

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA**

CAÍQUE DE MELO SILVA

**LESÕES MELANOCÍTICAS EM CÃES: ESTUDO RETROSPECTIVO DE 70
CASOS (2006 – 2017)**

**UBERLÂNDIA - MG
2018**

CAÍQUE DE MELO SILVA

**LESÕES MELANOCÍTICAS EM CÃES: ESTUDO RETROSPECTIVO DE 70
CASOS (2006 – 2017)**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade de Medicina
Veterinária da Universidade Federal de
Uberlândia, como requisito à aprovação
na disciplina de Trabalho de Conclusão de
Curso II.

Orientadora: Profa. Dra. Alessandra
Aparecida Medeiros-Ronchi

UBERLÂNDIA-MG

2018

CAÍQUE DE MELO SILVA

**LESÕES MELANOCÍTICAS EM CÃES: ESTUDO RETROSPECTIVO DE 70
CASOS (2006 – 2017)**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade de Medicina
Veterinária da Universidade Federal de
Uberlândia, como requisito à aprovação na
disciplina Trabalho de Conclusão de Curso
II.

Uberlândia, 29 de junho de 2018.

Banca Examinadora

Prof^a. Dr^a. Alessandra Aparecida Medeiros-Ronchi
(FAMEV – UFU)

Prof. Dr^a. Vanessa Matins Fayad Milken
(FAMEV – UFU)

Me. Lígia Fernandes Gundim
(FAMEV – UFU)

*Em memória de minha avó, Ilda, pelo
eterno incentivo. Sempre te amarei.*

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, Roseli, por sempre ter dedicado toda sua vida e esforços a mim, sem ela nenhum passo dessa tortuosa jornada seria possível. O meu eterno amor e gratidão.

À minha avó, Andresina, que por mais que não entendesse na maioria das vezes, sempre procurou saber sobre a faculdade e sempre me motivou à nunca desistir dos meus sonhos.

Às minhas “mais que amigas, friends”, Alana e Juliana, por terem me suportado antes mesmo de nos conhecermos pessoalmente e nunca terem me abandonado em nenhum momento da faculdade. À Heloisa, que chegou na metade do caminho, mas que fez crescer uma amizade como se tivéssemos nos conhecido desde sempre. À Ana Elisa, que mesmo tendo seguido outros caminhos, manteve uma amizade leal e verdadeira.

Aos meus amigos carmenses, Vanessa, Maéli e Vinícius, por sempre terem enxugado as lágrimas nos momentos devidos, compartilhado risadas em outros, e terem dado todo o apoio possível, mesmo que pela internet, grande parte das vezes.

Ao melhor irmão que o destino poderia ter me dado, Rafael, com quem eu compartilhei muito mais que um apartamento, mas sim a vida, em todos os altos e baixos, em todos os maus, e principalmente, os bons momentos.

À doutoranda Lígia, pois, sem ela, boa parte desse trabalho não teria sido executada. Ao técnico do Laboratório de Histopatologia, Igor, por toda a paciência nas tardes que passei fazendo o experimento. Aos residentes da Patologia, por terem me ajudado prontamente com todo o material que necessitei durante a pesquisa.

À Prof. Dra. Alessandra Aparecida Medeiros-Ronchi, pela paciência e dedicação durante a orientação, que foi de extrema importância em todos os momentos.

À Prof. Dra. Vanessa Fayad, e mais uma vez à doutoranda Lígia, por terem aceitado o convite para participarem da banca sem hesitações.

E por último, à essa força maior que nos rege, que em minha insignificância nunca serei capaz de entendê-la, mas sei que se não fosse por ela, eu não teria chegado até aqui.

RESUMO

Melanoma é uma das neoplasias cutâneas mais comuns em cães e de prognóstico ruim. Estudos sobre a prevalência e a distribuição dos tumores cutâneos nos animais podem auxiliar no diagnóstico na rotina clínica. O presente estudo teve como objetivos analisar as características epidemiológicas e microscópicas de lesões melanocíticas em cães atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia. Foram selecionadas 75 lesões melanocíticas de cães e dados relativos à raça, sexo, idade, pelagem e localização das lesões foram coletados a partir das fichas de necropsia do Laboratório de Patologia Animal. Cinco lesões foram diagnosticadas como melanose e 70 como lesões melanocíticas neoplásicas. Das 70 amostras, 11 foram diagnosticadas como melanocitoma (15,71%), e as outras 59 como melanoma (84,29%). Neoplasias melanocíticas foram mais frequentes em fêmeas (68,18%) e idosos (56,06%). Os melanomas ocorreram com maior frequência no tronco (44,29%) e cabeça (28,57%) e em cães de pelagem clara. As lesões melanocíticas cutâneas em cães são em sua maioria malignas e outros estudos populacionais podem auxiliar no esclarecimento do papel da predisposição racial.

Palavras-chave: Melanoma. Canino. Epidemiologia. Localização.

