MURPHY, G.F.; MARTIN, C.; MIHM, J.R. A Pele. In: COTRAN, R.S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. **Patologia Estrutural e Funcional**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara/Kogan, 2000. cap. 27,p.1048-1086.

RADOSTITS, O.M.; GAY, C.C.; HINCHCLIFF, K.W.; CONSTABLE, P.D. **Clínica Veterinária: um tratado de doenças dos bovinos, ovinos, suínos, caprinos e equinos**. 9ª ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. 2002. 1737p.

RAMOS, A.T.; NORTE, D.M.; ELIAS F. et al. Carcinoma de células escamosas em bovinos, ovinos e equinos: estudo de 50 casos no sul do Rio Grande do Sul. **Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.**;v.44(Supl.), p.5-13, 2007.

RAMOS, A.T.; SOUZA A.B.; NORTE D.M.; FERREIRA J.L.M.; FERNANDES C.G. Tumores em animais de produção: aspectos comparativos. **Ciência Rural**. v.38, n.1, p.148-154, 2008.

REIS, E.M.B.; SPADETTO, R.M.; AMORIM, S.L. et al. Squamous cell carcinoma in sheep in the state of Acre. **Rev. Caatinga**, Mossoró, v.29, n.1, p.234-238, 2016.

RODRÍGUEZ, F.; CASTRO, P.; RAMÍREZ, G.A. Collision Tumour of Squamous Cell Carcinoma and Malignant Melanoma in the Oral Cavity of a Dog. **Journal of comparative pathology**.v.154, n.4, p.314-318,2016.

SOUZA, T.M. **Estudo retrospectivo de 761 tumores cutâneos em cães**. 2005. 296f.Dissertação (Mestrado em Concentração em Patologia Veterinária) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2005.

TÜREGÜN, M.; NIŞANCI, M.; GÜLER, M. Burns car carcinoma with long er lag period arising in previously graft edarea. **Burns**.v.23, n.6, p.496-497, 1997.

VAN DEN TOP, J.G.B.; DE HEER, N.; KLEIN, W.R.; ENSINK, J.M. Penileand preputial squamous cell carcinoma in the horse: a retrospective estudy of treatment of 77 affected horses. **Equine vet. J.** v.40, p.533-537, 2008.

YERUHAM, I.; PERL, S.; NYSKA, A. Skin tumours in cattle and sheep after freeze-or heat-branding. **Journal of comparative pathology**, v.114,n.1, p.101-106,1996.

CAPÍTULO II- ARTIGO CIENTIFICO

Redigido em conformidade com as normas do periódico científico “Small Ruminant Research”

Úlcera de Marjolin em ovinos

F.C. Sarmiento Júnior^{a*}, R. B. Lucena^a.

Curso de Medicina Veterinária, Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal da Paraíba, CEP 58.397-000, Areia, Paraíba, Brasil.

SARMENTO JUNIOR, tel: +55 83 999084183. E-mail : juniors_medvet@hotmail.com

(Francisco das Chagas)

Resumo

Em medicina veterinária os relatos de transformação cancerígena a partir de feridas crônicas da pele são escassos. O desenvolvimento de neoplasias associadas a feridas cortantes não tem sido documentado em ovinos. Este estudo teve como objetivo descrever os aspectos clínicos e histopatológicos da úlcera de Marjolin em ovinos. Foram avaliadas quatro ovelhas, mestiças de Santa Inês, com idade de, aproximadamente, 36 meses. Os animais pertenciam a uma fazenda localizada no município de Sousa-PB, com histórico de lesões crônicas e ulceradas no dorso, apresentando aspecto de couve-flor. A principal suspeita é que as lesões eram oriundas de cortes ocasionados por arame farpado. Foi realizada biopsia da pele e tecido subcutâneo, o material foi conservado em formol e posteriormente foram realizadas análises histopatológicas e imuno-histoquímicas. Histologicamente, as lesões demonstravam carcinoma de células escamosas moderadamente pleomórfico, com superfície ulcerada, recoberta por fibrina e colonização bacteriana e extensa invasão dermal. Na análise imuno-histoquímica dos neoplasmas foram observadas todas as células neoplásicas com marcada reação para pancitoceratina. Na necropsia foi observada intensa infiltração da derme e tecido subcutâneo e extensas áreas de necrose do tumor, associado a exsudado purulento e fétido. O diagnóstico baseado na epidemiologia e sinais clínicos foi compatível com o carcinoma de células

25 escamosas (CCE) decorrente de úlcera de Marjolin. Este é o primeiro relato confirmatório de
26 CCE associado a úlcera de Marjolin em ovinos.
27 Palavras chave: Ovinos, Neoplasia, Carcinoma de Células Escamosas .

