

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL  
CAMPUS DE PATOS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E SAÚDE ANIMAL

André Lopes de Lima

Melanomas e carcinomas epidermóides em animais de companhia e sua importância no desenvolvimento de estudos para a saúde humana

Patos/PB  
2022

ANDRÉ LOPES DE LIMA

Melanomas e carcinomas epidermóides em animais de companhia e sua importância no desenvolvimento de estudos para a saúde humana

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Saúde Animal, da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciência e Saúde Animal.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Flávio Medeiros Dantas

Patos/PB  
2022

L732m

Lima, André Lopes de.

Melanoma e carcinomas epidermóides em animais de companhia e sua importância no desenvolvimento de estudos para a saúde humana / André Lopes de Lima. - Patos, 2022.

77 f. : il. Color.

Dissertação (Mestrado em Ciência e Saúde Animal) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, 2022.

"Orientação: Prof. Dr. Antonio Flávio Medeiros Dantas."

Referências.

1. Animais de Companhia - Doenças. 2. Neoplasmas. 3. Radiação Ultravioleta. 4. Epidemiologia. 5. Carcinogênese. I. Dantas, Antonio Flávio Medeiros. II. Título.

CDU 616.9:619(043)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
POS-GRADUACAO EM CIENCIA E SAUDE ANIMAL  
Rua Aprigio Veloso, 882, - Bairro Universitario, Campina Grande/PB, CEP 58429-900

### FOLHA DE ASSINATURA PARA TESES E DISSERTAÇÕES

ANDRÉ LOPES DE LIMA

MELANOMAS E CARCINOMAS EPIDERMÓIDES EM ANIMAIS DE COMPANHIA E SUA IMPORTÂNCIA NO  
DESENVOLVIMENTO DE ESTUDOS PARA A SAÚDE HUMANA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Saúde Animal como pré-requisito para obtenção do título de Mestre em Ciência e Saúde Animal.

Aprovada em: 11/02/2022

#### BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Antonio Flávio Medeiros Dantas (Orientador - PPGCSA/UFCE)

Profa. Dra. Gabriela Noronha de Toledo (Examinadora Interna - PPGCSA/UFCE)

Prof. Dr. Erick Platini Ferreira de Souto (Examinador Externo - UFPI)



Documento assinado eletronicamente por ANTONIO FLAVIO MEDEIROS DANTAS, PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR, em 11/02/2022, às 11:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por Erick Platini Ferreira Souto, Usuário Externo, em 11/02/2022, às 11:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por Gabriela Noronha de Toledo, Usuário Externo, em 11/02/2022, às 11:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.ufce.edu.br/autenticidade>, informando o código verificador 2112377 e o código CRC B148A0EC.

## **Dedicatória**

*A minha família, em especial, e a minha esposa que nunca deixou de me incentivar e apoiar meu sonho.*

## AGRADECIMENTOS

A Deus, em primeiro lugar, fortaleza e certeza de que algo grandioso e superior a todos tem nos honrado com a sapiência, nos conduzindo ao pensamento na busca por respostas.

A minha família, em especial minha amada mãe, mulher de força e sabedoria, responsável direta por eu ter chegado até aqui; ao meu pai, homem de maior inteligência que conheci e que é exemplo para mim.

A minha amada esposa Rosalva, conselheira, motivadora e amável, que nunca deixou de me incentivar na busca pelos meus sonhos.

Aos meus irmãos, Juliana, João e Júlio, companheiros de uma vida inteira, pelo amor e carinho que dedicaram a mim.

A minha segunda mãe, Luciana, pela majestosa criação que me ofertou quando minha mãe estava ausente, meu muito obrigado.

Ao meu querido e adorado orientador, Professor Flávio, que acreditou em mim quando ninguém mais acreditava; grato por todo o aprendizado, orientação e incentivo. GRATIDÃO!

Ao amigo e sempre prestativo, que, sem ele eu não teria conseguido chegar até aqui, Platiní, pela perseverança de sempre acreditar em mim e dizer “vai dar tudo certo”, meu muito obrigado e minha gratidão para sempre.

Aos meus colegas do LPA/UFCG pela maravilhosa receptividade, acolhimento e paciência com “um desconhecido”.

“Haverá coisas que a motivação não te dará, porém, somente o habito te levará a conseguir”.