ABSTRACT

Melanoma is one of the most common cutaneous neoplasms in dogs and poor prognosis. Studies on the prevalence and distribution of cutaneous tumors in animals may help in the diagnosis in the clinical routine. The present study had as objectives the epidemiological and microscopic characteristics of melanocytic lesions in dogs attended at the Veterinary Hospital of the Federal University of Uberlândia. Were selected 75 melanocytic lesions from dogs and data on race, sex, age, coat and location of the lesions were collected from the necropsy sheets of the Animal Pathology Laboratory. Five lesions were diagnosed as melanose and 70 as neoplastic melanocytic lesions. Of the 70 samples, 11 were diagnosed as melanocytoma (15.71%), and the other 59 as melanoma (84.29%). Melanocytic neoplasms were more frequent in females (68.18%) and elderly (56.06%). Melanomas occurred more frequently in the trunk (44.29%) and head (28.57%) and in dogs with pale coat. Cutaneous melanocytic lesions in dogs are mostly malignant and other population studies may help in the enlightenment of the role of racial predisposition.

Keywords: Melanoma. Canine. Epidemiology. Location.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	11
2.1 Características Macroscópicas e Microscópicas	11
2.2 Epidemiologia	13
2.3 Predisposição Genética e Racial	14
2.4 Tratamento	15
3 MATERIAL E MÉTODOS	16
3.1 Amostras	16
3.2 Análise Microscópica	16
3.3 Análise estatística	17
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	18
5 CONCLUSÕES	23
REFERÊNCIAS	24

1 INTRODUÇÃO

A incidência do câncer em pequenos animais vem aumentando progressivamente nos últimos anos e está relacionada diretamente com o aumento da expectativa de vida desses animais. Em países desenvolvidos o câncer é apontado como uma das principais causas de óbitos em cães e no Brasil é a segunda maior causa de mortes dos mesmos (HORTA; LAVALLE, 2013).

As lesões melanocíticas se originam de melanócitos (células originalmente da crista neural) que estão localizados na camada basal da epiderme e ocorre em várias espécies animais (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013). Dentre essas lesões, estão as neoplasias melanocitoma, que tem caráter benigno, e melanoma, considerado maligno. Este está entre as neoplasias de pele com maior ocorrência (GINN; MANSELL; RAKICH, 2007) e segundo Hauck (2013) constitui 5 a 7% dos tumores cutâneos que atingem os cães.

A cavidade oral e junção mucocutânea dos lábios são os locais onde a maioria dos casos de melanoma ocorre em cães. Somente cerca de 10% de melanomas em cães surgem da pele hirsuta e há predileção pela pele da cabeça e escroto (GOLDSCHMIDT; GOLDSCHMIDT, 2017).

Os melanomas mais agressivos apresentam prognóstico reservado, a recorrência após cirurgia é muito frequente (SCOTT et al., 2001) e as taxas de metastização variam de 30 a 75% (HAUCK, 2013). O tumor ocorre principalmente em animais de meia idade, não havendo predisposição sexual e há uma maior prevalência em raças pequenas ou de pelagem mais escura e/ou membranas mucosas pigmentadas (GINN; MANSELL; RAKICH, 2007).

Em cães, a predisposição genética tem sido estudada e foram identificadas alterações nos genes p53, CDK1, waf-1 e, ink-4 e suas respectivas proteínas envolvidas no controle do ciclo celular e apoptose, sugerindo que o melanoma possa estar associado a predisposição genética (MODIANO; RITT; WOJCIESZYN, 1999).

Além de sua importância em Medicina Veterinária, o melanoma canino é considerado bom modelo para estudo do melanoma humano, principalmente para aqueles que não possuem relação com exposição ao sol. O melanoma no cão ocorre nas mesmas localizações que nos humanos, isto é, pele, mucosas, unha e olhos e exhibe comportamentos variáveis de acordo com o sítio anatômico. Curiosamente, os

melanomas caninos estão fortemente associados à predisposição racial e a cães de pelagem preta (GILLARD et al., 2013).

Estudos sobre a prevalência e a distribuição dos tumores cutâneos nos animais podem auxiliar no diagnóstico na rotina clínica, gerando informações que serão utilizadas na escolha de uma terapia apropriada e determinação de um prognóstico mais preciso (PAKHRIN et al., 2007).

Assim, o presente estudo teve como objetivo analisar as características epidemiológicas e microscópicas de lesões melanocíticas em cães atendidos no Hospital Veterinário, da Universidade Federal de Uberlândia.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Características Macroscópicas e Microscópicas

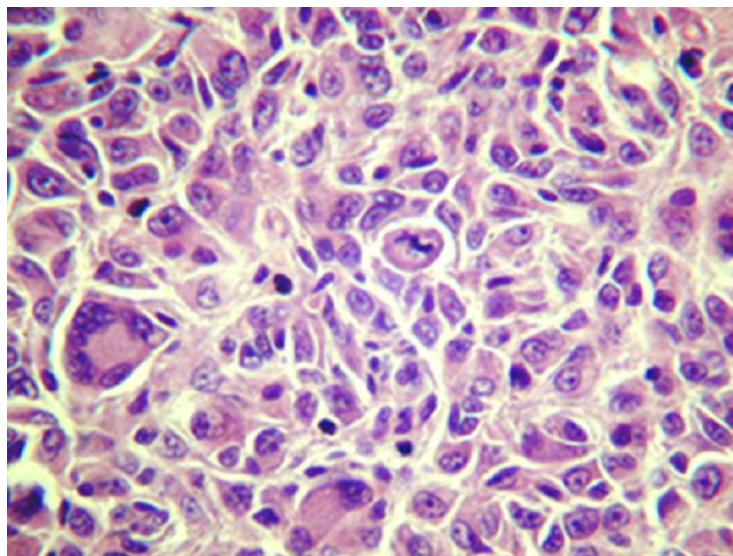
Melanócitos são células originadas embriologicamente da crista neural e são responsáveis pela síntese de melanina. Apresentam natureza dendrítica e podem ser encontrados na epiderme. Seus dendritos penetram entre as células das camadas basal e espinhosa, e atuam na transferência de grânulos de melanina para tais camadas (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013). Geralmente são encontrados isoladamente, salvo em processos neoplásicos (JONES; HUNT; KING, 2000).