28

29 **Introdução**

30 Os estudos da prevalência de tumores em animais de produção são escassos. A
31 classificação dos tumores de acordo com os critérios histológicos ou comportamento
32 biológico podem dificultar ainda mais a troca de informações para realizar levantamentos
33 epidemiológicos.

34 No Estado do Rio Grande do Sul, Brasil, num período de 1978 a 2002 foram avaliados
35 o número de casos de tumor em ovinos, observando que a maioria dos tumores foi de origem
36 epitelial (5/9), sendo o carcinoma de células escamosas o principal tipo, havendo
37 predominância de tumores localizados em fêmeas (33,3%), quanto a distribuição etária, os
38 animais adultos (2 a 7 anos) foram os mais afetados (4,5%) com relação aos jovens (zero a
39 dois anos) (22,5) e aos idosos (mais de 7 anos)(11%) (Ramos et al., 2008).

40 Úlcera de Marjolin é uma malignidade cutânea rara e agressiva, resultante de
41 transformação neoplásica a partir de feridas crônicas não cicatrizadas ou cicatrizadas por
42 segunda intenção. A maioria dos casos descritos na literatura relata esta condição em pessoas
43 queimadas, em que as feridas foram expostas a traumas repetitivos, com transformação
44 maligna. Porém, a úlcera de Marjolin, pode evoluir a partir de outros tipos de traumas
45 crônicos da pele, como feridas cortantes (Simão et al., 2012).

46 Em medicina veterinária os relatos de transformação cancerígena a partir de feridas
47 crônicas da pele são escassos. Carcinomas de células escamosas (CCE) foram descritos em
48 associação a feridas provocadas por queimaduras em bovinos, ovinos, bisões, equinos e cães
49 (Yeruham et al., 1996; O'Toole e Fox, 2003); secundários a astenia dérmica regional

50 hereditária equina (HERDA) (Badial et al, 2013); e resultante de ferimento causado por arame
51 farpado em uma lhama (Rogers et al., 1997) .

52 O desenvolvimento de neoplasias associadas a feridas cortantes não tem sido
53 documentado em ovinos, sendo assim, o objetivo deste trabalho foi descrever os aspectos
54 epidemiológicos, clínicos e histopatológicos da úlcera de Marjolin em ovinos.

55

56

Material e Métodos

57

58 Um fazendeiro do município de Sousa, Estado da Paraíba, Brasil, solicitou a
59 investigação de lesões proliferativas no dorso de ovelhas da raça Santa Inês, sobre as
60 vértebras torácicas e lombares. Na fazenda, o rebanho era composto por 1.500 ovinos, porém
61 estas lesões foram observadas apenas em cinco ovelhas adultas, com idade de,
62 aproximadamente, 36 meses. A evolução dessas lesões foi de, aproximadamente, dois anos na
63 forma de feridas não cicatrizadas, foram feitas várias tentativas de tratamentos tópicos mas,
64 sem nenhuma melhora clínica. Onde em um ano passaram a aumentar de volume e,
65 aproximadamente, após três meses apresentaram marcada proliferação e intenso odor fétido.

66

Durante a visita, foi averiguado que as cinco ovelhas pertenciam a um lote de 300
67 ovelhas matrizes em confinamento, divididas em grupos de trinta, mantidas em baias
68 parcialmente cobertas e separadas por arame farpado e, tela de arame galvanizado. O tratador
69 dos animais informou que as ovelhas sempre foram alojadas na mesma baia e apenas as cinco
70 ovelhas afetadas tinham acesso à baia lateral, estas escapavam por baixo da cerca, resultando
71 em feridas cortantes, principalmente na região toracodorsal e, em menor intensidade, na
72 região lombar. Uma ovelha havia morrido há dois dias antes da inspeção .