## RESUMO

Descrevem-se neoplasias cutâneas diagnosticadas em cães e gatos na mesorregião do Sertão, Nordeste do Brasil. Como modelo de estudo potencial da condição em seres humanos. Para isso, foi realizado um levantamento das biópsias e necropsias realizadas em cães e gatos no Laboratório de Patologia Animal da Universidade Federal de Campina, durante o período de janeiro de 2000 a dezembro de 2020. Foram identificados os principais aspectos epidemiológicos, alterações clínicas e achados patológicos, além da produção de uma revisão sistemática. Essa pesquisa resultou na confecção de três artigos científicos. O primeiro, a ser submetido à revista *Research, Society and Development*, uma revisão sistemática, que teve como objetivo identificar na literatura trabalhos que oferecessem direcionamento para a utilização de animais de companhia no estudo de neoplasias de pele melanoma e não melanoma. Foram incluídos 11 trabalhos publicados entre os anos de 2016 e 2021. Estudos moleculares/genéticos identificaram similaridades entre o genoma humano e canino no surgimento do melanoma e também entre cães e gatos no surgimento de CCE. O segundo artigo será submetido à revista *Journal of Small Animal Practice (JSAP)*. Foram identificados 81 casos de carcinoma epidermoide em gatos na mesorregião do Sertão, Nordeste do Brasil, entre 2000 e 2020. Gatos adultos e idosos foram mais acometidos e foi observado que a pelagem era parcial ou totalmente branca em todos os casos. As lesões tinham aspectos característicos da doença e acredita-se que as condições climáticas da mesorregião do Sertão tenha sido fator de risco para o surgimento dessa neoplasia. O terceiro artigo será submetido à revista *Acta Scientiae Veterinariae (UFRGS. Impresso)*. Nele foram descritos 48 casos de melanoma canino, abordando os aspectos epidemiológicos, clínicos e patológicos. Foram acometidos animais de ambos os sexos, predominantemente sem raça definida. Houve associação estatística na variável idade, onde cães idosos tiveram 12,3 vezes mais chance de desenvolver melanoma do que animais jovens e 4,8 vezes mais chances do que animais adultos. Os animais apresentaram sintomas característicos da doença. Foi possível concluir com essa dissertação que os animais de companhia constituem um excelente modelo de estudo para o entendimento dessas neoplasias no homem, uma vez que compartilham sistema imune competente e dividem o mesmo ambiente, convivendo com vários fatores condicionantes para o desenvolvimento das mesmas, com características semelhantes e tempo de desenvolvimento menor quando comparados ao homem, o que possibilitaria estudos no sentido de desenvolver terapias e melhorar as já existentes, de forma mútua.

**PALAVRAS-CHAVE:** Animais de companhia; carcinogênese; neoplasmas, radiação ultravioleta.

## ABSTRACT

Melanoma and non-melanoma skin neoplasms with a potential model of study for humans, diagnosed in dogs and cats in the backlands mesoregion, Northeastern Brazil, are described. For this purpose, a survey of biopsies and necropsies performed in dogs and cats at the Animal Pathology Laboratory of the Federal University of Campina, from January 2000 to December 2020, was carried out. The main epidemiological aspects, clinical changes and findings were identified. pathologies, in addition to the production of a systematic review. This research resulted in the production of three scientific articles. The first, to be submitted to the journal *Research, Society and Development*, a systematic review, which aimed to identify in the literature studies that offered guidance for the use of companion animals in the study of melanoma and non-melanoma skin neoplasms. Eleven papers published between 2016 and 2021 were included. Molecular/genetic studies identified similarities between the human and canine genome in the appearance of melanoma and also between dogs and cats in the appearance of SCC. The second article will be submitted to the journal *Journal of Small Animal Practice (JSAP)*. A total of 81 cases of SCC in cats were identified in the Sertão mesoregion, Northeastern Brazil, between 2000 and 2020. The symptoms were nonspecific. Adult and elderly cats were more affected and it was observed that the coat was partially or totally white in all cases. The lesions had characteristic features of the disease and it is believed that the climatic conditions of the Sertão mesoregion were a risk factor for the emergence of this neoplasm in this species. The third article will be submitted to the journal *Acta Scientiae Veterinariae (UFRGS. Impresso)*. 48 cases of canine melanoma are described, covering epidemiological, clinical and pathological aspects. Animals of both sexes were affected, most of them without a defined breed. There was a statistical association in the age variable, where elderly dogs were 12.3 times more likely to develop melanoma than young animals and 4.8 times more likely than adult animals. The animals showed characteristic symptoms of the disease. It was possible to conclude with this dissertation that companion animals constitute an excellent study model for the understanding of these neoplasms in man, since they share a competent immune system and share the same environment, living with several conditioning factors for their development, with similar characteristics and shorter development time when compared to humans, which would enable studies to develop therapies and improve the existing ones, in a mutual way.

**KEY-WORDS:** Companion animals; carcinogenesis; neoplasms; ultraviolet radiation.



## SUMÁRIO

Pág.