As neoplasias surgem quando os melanócitos se multiplicam de forma autônoma e fogem do controle dos queratinócitos, crescendo difusa e descontroladamente, se tornando tumores sólidos que podem apresentar caráter benigno e maligno (MANZAN et al., 2005). Quando em caráter benigno recebe o nome de melanocitoma e, quando maligno, melanoma ou melanoma maligno (GOLDSCHMIDT; GOLDSCHMIDT, 2017; JONES; HUNT; KING, 2000).

A localização é um importante indicador de prognóstico, pois os melanomas que surgem na cavidade oral, na região subungueal e nas junções mucocutâneas são normalmente considerados malignos, independentemente das suas características. Entretanto, ainda não foi possível estabelecer relação precisa entre as características histológicas, incluindo o índice mitótico e a intensidade de pigmentação, com a taxa de sobrevivência (SMITH et al., 2002).

No exame histopatológico, que é o teste utilizado para se estabelecer o diagnóstico definitivo, o fenótipo do melanoma varia muito, podendo ser extremamente pigmentado, até do tipo amelanótico altamente anaplásico (BROWN; BAKER; BARKER, 2007). O formato celular tem variações em um mesmo tumor ou de um tumor para outro, apresentando formato redondo ou poligonal que se assemelha a células epiteliais; ou alongado, fusiforme e estrelado, remetendo a células mesenquimatosas (GOLDSCHMIDT; GOLDSCHMIDT, 2017; JONES; HUNT; KING, 2000) (Figura 1). Além de permitir identificar a neoplasia em questão, a histopatologia permite também determinar o índice mitótico, que é altamente preditivo do grau de malignidade (aproximadamente 90% de precisão). Um índice mitótico inferior a três figuras de mitose por cada 10 campos de ampliação é fortemente sugestivo de benignidade (HAUCK, 2013).

Figura 1. Aspecto histológico do melanoma. Fotomicrografia do tipo histopatológico mais comum de melanoma (epitelióide), mostrando formação de ninhos celulares, com presença de células gigantes multinucleadas e figuras mitóticas atípicas, HE, objetiva 40 ×.



(Fonte: NISHIYA et al., 2016).

Macroscopicamente, os melanomas apresentam forma de cúpula ou sésseis, com diferentes graus de pigmentação ou mesmo despigmentados (KRAEGEL; MADEWELL, 2004). As massas nodulares geralmente são solitárias e de crescimento rápido, e são comuns necrose e ulceração, assim como invasão óssea pelos tumores gengivais (JONES; HUNT; KING, 2000; BROWN; BAKER; BARKER, 2007) (Figura 2). O tamanho e o grau de pigmentação não são indicadores confiáveis do potencial maligno dessas neoplasias melanocíticas (GOLDSCHMIDT; GOLDSCHMIDT, 2017).

Para que se estabeleça um melanoma, ocorre um processo em várias fases, que tem início em manchas na pele, passando por neoplasias intermediárias que apresentam proliferação celular e estruturas teciduais e celulares anormais, até que se formam tumores altamente invasivos e metastáticos (MANZAN et al., 2005). As metastases ocorrem nos pulmões, por via hematológica, e nos linfonodos regionais, por via linfática, sendo este tipo correspondente a mais de 70% dos casos (BROWN; BAKER; BARKER, 2007). Como os melanócitos migram para outras posições do corpo no início da vida embrionária, os dois tipos de tumores podem se originar em qualquer local, mesmo sendo mais comuns na pele (GOLDSCHMIDT; GOLDSCHMIDT, 2017).

Figura 2. Aspectos macroscópicos de melanomas. (A): Melanoma oral localizado em região de maxila. (B): Melanoma oral localizado em região de mandíbula. (C): Melanoma cutâneo localizado em paredes abdominal e torácica. Em ambas as lesões podem ser observados alto grau de pigmentação e áreas de necrose e ulceração, sugerindo que as neoplasias se encontram em estágio bem avançado



(Fonte: NISHIYA et al., 2016).

2.2 Epidemiologia

De todas as neoplasias caninas, 30 a 40% são neoplasias de pele e tecido subcutâneo e, destes, cerca de 20% a 40% são malignos (HAUCK, 2013). O melanoma, que se encaixa nesse conjunto, tem ocorrência significativa e é o tumor oral canino mais comum ao redor do mundo (BROWN; BAKER; BARKER, 2007). Ocorre principalmente em animais de meia idade, tendo pico entre 10 e 13 anos, e não há predisposição por sexo (GOLDSCHMIDT; GOLDSCHMIDT, 2017; TEIXEIRA et al., 2010).