73

O exame clínico das quatro ovelhas revelou que todas estavam magras e apresentavam
74 lesões exuberantes no dorso e não foram constatadas outras anormalidades. Já o exame

75 dermatológico revelou grandes e múltiplas ulcerações focalmente extensas no tórax dorsal e
76 região lombar (figura 1), em que havia sinais de dor à palpação dessas áreas. As lesões eram
77 grandes, com bordas irregulares e elevadas, onde múltiplas áreas eram exofíticas e friáveis,
78 com focos de exsudação fétida, por vez hemorrágica. Porém, outras áreas apresentavam-se
79 firmes, com abundante queratinização. Também foram observadas feridas em processo de
80 cicatrização ou recobertas por crostas (feridas crônicas).

81 Foram colhidas amostras de sangue total e soro das ovelhas que revelou no
82 hemograma uma anemia e uma leucocitose em duas das ovelhas, sendo essas as que
83 apresentavam estágio mais avançado da neoplasia. As demais avaliações hematológicas
84 estavam dentro dos valores médios de normalidade para a espécie ovina, assim como os
85 valores das avaliações bioquímicas .

86 Múltiplas biópsias, incluindo secções de lesões maiores e menores foram fixadas em
87 formol e submetidas a exame histopatológico. Os tecidos foram processados por métodos de
88 rotina, incluídos em parafina, cortados a 4 μ m e corados com hematoxilina e eosina (He) .

89 Histologicamente, as lesões demonstravam carcinoma de células escamosas
90 moderadamente pleomórfico (figura 2), com superfície ulcerada, recoberta por fibrina e
91 colonização bacteriana e extensa invasão dermal. As células escamosas eram anaplásicas,
92 caracterizadas por núcleos grandes, com 1 a 4 nucléolos por núcleo e 1 a 5 mitoses por campo
93 de grande aumento (400 x).

94 Análises imuno-histoquímicas das neoplasmas foram realizadas como se segue: seções
95 foram desidratadas e reidratadas e a atividade das peroxidases endógenas foi bloqueada com
96 H₂O₂a 3% em água destilada. A recuperação antigênica foi realizada em micro-ondas (10 min
97 em potência máxima) em *ácido Tris-etilenodiamino tetra-acético* (pH 9.0). Seções foram
98 incubadas a 37°C por 60 minutos com o anticorpo primário anti-pancitoceratina (polyclonal;
99 diluição 1:2.000). O anticorpo secundário biotinilado foi aplicado, seguido da conjugação

100 com estreptavidina-peroxidase. 3, -3'-diaminobenzidina (DAB) foi utilizado como cromógeno
101 e os tecidos foram contra corados com hematoxilina e eosina. Na análise imuno-histoquímica
102 dos neoplasmas foram observadas todas as células neoplásicas com marcada reação para
103 pancitoceratina.

104 Devido à extensão e gravidade das lesões, o proprietário optou por fazer a eutanásia
105 das ovelhas e uma ovelha foi submetida à necropsia. Na necropsia foi observada intensa
106 infiltração da derme e tecido subcutâneo e extensas áreas de necrose do tumor, associado a
107 exsudado purulento e fétido. O diagnóstico, de acordo com a avaliação histopatológica do
108 tumor, revelou carcinoma de células escamosas, moderadamente diferenciado e lesões
109 hiperplásicas e displásicas nas seções das feridas não cicatrizadas.

110

111 **Discussão**

112

113 O carcinoma de células escamosas (CCE) é um tumor maligno dos queratinócitos.
114 Também é conhecido como carcinoma de células espinhosas, carcinoma espinocelular ou
115 carcinoma epidermoide. Nos fatores associados ao desenvolvimento deste tipo de câncer, se
116 incluem a exposição prolongada a luz ultravioleta, falta de pigmento na epiderme, perda de
117 pêlos no local afetado. Este tipo de neoplasia é comum em todas as espécies (Lloyd, 1961,
118 Ramos et al., 2007).

119 De acordo com a história clínica, o carcinoma destas ovelhas se apresentou na região
120 do dorso, onde não é comum encontrar este tipo de neoplasia, pois os casos reportados de
121 CCE em ovinos apresentam-se geralmente nas narinas, orelhas e vulva (Ramos et al., 2007,
122 Macêdo et al., 2008, Ramos et al., 2008). O seu desenvolvimento pode estar ligado a alguns
123 fatores como genéticos, ambientais ou virais (Carvalho et al., 2014). Pesquisa realizada por
124 Ramos et al. (2008) demonstraram que em ovinos a maioria dos tumores encontrados são do

125 tipo CCE. Porém, segundo Reis et al. (2016) este tipo de tumor é de pouca ocorrência em
126 ovinos, provavelmente devido ao fato de serem abatidos antes de chegarem a idade adulta,
127 quando é mais comum desenvolver neoplasmas.