<b>INTRODUÇÃO GERAL .....</b>	<b>13</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>15</b>
<b>CAPÍTULO I - Animais de companhia como modelos comparativos no estudo do melanoma e carcinomas cutâneos: revisão sistemática - Research, Society and Development.....</b>	<b>17</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>19</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>19</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>20</b>
<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>21</b>
<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>22</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>23</b>
<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>32</b>
<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>36</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>36</b>
<b>CAPÍTULO II - Epidemiological, clinical, and anatomopathological aspects associated with squamous cell carcinoma in cats in the Sertão region, Northeastern Brazil: 81 cases - Journal of Small Animal Practice.....</b>	<b>42</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>44</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>44</b>
<b>MATERIA AND METHODS.....</b>	<b>45</b>
<b>RESULTS.....</b>	<b>46</b>
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>51</b>
<b>REFERENCES.. .....</b>	<b>53</b>
<b>CAPÍTULO III - Aspectos epidemiológicos, fatores de risco e achados clinicopatológicos do melanoma em cães no Sertão, Nordeste do Brasil - Acta Scientiae Veterinariae.....</b>	<b>57</b>
<b>RESUMO .....</b>	<b>59</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>59</b>
<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>60</b>
<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>60</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>61</b>
<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>68</b>
<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>70</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>71</b>
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>77</b>

## LISTA DE FIGURAS

		Pág.
<b>Capítulo I</b>	<b>Animais de companhia como modelos comparativos no estudo do melanoma e carcinomas cutâneos: revisão sistemática.....</b>	17
<b>Figura 1</b>	Fluxograma do processo de seleção para a Revisão Sistemática utilizando estratégia PRISMA.....	25
<b>Figura 2</b>	Frequência relativa dos estudos de acordo com o país de origem.....	26
<b>Capítulo II</b>	<b>Epidemiological, clinical, and anatomopathological aspects associated with squamous cell carcinoma in cats in the Sertão region, Northeastern Brazil: 81 cases.....</b>	38
<b>Figura 1</b>	SSC in cats in the Sertão region, in Northeastern Brazil. A) Ulcerative, crusted, red-blackened lesions on the ears (early stage). B) Ulcerative and crusted, red-blackened lesions on the ears. Note the destruction of the right auricle (advanced stage) (arrow). C) Ulcerative, irregular, and reddish lesions in the periocular regions. D) Deep ulcerative and deformative lesion extending through the nasofacial plane, upper lip, and periocular region. E) Lung. Yellowish-white nodules on the pleural surface of the cranial lobes (arrows). F) Cranial cavity and brain. Cochliomyia hominivorax infection (arrow) secondary to an ulcerated lesion in the periocular region. .....	44
<b>Figura 2</b>	SCC in cats in the Sertão region, Northeastern Brazil. A) Ear, the deep dermis. Nests of neoplastic epithelial cells, sometimes forming central areas of concentric keratinization. HE. Obj. 10x; B) Ear, the deep dermis. Nest of epithelial neoplastic cells with a central area of concentric keratinization. HE. Obj. 25x; C) Face, deep dermis. Individual neoplastic cell keratinization (dyskeratosis). HE. Obj. 40x; D) Face, deep dermis. Nests of neoplastic cells adjacent to the bone trabecula. HE. Obj. 10x; E) Lung. Emboli of neoplastic cells in the intravascular space. HE. Obj. 25x; F) Skin. Strong positive immunostaining of malignant epithelial cells in brown. IHQ, Pan-Cytokeratin. Obj. 25x.....	50
<b>Capítulo III</b>	<b>Aspectos epidemiológicos, fatores de risco e achados clinicopatológicos do melanoma em cães no Sertão, Nordeste do Brasil.....</b>	57
<b>Figura 1</b>	<b>Melanoma em cão no Sertão, Nordeste do Brasil.</b> A) Membro pélvico direito. Nódulo exofítico, bem delimitado, irregular e enegrecido. B) Pele. Fragmento cutâneo com superfície difusamente irregular e enegrecida. C) Cabeça, secção longitudinal. Área nodular enegrecida e friável na região do palato mole e nasofaringe. D) Globo ocular. Completa subversão da arquitetura por massa multinodular, irregular, enegrecida e ulcerada. E) Linfonodo, secção longitudinal.	

Superfície de corte difusamente enegrecida, lisa e compacta (metástase linfática). F) Pulmões. Nódulos multifocais, elevados e enegrecidos distribuídos aleatoriamente na superfície pleural (metástase pulmonar).....