De acordo com Ginn; Mansell; Rakich (2007) há uma maior prevalência em raças pequenas ou de pelagem mais escura e/ou membranas mucosas pigmentadas, como Terrier Escocês, Boston Terrier, Cocker Spaniel Preto, Daschund, Poodle Miniatura e Chow-Chow. Já, segundo Goldschmidt; Goldschmidt (2017), as raças mais predispostas são Schnauzer Miniatura, Schnauzer Padrão, Schnauzer Gigante, Chow-Chow, Shar Pei e Terrier Escocês.

O melanoma surge com maior frequência na cavidade oral (56%), lábios (23%), pele (11%) e dígito (8%), e outras localizações, incluindo o globo ocular, correspondem apenas a 2% dos casos (SMITH et al., 2002).

2.3 Predisposição Genética e Racial

Proto-oncogenes são promotores de crescimento que ajudam a manter o ciclo celular de forma controlada e organizada. Caso existam muitas cópias de um proto-oncogene, ou até mesmo se este sofrer algum tipo de mutação, ele se torna um gene descontrolado, que pode ficar permanentemente ligado ou ativado, mesmo quando não deveria ser assim. Se isso acontece, esse proto-oncogene se torna um oncogene, que pode codificar fatores de transcrição, proteínas reguladoras do crescimento ou proteínas envolvidas na sobrevivência celular e nas interações célula-célula e célula-matriz. Todas essas mudanças podem levar ao aparecimento de lesões neoplásicas (STRICKER, 2013).

Já os genes supressores de tumor são genes normais que retardam a divisão celular, reparam erros do DNA ou induzem a célula à apoptose, que é a morte celular programada. Quando mutados ou perdidos de uma célula, não funcionam corretamente e assim podem favorecer o aparecimento de lesões neoplásicas, necessitando então de sua inativação para que isso aconteça, diferentemente dos oncogenes (STRICKER, 2013).

A proteína p53 é uma gene supressor de tumor que ajuda as células íntegras a manterem o reparo do DNA, ou, quando este é irreparável, induz a apoptose das mesmas (MODIANO; RITT; WOJCIESZYN, 1999). Ritt; Modiano; Wojcieszyn (1998), constataram que, assim como em humanos, a perda das funções da proteína p53, pode estar relacionada ao desenvolvimento de melanoma canino, pois naqueles casos em que haviam mutações na p53, o prognóstico foi pior do que nos casos em que não haviam alterações.

Outros genes supressores de tumor que podem estar relacionados ao melanoma são a família dos inibidores das quinases dependentes de ciclina (CDKI), que incluem os protótipos Waf-1 e Ink-4a. São produtos de vários genes que são peças fundamentais nas vias normais de controle do ciclo celular, e quando ocorre perda de suas funções ou inibição, podem levar ao crescimento celular descontrolado (MODIANO; RITT; WOJCIESZYN, 1999).

Ressaltando-se a importância do melanoma canino como modelo de estudo para o melanoma humano, e para tentar propor uma classificação histogenética daqueles baseada nestes, Gillard et al. (2013), realizaram sequenciamento genético em 95 casos de melanoma em cães, com foco em seis genes que abrigam recorrentes

mutações em humanos (BRAF, NRAS, PTEN, KIT, GNAQ, CDK4), e encontraram mutações somáticas em 2 deles (NRAS, PTEN), sugerindo, assim, caminhos em comum entre as neoplasias de ambas as espécies.

Neste mesmo estudo, observaram que a localização dos tumores nas duas espécies segue o mesmo padrão, entretanto a severidade é diferente, pois nos humanos as neoplasias mais severas se dão no tecido cutâneo e na úvea, enquanto que nos cães os casos mais graves são os orais. Foi observado, também, que há uma predisposição racial para o acometimento do melanoma, sendo os Poodles mais suscetíveis a melanomas orais e os Schnauzers, Pastores de Beauce e Rottweillers mais predispostos ao melanoma cutâneo, especialmente em localizações digitais e ungueais. Além disso, raças como Golden Retriever ou Labrador, afetadas por melanomas orais e cutâneos, sugerem que fatores genéticos comuns podem ser rastreados nessas raças. Com tal fato, espera-se a identificação de combinações alélicas específicas que, diferentemente, predisponham as raças "em risco" a subtipos específicos de melanoma, servindo de relevantes modelos para o melanoma humano.

2.4 Tratamento

Para se realizar o tratamento do melanoma deve-se levar em consideração o estado clínico do animal e podem ser utilizados crioterapia, radioterapia, quimioterapia e a excisão cirúrgica radical (LINDOSO et al., 2017). Atualmente, a excisão cirúrgica radical é o tratamento mais indicado, porém existem terapias adjuvantes que vem sendo avaliadas como a aplicação de vacinas de DNA xenogênico e o uso de inibidores de tirosina quinase (MUNDAY; LÖHR; KIUPEL, 2017)

As tentativas de excisão completa raramente são bem sucedidas, e a recidiva local é comum, assim como podem ocorrer complicações de lesões metastáticas distantes no pulmão, fígado, linfonodos regionais e outros locais (FREEMAN et al., 2003). Além disso, pode ser necessária a realização de mandibulectomia ou maxilectomia parcial em casos de melanoma oral, entretanto a aceitação dos proprietários não é boa devido a questões estéticas e funcionais (CUNHA et al., 2013).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Amostras

A partir dos arquivos do Laboratório de Patologia Animal da Universidade Federal de Uberlândia foram selecionados casos de lesões melanocíticas de cães, provenientes de biópsias excisionais ou necropsias, realizadas no período de 2006 a 2017, no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia (HV-UFU). A coleta de dados epidemiológicos como raça, sexo, idade, cor da pelagem, bem como a localização do tumor foi realizada a partir da análise das fichas clínicas de cada cão.