128 A suspeita é que a evolução da neoplasia foi a partir de inflamação crônica de lesão
129 por cortes com arame farpado. Embora as lesões histológicas observadas nos animais também
130 fossem de distribuição algumas vezes extensiva, semelhante ao observado em casos de outras
131 neoplasias nos quais se observa um crescimento linear e pouca ou nenhuma infiltração para
132 derme, observou-se crescimento infiltrativo em direção à derme mais profunda, achado que
133 consolida o diagnóstico de CCE. Carcinomas que progridem de áreas de pele inflamada
134 ocorrem, principalmente, em humanos e são denominadas úlceras de Marjolin. As úlceras de
135 Marjolin podem formar qualquer tipo de carcinoma epidérmico, a latência até a transformação
136 maligna em humanos é em média de três décadas (Santos et al., 2014). Neste caso, se
137 desconhece o tempo em que a lesão passou de uma lesão simples a CCE.

138 Neoplasias associadas a tecidos não cicatrizados são raramente documentados na
139 literatura veterinária, sendo encontradas descrições em lhamas (Rogers et al., 1997), equinos
140 (Badial et al., 2013), cães (Rodríguez et al., 2016) bovinos (Yeruham et al., 1996). A
141 principal etiologia tende a ser feridas na pele por corte ou queimadura, no caso dos animais
142 produtivos isto pode acontecer quando são identificados com ferro quente ou com nitrogênio
143 líquido (Yeruham et al., 1996). Diversas teorias têm sido postuladas para elucidar os
144 mecanismos que geram este processo, mesmo assim, existe o consenso em que a re-
145 epiteliação de cicatrizes promove um estímulo para a proliferação celular, o que incrementa
146 a taxa de mutações espontâneas (YU et al., 2013).

147

148

Conclusão

149 Este estudo apresenta a primeira descrição de carcinoma de células escamosas
150 associado a úlcera de Marjolin em ovinos. O CCE tem um diagnóstico simples de ser
151 elaborado, porém a suspeita clínica torna-se complicada quando o tumor está associado a
152 úlcera de Marjolin, sendo importante uma acurada investigação epidemiológica. Devido a
153 gravidade e cronicidade das lesões, o prognóstico é desfavorável.

154

155

Bibliografia

- 156 Badial, P. R., Rashmir-Raven, A. M., Cagnini, D. Q., Oliveira-Filho, J. P., Cooley, A. J.,
157 Cunha, P. H. J., & Borges, A. S. 2013. Marjolin's ulcer in two horses with hereditary
158 equine regional dermal asthenia. *Journal of Equine Veterinary Science*, 33 (7), 515-522.
- 159 Carvalho, F. K. D. L., Dantas, A. F., Riet-Correa, F., de Andrade, R. L., Nóbrega Neto, P. I.
160 D., Neto, M., & Azevedo, S. S. 2014. Retrospective study of tumors in ruminants and
161 horses in semiarid Northeast of Brazil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 34 (3), 211-216.
- 162 Lloyd, L. C. 1961. Epithelial tumours of the skin of sheep: tumours of areas exposed to solar
163 radiation. *British journal of cancer*, 15 (4), 780.
- 164 O'Toole, D., & Fox, J. D. 2003. Chronic hyperplastic and neoplastic cutaneous lesions
165 (Marjolin's ulcer) in hot-brand sites in adult beef cattle. *Journal of veterinary diagnostic*
166 *investigation*, 15 (1), 64-67.
- 167 Ramos, A. T., Norte, D. M., Elias, F., & Fernandes, C. G. 2007. Carcinoma de células
168 escamosas em bovinos, ovinos e equinos: estudo de 50 casos no sul do Rio Grande do
169 Sul. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 44 (supl.), 5-13.
- 170 Ramos, A. T., Souza, A. B., Norte, D. M., Ferreira, J. L. M., & Fernandes, C. G. 2008.
171 Tumores em animais de produção: aspectos comparativos. *Ciência Rural*, 38 (1), 148-
172 154.