66

**Figura 2**

**Melanoma em cães no Sertão, Nordeste do Brasil.** A) Pele, derme profunda. Proliferação de células neoplásicas, dispostas em ilhas ou nihos. HE. Obj. 10x. B) Face, derme profunda. Células neoplásicas variando de fusiforme a ovaladas com pigmentação citoplasmática amarronzada (melanina). HE. Obj. 25x. C) Cavidade oral. Células neoplásicas adjacentes aos ácinos das glândulas salivares (asterisco). HE. Obj. 25x. D) Pulmão. Células neoplásicas infiltrando o parênquima pulmonar (metástase pulmonar). HE. Obj. 25x. E) Linfonodo. Infiltração de células neoplásicas no parênquima nodal (metástase linfática). HE. Obj. 10x F) Pele. Imunomarcção positiva das células neoplásicas em marrom. IHQ, Melan-A. Obj. 25x.....

67

## LISTA DE TABELAS

	<b>Pág.</b>
<b>Capítulo I</b>	
<b>Animais de companhia como modelos comparativos no estudo do melanoma e carcinomas cutâneos: revisão sistemática</b> .....	17
<b>Tabela 1</b>	23
Combinação dos descritores utilizados na busca .....	
<b>Tabela 2</b>	27
Estudos incluídos na revisão.....	
<b>Capítulo II</b>	
<b>Epidemiological, clinical, and anatomopathological aspects associated with squamous cell carcinoma in cats in the Sertão region, Northeastern Brazil: 81 cases</b> .....	46
<b>Tabela 1</b>	47
Diagnosis of neoplasms and SCCs in cats at the LPA/UFCG, from 2000 to 2020, distributed according to age.....	
<b>Tabela 2</b>	44
Primary location of SCCs diagnosed in cats at the LPA/UFCG from 2000 to 2020.....	
<b>Capítulo III</b>	
<b>Aspectos epidemiológicos, fatores de risco e achados clinicopatológicos do melanoma em cães no Sertão, Nordeste do Brasil</b> .....	57
<b>Tabela 1</b>	62
Risco de desenvolvimento de melanoma relacionado à idade em cães Casos de melanoma diagnosticados em cães no LPA/UFCG, distribuídos de acordo com a idade.....	
<b>Tabela 2</b>	63
Casos de melanomas diagnosticados em cães no LPA/UFCG, distribuídos de acordo com as raças.....	
<b>Tabela 3</b>	64
Localização anatômica do Melanoma diagnosticado em cães no LPA da UFCG no período de 2003 a 2021.....	

## INTRODUÇÃO

Segundo o Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva INCA (2020), neoplasia tem por definição o crescimento do número de células, que pode ser benigna ou maligna. Quando ocorre um crescimento desordenado de células diferenciadas que invadem os tecidos e órgãos, podendo disseminar para outras regiões do corpo, a metástase, dizemos que a neoplasia é maligna (MONTOVANI & RIBEIRO, 2014).

As neoplasias de maior incidência em seres humanos no Brasil são as de pele. Podem se manifestar de duas formas: melanomas e não melanoma. Os principais tipos não melanoma são o carcinoma de células escamosas (CCE) e o carcinoma basocelular (CBC); e o melanoma (que se forma a partir dos melanócitos), que cresce e se espalha mais rapidamente, apesar de ser menos comum (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019; NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2019).

Estima-se que, para o biênio 2020 -2021, 625 mil novos casos de neoplasias malignas sejam diagnosticados no Brasil, sendo esperados 309.750 em homens e 316.280 em mulheres. As neoplasias de pele não melanoma devem atingir cerca de 177 mil casos, sendo a neoplasia de maior incidência na população brasileira. Quanto ao melanoma, o número de casos novos estimados será de aproximadamente 8,45 mil casos (INCA, 2020).

Vários fatores têm sido atribuídos ao risco para o desenvolvimento dessas neoplasias, como: cor da pele, horário e tempo de exposição ao sol, residência em país tropical e uso de imunossupressão crônica (MONTOVANI & RIBEIRO, 2014).

O CBC representa o mais comum carcinoma da pele em seres humanos, aparecendo nas estatísticas como responsável por cerca de 70% dos casos de neoplasias cutâneas. A sua incidência é maior em adultos de pele e olhos claros acima de 40 anos. Apesar de ser o mais frequente, o CBC apresenta menor potencial de malignidade dentre os cânceres de pele (CHINEM & MIOT, 2011). Na medicina veterinária, os CBC's correspondem a 0,3% e 1,25% dos tumores de pele em cães e gatos, respectivamente, e embora apresentem etiologia desconhecida, sua origem pode estar relacionada com a exposição à radiação ultravioleta. Nos animais de companhia sua relação causal com a exposição solar crônica não foi estabelecida, no entanto, quando ocorre em locais não expostos ao sol, podem surgir a partir do carcinoma *in situ* e estar relacionados à infecção por papilomavírus em felinos (GROSS, 2008).