Os animais foram agrupados de acordo com a idade de acordo com a classificação apresentada por Moraillon et al. (2013), em menores de 8 anos e maiores de 8 anos. Já a classificação da pelagem foi feita de acordo com Teixeira et al. (2010), com adaptações, constituindo-se em: preta, amarela, branca e cinza. Cães com outras pelagens foram agrupados em “outras”. Já quanto a localização, os tumores foram agrupados, de acordo com Camargo; Conceição; Costa (2008) com adaptações em: cavidade oral, cabeça, tronco e membros.

3.2 Análise Microscópica

As lâminas histológicas coradas por hematoxilina e eosina (HE) correspondentes aos diagnósticos registrados foram revisadas por dois patologistas. As lesões pigmentadas, em que a melanina dificultava a avaliação dos critérios histológicos para determinação do comportamento da lesão, foram selecionadas para emprego de técnica de despigmentação de melanócitos e posterior reavaliação diagnóstica.

Os blocos de parafina contendo fragmento das lesões pigmentadas foram seccionados e cortes de quatro micrômetros de espessura dispostos em lâminas histológicas previamente silanizadas. Empregou-se a técnica de despigmentação de melanócitos com solução de permanganato potássio (KMnO_4) e ácido sulfúrico (H_2SO_4), tratada com ácido oxálico, como descrito por Chesterman; Leach (1958) (adaptado).

A partir das lâminas das lesões despigmentadas os diagnósticos das lesões melanocíticas foram atribuídos de acordo Goldschmidt et al. (1998). Neste trabalho,

o termo empregado para neoplasia maligna foi melanoma (e não melanoma maligno), uma vez que a neoplasia melanocítica benigna recebeu a denominação melanocitoma.

3.3 Análise estatística

Para a análise estatística foram utilizados o teste da binomial para comparação de duas proporções e o teste de comparações múltiplas entre proporções, ambas com nível de significância de 5% (BIASE; FERREIRA, 2009), para averiguar a existência de influência das variáveis sexo, raça, cor da pelagem e localização da lesão na frequência de lesões melanocíticas.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados 70 cães com lesões melanocíticas, totalizando 75 lesões, considerando que alguns cães possuíam lesões múltiplas. Após análise histológica, cinco lesões foram diagnosticadas como melanose e 70 como lesões melanocíticas neoplásicas, estas provenientes de 66 animais. O melanoma foi a lesão mais frequente ($p < 0,05$), já que das 70 amostras, onze foram diagnosticadas como melanocitoma (15,71%), e as outras 59 como melanoma (84,29%). Uma frequência maior de casos de melanoma em relação aos de melanocitoma também foi relatada por Teixeira et al. (2010) onde 77% dos casos se tratava da neoplasia maligna. Entretanto, Camargo; Conceição; Costa (2008) observaram o melanocitoma como neoplasia melanocítica mais frequente (67%).

Considerando todas as lesões melanocíticas, estas ocorreram com maior frequência em fêmeas ($p < 0,05$), sendo que o melanoma também ocorreu com maior frequência em fêmeas. Porém, quando analisamos a lesão benigna, não foi demonstrada predisposição sexual para a ocorrência da lesão ($p = 0,37$). Goldschmidt; Goldschmidt (2017), Camargo; Conceição; Costa (2008) verificaram que não há predisposição sexual para melanoma. Porém, em estudo realizado no estado de São Paulo, Brasil, Teixeira et al. (2010) constataram que os machos eram mais acometidos por melanoma (55,94%) e por melanocitoma (62,79%). Considerando apenas o melanoma, também foi relatado uma frequência absoluta maior de animais machos nos estudos feitos por Iussich et al. (2016) (64,6%), Treggiari; Grant; North (2016) (59%) e Verganti et al. (2016) (73,9%).

No caso de melanomas orais especificamente, Ramos-Vara et al. (2000), Hauck (2013) e Liptak; Withrow (2013) afirmaram não existir predisposição sexual no caso de melanoma. A avaliação da predisposição sexual em populações definidas pode sofrer viés estatístico ligado à constituição da população analisada em cada estudo. Um fato que pode ter influenciado na maior frequência de neoplasias melanocíticas em fêmeas é a característica da população atendida no local onde o experimento foi realizado (HV-UFU). De acordo com dados fornecido pelo HV-UFU, o número de fêmeas atendidas entre 2012 e 2017 foi superior ao número de machos e, apesar desses dados não contemplarem todos os anos analisados no presente estudo, isso demonstra que o número de fêmeas na casuística do hospital é maior, gerando viés estatístico.

A idade demonstrou influência no surgimento de melanomas, pois a lesão foi mais frequente em cães maiores de 8 anos ($p<0,05$). De maneira semelhante, Nishiya et al. (2016) relataram que a neoplasia maligna é mais frequente em animais adultos e idosos. Tal fato se difere da lesão benigna, pois a idade não influenciou na ocorrência da mesma ($p=1,0$). Entretanto, quando analisamos as lesões em conjunto, os animais maiores de 8 anos são mais frequentemente acometidos ($p<0,05$). Verganti et al. (2016) e Westberg et al. (2013) relataram média de idade superior a 10 anos em cães com melanoma. Teixeira et al. (2010), observaram que, se tratando de melanoma, 68,55% dos animais apresentavam de 8 a 15 anos de idade, enquanto que no melanocitoma, 76,75% tinham essa mesma idade. Já Gillard et al. (2013), encontraram uma média de 12,2 anos nos cães acometidos pelo melanoma oral, e 9,9 anos naqueles afetados pelo melanoma cutâneo.