173 Reis, E. M. B., de Mello Spadetto, R., de Amorim, S. L., Barioni, G., & Neto, F. B. 2016.
174 Carcinoma de células escamosas em ovino no estado do acre. *Revista Caatinga*, 29 (1),
175 234-238.

176 Rodríguez, F., Castro, P., & Ramírez, G. A. 2016. Collision Tumour of Squamous Cell
177 Carcinoma and Malignant Melanoma in the Oral Cavity of a Dog. *Journal of comparative*
178 *pathology*, 154 (4), 314-318.

179 Rogers, K., Barrington, G. M., & Parish, S. M. 1997. Squamous cell carcinoma originating
180 from a cutaneous scar in a llama. *The Canadian Veterinary Journal*, 38 (10), 643.

181 Santos, É. I., Goulart, E. F., Barreto, L. M., de Souza Venâncio, M., Mota, D. B., de Souza
182 Andrade, V. L. F., & da Silva, A. C. S. S. 2014. Úlcera de marjolin: evidências científicas
183 e perspectivas atuais para a enfermagem. *Gestão e Saúde*, 6 (1), 472.

184 Simão T. S., Almeida P. C. C. & Faiwichow L. Úlcera de Marjolin. 2012. *Revista Brasileira*
185 *de Medicina Pediátrica Moderma*, 15(72), 42-43.

186
187 Yeruham, I., Perl, S., & Nyska, A. 1996. Skin tumours in cattle and sheep after freeze-or heat-
188 branding. *Journal of comparative pathology*, 114 (1), 101-106.

189 Yu, N., Long, X., Lujan-Hernandez, J. R., Hassan, K. Z., Bai, M., Wang, Y. & Zhao, R. 2013.
190 Marjolin's ulcer: a preventable malignancy arising from scars. *World journal of surgical*
191 *oncology*, 11 (1), 1.

192

193



194

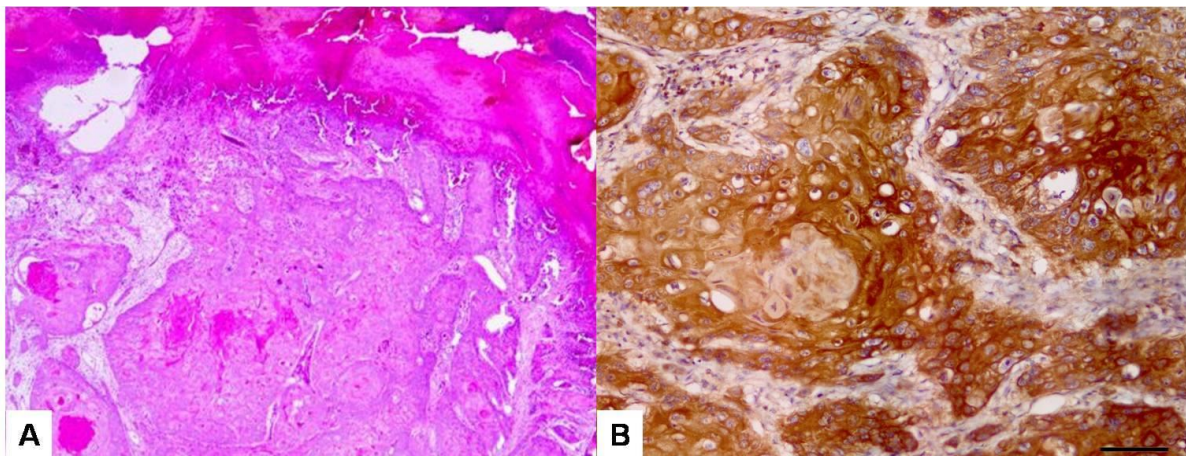
195 *Figura 1. Úlcera de Marjolin em ovelhas. Lesões não cicatrizadas e proliferativas no dorso das ovelhas (A, B, C, D).*

196

197

198

199



200

201 *Figura 2. Úlcera de Marjolin em ovelhas . Carcinoma de células escamosas que se origina da epiderme e invade a derme*

202 *profunda, H&E, obj. 10x (A). Células neoplásicas* intensamente coradas na marcação pelo anticorpo pancitoceratina,

203 *marcadas pelo DABB e contracoloração de hematoxilina de Há*

204 *rris, obj. 20x (B) .*