Já o CCE é uma neoplasia maligna que surge a partir das células do epitélio escamoso, consistindo no tipo mais comum de tumor de pele em felinos, com aproximadamente 25% dos tumores cutâneos e apresenta elevada prevalência em cães. Sua patogenia está associada

principalmente a exposição à luz ultravioleta, falta de pigmentação na epiderme e alopecia (ROCHA et al., 2010) e são bastante comuns em países de clima tropical, como o Brasil (SCOPEL, 2007).

Os dados de morbidade envolvendo os CBC e CCE isoladamente são escassos na literatura mundial, pois esses cânceres são somados e aparecem classificados como câncer de pele não melanoma.

O melanoma, embora seja menos frequente que os principais carcinomas de pele, ganha destaque pela sua maior morbidade e mortalidade em relação aos demais, com incidência crescente na população brasileira e mundial. A presença de metástases em linfonodos é o mais importante fator prognóstico em melanoma (PINHEIRO et al., 2003; LAGES et al., 2011).

Como os cães e gatos vivem próximos aos humanos, eles são influenciados por fatores ambientais semelhantes que podem levar a doenças crônicas, entre elas o câncer. Em especial, o cão doméstico apresenta mais doenças crônicas herdadas naturalmente do que qualquer outra espécie animal. Com isso, é relevante levar esses aspectos em consideração na seleção de um modelo animal para uma doença humana multifatorial. Os cães são considerados modelos recomendados devido à sua suscetibilidade relativamente alta a cânceres, incluindo melanomas, e muitas semelhanças comportamentais (NISHIYA et al., 2016).

A cidade de Patos, localizada no Sertão da Paraíba, apresenta altas temperaturas durante a maior parte do ano, e elevada incidência de radiação ultravioleta (UV) (FARIAS NETO, 2020). A exposição solar, devido à radiação ultravioleta, intensifica o fotoenvelhecimento e aumenta a chance do surgimento de neoplasias de pele (MORTAGNER; COSTA, 2009).

Dessa forma, o trabalho foi desenvolvido nessa região, devido a sua reconhecida condição epidemiológica, com auxílio do Laboratório de Patologia Animal (LPA) do Hospital do Veterinário Universitário (HVU) Prof. Dr. Ivon Macêdo Tabosa da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), pois o mesmo desempenha importante papel no diagnóstico de neoplasias em animais de companhia da região do Sertão, Nordeste do Brasil, entre outras localidades, principalmente por se tratar de um centro de referência veterinário.

Dessa forma, faz-se oportuno um estudo abrangente que determine a prevalência dessas neoplasias em cães e gatos, caracterizando os principais aspectos epidemiológicos, clínicos e anatomopatológicos, e assim contribuir com dados científicos que forneçam subsídios para a melhor compreensão desses processos patológicos na medicina veterinária e medicina humana, a partir de aspectos comparativos entre a doença em animais de companhia e seres humanos.

## REFERÊNCIAS

- AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer facts & figures 2019**. Atlanta: American Cancer Society, 2019.
- CHINEM, Valquiria; MIOT, Hélio. **Epidemiologia do carcinoma basocelular**. Anais Brasileiros de Dermatologia, [s. l.], v. 86, ed. 2, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962011000200013>.
- FARIAS NETO, J. R. **Caracterização e tendências climáticas da cidade de Patos (Paraíba) e consequências para a energia fotovoltaica**. Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2020.
- GROSS, T. L., IHRKE, P. J., WALDER, E. J., & AFFOLTER, V. K. **Skin Diseases of the Dog and Cat: Clinical and Histopathologic Diagnosis**. Blackwell Science Ltd, 2008. <https://doi.org/10.1002/9780470752487>
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2019.
- LAGES, R., VIEIRA, S. ABREU, B., RODRIGUES, I., SANTOS, L., CORDEIRO, N. **Sentinel lymph node biopsy in cases of skin melanoma: Initial experiences at a center in northeastern Brazil**. Anais brasileiros de dermatologia, 2011. 86. 379-82. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962011000200030>.
- MONTAGNER, S., COSTA, A. **Bases biomoleculares do fotoenvelhecimento**. An. Bras. Dermatol. 2009. 84 (3):91-8.
- MONTOVANI, M. S., RIBEIRO, M. C. P. **Riscos de neoplasias de pele relacionadas à exposição solar**. Revista da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações, v. 12, n. 1, p. 820-833, jan./jul. 2014
- NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Cancer types. Skin cancer (including melanoma) - patient version**. Bethesda: NCI. 2019. Available at: <https://www.cancer.gov/types/skin>. Access in: 9 Sep.
- NISHIYA, A. T., MASSOCO, C. O., FELIZZOLA, C. R., PERLMANN, E., BATSCINSKI, K., TEDARDI, M. V., GARCIA, J. S., MENDONÇA, P. P., TEIXEIRA, T. F., & Z Aidan DAGLI, M. L. **Comparative Aspects of Canine Melanoma**. Veterinary sciences, 2016, 3(1), 7. <https://doi.org/10.3390/vetsci3010007>
- PINHEIRO, A. M. C. et al. **Melanoma cutâneo: características clínicas, epidemiológicas e histopatológicas no Hospital Universitário de Brasília entre janeiro de 1994 e abril de 1999**. Anais Brasileiros de Dermatologia [online]. 2003, v. 78, n. 2 [Acessado 7 Dezembro 2021] , pp. 179-186. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0365-05962003000200005>>. Epub 25 Nov 2003. ISSN 1806-4841. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962003000200005>.