Observou-se maior frequência de lesões melanocíticas em cães de raça do que aqueles sem raça definida (SRD) ($p<0,05$). Tal fato também pode ser visto em relação a neoplasia maligna, já que os cães de raça apresentam melanoma com mais frequência do que cães SRD ($p<0,05$). Todavia, não há diferença na ocorrência de melanocitomas quando se compara esses grupos (raças x SRD) ($p=0,37$). Apesar do melanoma ser mais frequente em cães de raça do que cães SRD, não houve diferença na frequência de melanoma dentre as raças estudadas ($p>0,05$). Demais características raciais se encontram na Tabela 1.

Treggiari; Grant; North (2016) relataram Labrador Retriever, Cocker Spaniel e Golden Retriever como raças mais acometidas por melanomas, porém sem influência das mesmas na ocorrência ou não das lesões. Teixeira et al. (2010) constataram que cães de raça foram mais acometidos tanto em melanomas (61,54%) quanto em melanocitomas (81,4%). Estes últimos autores destacaram que as raças Rotweiller, Poodle e Cocker foram as mais acometidas dentre todas as raças. Fato semelhante pode ser observado por Gillard et al. (2013) em sua pesquisa, em que as raças Poodle e Rotweiller também foram as mais frequentes, assim como Pastor de Beauce, Schnauzer e Labrador Retriever.

Nesse mesmo estudo, Gillard et al. (2013) analisaram o genoma de cães com melanoma e melanocitoma e associaram a ocorrência do melanoma a combinações alélicas que fazem com que uma determinada raça com uma pelagem mais clara ou mais escura desenvolva uma lesão maligna ou benigna. Estes autores verificaram que

Tabela 1. Características de raça, sexo, idade e pelagem dos animais e localização das lesões melanocíticas neoplásicas.

Lesão		Melanoma		Melanocitoma	
Frequência		n	%	n	%
Localização	Cabeça	11	19,64	7	70
	Cavidade Oral	13	23,21	0	0
	Tronco	27	48,21	2	20
	Membros	4	7,15	1	10
	Não Informado	1	1,79	0	0
	Total	56	100	10	100
Idade	Até 8 anos	19	33,93	5	50
	Mais de 8 anos	37	66,07	5	50
	Total	56	100	10	100
Sexo	Fêmea	39	69,64	6	60
	Macho	17	30,36	4	40
	Total	56	100	10	100
Pelagem	Amarela	29	51,78	4	40
	Preta	20	35,71	4	40
	Cinza	1	1,79	0	0
	Branca	1	1,79	0	0
	Outras	4	7,14	0	0
	Não Informado	1	1,79	2	20
	Total	56	100	10	100
Raças	SRD (Sem Raça Definida)	14	25	4	40
	Basset Hound	9	16,07	0	0
	Pinscher	7	12,5	0	0
	Rottweiler	6	10,71	1	10
	Teckel	6	10,71	1	10
	Labrador	4	7,14	1	10
	Pitbull	3	5,35	0	0
	Cocker	2	3,57	0	0
	Poodle	1	1,79	2	20
	Boxer	1	1,79	0	0
	Fila	1	1,79	0	0
	Bulldog Francês	1	1,79	0	0
	Lhasa Apso	1	1,79	0	0
	Yorkshire	0	0	1	10
	Total	56	100	10	100

Poodles de pelagem preta foram mais afetados com melanomas orais e Rotweillers, Schnauzers e Labradores, também de pelagem preta, apresentaram mais melanomas cutâneos. Enquanto que cães com pelagem mais clara e com mucosas menos pigmentadas, apresentaram lesões mais benignas e menos frequentes.

Assim como ocorre com a cor da pelagem, Gillard et al. (2013) propuseram que, diferente dos humanos, a incidência de radiação ultravioleta pode não ter papel tão preponderante no desenvolvimento e/ou progressão dos melanomas caninos, mas sim fatores genéticos e predisposição racial. Quanto à localização, as lesões malignas ocorreram com uma frequência maior no tronco do que em cabeça ($p<0,05$), cavidade oral ($p<0,05$) e membros ($p<0,05$); já as neoplasias benignas foram mais frequentes em cabeça do que membros ($p<0,05$), não existindo diferença na frequência entre cabeça e tronco ($p=0,06$).

Gillard et al. (2013) observaram uma relação entre a localização e a malignidade dos tumores. Diferentemente do que acontece nos humanos, os tumores melanocíticos orais nos cães apresentam mais características de malignidade do que aqueles que ocorrem no tecido cutâneo. Os estudos de Camargo; Conceição; Costa (2008) e Teixeira et al. (2010) corroboram esta característica de malignidade associada à localização, pois no estudo de Teixeira et al. (2010) a cavidade oral foi o local mais acometido e a maioria dos tumores era maligno. Já no estudo de Camargo; Conceição; Costa (2008) a pele foi o local mais acometido e os melanocitomas foram mais frequentes.

Estudos são controversos sobre a localização mais comum do melanoma em cães (NISHIYA et al., 2016); no entanto, a maioria dos estudos aponta para a cavidade oral e pele como os sítios mais comuns (OMHOLT et al., 2011). Somente 10% dos melanomas malignos em cães surgem da pele pilosa e há uma predileção pela pele na cabeça e no escroto Goldschmidt; Goldschmidt (2017).

Em relação à coloração da pelagem, não houve diferença na frequência de melanocitoma entre os tipos de pelagem dos cães estudados ($p>0,05$). Por outro lado, o melanoma é mais frequente em cães de pelagem preta e amarela do que nas demais pelagens ($p<0,05$), mas não existe diferença na frequência de lesões malignas entre essas duas ($p=0,39$). Outras características de pelagem também se encontram na Tabela 1. Gillard et al. (2013) relataram que nas raças predispostas ao melanoma há uma super-representação de raças de pelo preto, como Schnauzers, Rottweilers ou pastores de Beauce para todas as localizações anatômicas. Pelo contrário, cães com

pelagem clara, especialmente branca e cães sem pelo foram sub-representados e não são propensas a desenvolver melanoma. Segundo estes autores, estas observações e o papel de proteção da pele contra exposição solar levam a crer que as radiações ultravioleta não têm um papel preponderante no desenvolvimento e/ou progressão de melanomas caninos.

5 CONCLUSÕES

A maioria das lesões neoplásicas melanocíticas apresenta comportamento maligno e ocorre em pele e cavidade oral. Fêmeas idosas, sem raça definida, de pelagem clara são mais acometidas e tronco e cabeça são os locais maior ocorrência. Vale ressaltar que estas características se referem a uma população heterogênea e maiores estudos são necessários para validar a predisposição genética ao melanoma.

REFERÊNCIAS

BIASE, N. G.; FERREIRA, D. F. Comparações múltiplas e testes simultâneos para parâmetros binomiais de k populações independentes. **Revista Brasileira de Biometria**, v. 27, n. 3, p. 301-323, 2009.

BROWN, C. C.; BAKER D. C.; BARKER, I. K. Alimentary System. In: MAXIE, G. (Ed.) **Pathology of Domestic Animals**. 5. ed. Philadelphia: Elsevier, 2007. v. 1. Cap. 1, p. 1-296.

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

CHESTERMAN, W; LEACH, E. H. A Bleaching Method for Melanin and two Staining Methods. **Quarterly Journal of Microscopical Science**, p.65-66, 1958.

CUNHA, S. C. S.; HOLGUIN, P. G.; CORGOZINHO, K. B.; AZEVEDO, S. C. S.; CARVALHO, L. F. C.; FERREIRA, A. M. R. A utilização da radioterapia como terapia adjuvante no tratamento do melanoma oral em um cão. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 41, n. 1, p. 1-5, 2013.

FREEMAN, K. P.; HAHN, K. A.; HARRIS, F. D.; KING, G. K. Treatment of dogs with oral melanoma by hypofractionated radiation therapy and platinum-based chemotherapy (1987–1997). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 17, p. 97-101, 2003.

GILLARD, M; CADIEU, E; BRITO, C. D.; ABADIE, J.; VERGIER, B. DEVAUCHELLE, P.; DEGORCE, F.; DRÉANO, S.; PRIMOT, A.; DORSO, L.; LAGADIC, M.; GALIBERT, F.; HÉDAN, B. GALIBERT, M. D.; ANDRÉ, 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, 2013.

GINN, P. E.; MANSELL, J. E. K. L.; RAKICH, P. M. Skin and Appendages. In: MAXIE, G. (Ed.) **Pathology of Domestic Animals**. 5. ed. Philadelphia: Elsevier, 2007. v. 2. Cap. 5, p. 553-782.

GOLDSCHMIDT M. H.; DUNSTAN R.W.; STANNARD VON TOSCHARNER C.; WLADER E. J.; YAGER J. A. Histological classification of epithelial and melanocytic tumors of skin of domestic animals. **World Health Organization International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals**, v. 3, n. 2, 1998.

GOLDSCHMIDT, M. H.; GOLDSCHMIDT, K. H. Epithelial and Melanocytic Tumors of the Skin. In: MEUTEN, D. J. (Ed) **Tumors in Domestic Animals**. North Carolina: Willey Blackwell, 2017. p. 88-141.

HAUCK, M. L. Tumors of the Skin and Subcutaneous Tissues. In: Withrow, S. J.; Vail, D. M., Page, R. L. **Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**. 5. ed. Saint Louis: Saunders Elsevier, 2013. Cap. 18, p. 389-393.

HORTA, R. S.; LAVALLE, G. E. O câncer em pequenos animais. In: HEINEMANN, M. B. (Ed.) **Cadernos Técnicos de Veterinária e Zootecnia: Oncologia em Pequenos Animais**. Belo Horizonte: FEPMVZ, n. 70, p. 9-10, 2013.

IUSSICH, S.; MANISCALCO, L.; DI SCIUVA, A.; IOTTI, B.; MORELLO, E.; MARTANO, M.; GATTINO, F.; BURACCO, P.; DE MARIA, R. PDGFRs expression in dogs affected by malignant oral melanomas: correlation with prognosis. **Veterinary and Comparative Oncology**, 2016. DOI: 10.1111/vco.12190.