ROCHA, J.R., SANTOS, L.M., TRENTIN, T.C., ROCHA, F.P.C., PACHECO, M.D. **Carcinoma de células escamosas em cães – relato de caso.** Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária, 2010, 14, 1-5.

SCOPEL, D., SPADER, M.B., GUIM, T.N., DANIELI, V.M., FERNANDES, C.G. **Estudo Retrospectivo da Casuística de Carcinoma de Células Escamosas em Felinos, Bovinos, Caninos, Equinos e Ovinos entre os Anos de 2002 e 2006 no Laboratório Regional de Diagnósticos (LRD) /UFPEL.** In: CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DE PESQUISA E RESPONSABILIDADE AMBIENTAL, 16, Pelotas. Anais do XVI CIC. Pelotas: UFPEL, 2007, p.4.



## **CAPÍTULO I**

### **Animais de companhia como modelos comparativos no estudo do melanoma e carcinomas cutâneos: revisão sistemática**

Trabalho publicado na revista Research, Society and Development

(Qualis B1)

**Animais de companhia como modelos comparativos no estudo do melanoma e carcinomas cutâneos: revisão sistemática**

**Company animals as comparative models in the study of melanoma and skin carcinomas: systematic review**

**Animales de compañía como modelos comparativos en el estudio del melanoma y los carcinomas cutâneos: revisión sistemática**

**André Lopes de Lima**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9244-2425>

Universidade Federal de Campina Grande, Brasil E-mail: [a.lopes.lima@hotmail.com](mailto:a.lopes.lima@hotmail.com)

**Erick Platini Ferreira de Souto**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0401-5272>

Universidade Federal do Piauí, Brasil E-mail: [erickplatini@gmail.com](mailto:erickplatini@gmail.com)

**Rosileide dos Santos Carneiro**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0574-9697>

Universidade Federal de Campina Grande, Brasil E-mail: [rosileide\\_carneiro@yahoo.com](mailto:rosileide_carneiro@yahoo.com)

**Glauco José Nogueira de Galiza**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0551-1964>

E-mail: [ggaliza@yahoo.com](mailto:ggaliza@yahoo.com)  
Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

**Gabriela Noronha de Toledo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0197-4555>

Universidade Federal de Campina Grande, Brasil E-mail: [bitoledo@hotmail.com](mailto:bitoledo@hotmail.com)

**Antonio Flávio Medeiros Dantas**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6123-2273>

Universidade Federal de Campina Grande, Brasil E-mail: [antonioflaviomd@gmail.com](mailto:antonioflaviomd@gmail.com)

## Resumo

Essa revisão sistemática se deu em razão da problemática: Animais de companhia são bons modelos experimentais para o estudo de melanoma e carcinomas epidermóides em seres humanos? A pesquisa de dados se deu por meios eletrônicos, com artigos científicos publicados entre os anos de 2016 a 2021, nos idiomas português, espanhol e inglês. As bases de dados utilizadas foram: *Medical literature Analysis and Retrieval System Online* MEDLINE via (PubMed) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Os descritores utilizados: basal cell carcinoma, melanoma, squamous cell carcinoma. A estratégia de busca foi (basal cell carcinoma OR melanoma OR squamous cell carcinoma) AND (dog OR cat) AND (human) no PUBMED e (basal cell carcinoma OR melanoma OR squamous cell carcinoma) AND (dog OR cat) AND (human) na plataforma Scielo. Foram selecionados 11 trabalhos originais, publicados no período determinado na metodologia. Os estudos tinham origem em Itália, Estados Unidos da América, Reino Unido, França Suíça, Japão e Brasil, todos em língua inglesa. O melanoma foi alvo de 81,8% dos estudos e o Carcinoma de células escamosas, de 18,2%. Nenhum estudo abordou o Carcinoma basocelular. Com esse estudo, concluiu-se que cães e gatos são ótimos modelos para oncologia comparada, em especial, pois são animais de grande porte com característica imunocompetente, compartilhando o mesmo ambiente que os seres humanos. Desenvolvem neoplasias em tempo relativamente menor quando comparado aos humanos, demonstraram similaridades genéticas, moleculares, epidemiológicas e histopatológicas, com potencial de beneficiar ambas as espécies no desenvolvimento novas terapias e aperfeiçoamento de terapias já existentes.