JONES, T. C.; HUNT, R. D.; KING, N. W. A Pele e Seus Apêndices. In: _____. **Patologia Veterinária**. 6. ed. Barueri: Manole, 2000. Cap. 17, p. 831-886.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Pele e Anexos. In: _____. **Histologia Básica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. Cap. 18, p. 353-365.

KRAEGEL, S. A.; MADEWELL, B. R. Tumores da Pele. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Veterinária Interna: Doenças do Cão e do Gato**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. Cap. 99, 555-561.

LINDOSO, J. V. S.; RUFINO, A. K. B.; LUZ, P. M. S.; SILVA, T. S.; JÚNIOR, F. L. S.; SOUSA, F. B.; SALES, K. K. S. Melanoma metastático em cão: Relato de caso. **PUBVET**, v.11, n.4, p. 346-350, 2017.

LIPTAK, J. M.; WITHROW, S. J. Cancer of the gastrointestinal tract – Oral Tumors. In: VAIL, D. M.; WITHROW, S. J. **Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**. 5. ed. Saint Louis: Saunders Elsevier, 2013. Cap 22, p. 381-431.

MANZAN, R. M.; JUNIOR, A. R. S.; PERINELLI, S. C.; BERTONCELLI, M. F.; ZICA, V. P. Considerações sobre melanoma maligno em cães: uma abordagem histológica. **Boletim de Medicina Veterinária**, v. 1, n. 1, p. 41-47, 2005.

MODIANO, J. F.; RITT, M. G.; WOJCIESZYN, J. The molecular basis of canine melanoma: pathogenesis and trends in diagnosis and therapy. **Journal of Veterinary Intern Medicine**, v. 13, p. 163-174, 1999.

MORAILLON, R.; LEGEAY Y; BOUSSAIRE, D.; SÉNÉCAT, O. **Manual Elsevier de Veterinária. Diagnóstico e tratamento de cães, gatos e animais exóticos**. 7ed. Elsevier: Rio de Janeiro, 2013, 1008 pp.

MUNDAY, J. S.; LÖHR, C. V.; KIUPEL, M. Tumors of the Alimentary Tract. In: MEUTEN, D. J. (Ed) **Tumors in Domestic Animals**. North Carolina: Willey Blackwell, 2017. p. 499-601.

NISHIYA, T. A.; MASSOCO, C. O.; FELIZZOLA, C. R.; PERLMANN, E.; BATSCINSKI, K.; TEDARDI, M. V.; GARCIA, J. S.; MENDONÇA, P. P.; TEIXEIRA, T. F.; DAGLI, M. L. Z. Comparative Aspects of Canine Melanoma. **Veterinary Sciences**, v. 3, n. 7, p. 1-22, 2016.

OMHOLT, K.; GRAFSTRÖM, E.; KANTER-LEWENSOHN, L.; HANSSON, J.; RAGNARSSON-OLDING, B.K. KIT pathway alterations in mucosal melanomas of the vulva and other sites. **Clinical Cancer Research**, v. 17, p. 3933-3942, 2011.

PAKHRIN, B.; KANG, M. S.; BAE, I. H. Retrospective study of canine cutaneous tumors in Korea. **Journal of Veterinary Sciences**, v. 8, n. 3, p. 229-236, 2007.

RAMOS-VARA, J. A.; BEISSENHERZ, M. E.; MILLER, M. A.; JOHNSON, G. C.; PACE, L. W.; FARD, A.; KOTTLER, S. J. Retrospective study of 338 canine oral melanomas with clinical, histologic, and immunohistochemical review of 129 cases. **Veterinary Pathology**, v. 37, p. 597-608, 2000.

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

SCOTT, D. W.; MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E. **Muller & Kirk: small animal dermatology**. 6. ed. Philadelphia: Saunders Company, 2001.

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

STRICKER, T. Neoplasia. In: KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. (Ed.) **Robbins Basic Pathology**. 9. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013. Cap. 5, p. 161-214.

TEIXEIRA, T. F.; SILVA, T. C.; COGLIATI, B.; NAGAMINE, M. K.; DAGLI, M. L. Z. Retrospective study of melanocytic neoplasms in dogs and cats. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v. 3, n. 2, p. 100-104, 2010.

TREGGIARI, E.; GRANT, J. P.; NORTH, S. M. A retrospective review of outcome and survival following surgery and adjuvant xenogeneic DNA vaccination in 32 dogs with oral malignant melanoma. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v. 78, n. 5, p. 845-850, 2016.

VERGANTI, S.; BERLATO, D.; BLACKWOOD, L.; AMORES-FUSTER, I.; POLTON, G. A.; ELDERS, R.; DOYLE, R.; TAYLOR, A.; MURPHY, S. Use of Oncept Melanoma vaccine in 69 canine oral malignant melanomas in the UK. **Journal of Small Animal Practice**, v. 58, p.10-16, 2016.

WESTBERG, S.; SADEGHI, A.; SVENSSON E.; SEGALL, T.; DIMOPOULOU, M. KORSGREN, O.; HEMMINKI, A.; LOSKOG, A. S. I.; TÖTTERMAN, T. H., EULER, H. V. Treatment Efficacy and Immune Stimulation by AdCD40L Gene Therapy of Spontaneous Canine Malignant Melanoma. **Journal of Immunotherapy**, v. 36, n. 6, 2013.