**Palavras-chave:** Carcinoma; melanoma; neoplasias cutâneas; oncologia comparativa.

## Abstract

This systematic review was due to the problem: Are companion animals good experimental models for the study of melanoma and squamous cell carcinomas in humans? The data search was carried out by electronic means, with scientific articles published between the years 2016 to 2021, in Portuguese, Spanish and English. The databases used were: *Medical literature Analysis and Retrieval System Online* via MEDLINE (PubMed) and *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Descriptors used: basal cell carcinoma, melanoma, squamous cell carcinoma. The search strategy was (basal cell carcinoma OR melanoma OR squamous cell carcinoma) AND (dog OR cat) AND (human) in PUBMED and (basal cell carcinoma OR melanoma OR squamous cell carcinoma) AND (dog OR cat) AND (human) on the Scielo platform. Eleven original works were selected, published in the period determined in the methodology. The studies originated in Italy, the United

States of America, the United Kingdom, France, Switzerland, Japan and Brazil, all in English. Melanoma was the target of 81.8% of the studies and squamous cell carcinoma, 18.2%. No studies have addressed Basal Cell Carcinoma. With this study, it is concluded that dogs and cats are excellent models for comparative oncology, especially as they are large animals with immunocompetent characteristics, sharing the same environment as humans. They develop neoplasms in a relatively shorter time when compared to humans, demonstrating genetic, molecular, epidemiological and histopathological similarities, with the potential to benefit both species in the development of new therapies and improvement of existing therapies.

**Keywords:** Carcinoma; comparative oncology; cutaneous neoplasms; melanoma.

### **Resumen**

Esta revisión sistemática se debió al problema: ¿Son los animales de compañía buenos modelos experimentales para el estudio del melanoma y los carcinomas de células escamosas en humanos? La búsqueda de datos se realizó por medios electrónicos, con artículos científicos publicados entre los años 2016 a 2021, en portugués, español e inglés. Las bases de datos utilizadas fueron: Sistema de análisis y recuperación de literatura médica en línea a través de MEDLINE (PubMed) y Scientific Electronic Library Online (SciELO). Descriptores utilizados: carcinoma de células basales, melanoma, carcinoma de células escamosas. La estrategia de búsqueda fue (carcinoma de células basales OR melanoma OR carcinoma de células escamosas) AND (perro OR gato) AND (humano) en PUBMED y (carcinoma de células basales OR melanoma OR carcinoma de células escamosas) AND (perro OR gato) AND (humano) en la plataforma Scielo. Se seleccionaron once trabajos originales, publicados en el período determinado en la metodología. Los estudios se originaron en Italia, Estados Unidos de América, Reino Unido, Francia, Suiza, Japón y Brasil, todos en inglés. El melanoma fue el objetivo del 81,8% de los estudios y el carcinoma epidermoide del 18,2%. Ningún estudio ha abordado el carcinoma de células basales. Con este estudio se concluye que perros y gatos son excelentes modelos para la oncología comparada, especialmente por ser animales grandes con características inmunocompetentes, compartiendo el mismo ambiente que los humanos. Desarrollan neoplasias en un tiempo relativamente más corto en comparación con los humanos, demostrando similitudes genéticas, moleculares, epidemiológicas e histopatológicas, con el potencial de beneficiar a ambas especies en el desarrollo de nuevas terapias y la mejora de las terapias existentes.

**Palabras clave:** Carcinoma; melanoma; neoplasia cutánea; oncología comparada.

## 1. Introdução

O termo neoplasia significa “novo crescimento”, e é definido como uma massa de tecido anormal que cresce incoordenado e excedente em relação ao tecido normal e persiste em crescer da mesma maneira mesmo após cessar o estímulo que causou sua mudança. Quando cursam com comportamento agressivo, invasão e destruição de tecidos adjacentes e cursam com disseminação para outras regiões (metástase), dizemos que a neoplasia é maligna. (Zuccari et al., 2016).

Segundo o INCA (2020), as neoplasias malignas de maior incidência no homem no Brasil são as de pele não melanoma, termo utilizado para classificar todas as neoplasias malignas que acometem a pele e seus anexos, sendo o Carcinoma de Células Escamosas (CCE) e o Carcinoma Basocelular (CBC) os principais. Além disso, temos o melanoma (neoplasia maligna que se forma a partir dos melanócitos), que cresce e se espalha mais rapidamente, apesar de ser menos comum, tem maior importância principalmente por seu potencial metastático. (American Cancer Society, 2019; National Cancer Institute, 2019).

Estima-se que, para o biênio 2020 -2021, 625 mil novos casos de neoplasias malignas sejam diagnosticados no Brasil, sendo esperados 309.750 em homens e 316.280 em mulheres. As neoplasias de pele não melanoma devem atingir cerca de 177 mil casos. Quanto ao melanoma, o número de casos novos estimados será de aproximadamente 8,45 mil casos (Inca, 2020).

Na literatura, há unanimidade na afirmativa de que as neoplasias de pele e subcutâneas sejam as mais diagnosticadas em cães. Nos gatos representam um quarto de todas as neoplasias nessa espécie. Estima-se que a incidência esteja em torno de 450 casos de neoplasias cutâneas em 100 mil cães e de 120 em 100 mil gatos. (Nishiya, et al., 2016).

O CBC representa o mais comum carcinoma da pele em seres humanos, aparecendo nas estatísticas como responsável por cerca de 70% dos casos de neoplasias cutâneas. A sua incidência é maior em adultos de pele e olhos claros acima de 40 anos. Apesar de ser o mais frequente, o CBC apresenta menor potencial de malignidade dentre os cânceres de pele (Chinem & Miot, 2011). Na medicina veterinária, os CBC's correspondem a 0,3% e 1,25% dos tumores de pele em cães e gatos, respectivamente. Nos animais de companhia sua relação causal com a exposição solar crônica não foi estabelecida, no entanto, quando ocorre em locais não expostos ao sol, podem surgir a partir do carcinoma *in situ* e estar relacionados à infecção por papilomavírus em felinos (Gross, 2008).

Já o CCE é uma neoplasia maligna que surge a partir das células do epitélio escamoso, consistindo no tipo mais comum de neoplasia maligna de pele em felinos, com aproximadamente 25% dos tumores cutâneos e apresenta elevada prevalência em cães. Sua patogenia está associada principalmente a exposição à luz ultravioleta, falta de pigmentação na epiderme e alopecia (Rocha et al., 2010).

No homem, o melanoma, embora seja menos frequente que os principais carcinomas de pele, ganha destaque por seu maior comportamento maligno, e incidência crescente na população brasileira e mundial. A presença de metástases em linfonodos é o mais importante fator prognóstico em melanoma (Pinheiro et al., 2003; Lages et al., 2011).

Vários fatores têm sido atribuídos ao risco para o desenvolvimento dessas neoplasias, como: cor da pele, horário e tempo de exposição ao sol, residência em país tropical e uso de imunossupressão crônica (Kligerman, 2002; Souza et al., 2004). A exposição solar, devido à radiação ultravioleta, intensifica o fotoenvelhecimento e aumenta a chance do surgimento de neoplasias de pele (Mortagner & Costa, 2009).

A mesorregião do Sertão da Paraíba apresenta altas temperaturas durante a maior parte do ano, e elevada incidência de radiação ultravioleta (UV) (Farias Neto, 2020). Com isso, faz-se oportuno um estudo abrangente que determine a prevalência dessas neoplasias em cães e gatos, caracterizando os principais aspectos epidemiológicos, clínicos e anatomopatológicos, e assim contribuir com dados científicos que forneçam subsídios para a melhor compreensão desses processos patológicos na medicina veterinária e medicina humana, através da oncologia comparada, entre essas neoplasias em animais de companhia e seres humanos, uma vez que cães e gatos vivem próximos aos humanos, e são influenciados por fatores ambientais semelhantes que podem levar a doenças crônicas, entre elas as neoplasias.

No sentido de avaliar os fatores de risco que estão envolvidos no surgimento de neoplasias de pele, dentre elas, aquelas com assinaturas UV, e levando-se em consideração que a região do Sertão, Nordeste do Brasil está inserida nesse contexto, a presente revisão sistemática buscou identificar se animais de companhia (cães e gato), são bons modelos experimentais para determinar o desenvolvimento de estudos no entendimento de neoplasias de ocorrências naturais, como as de pele, em seres humanos.

## **2. Metodologia**

Este estudo de revisão sistemática foi realizado mediante estratégia das diretrizes da recomendação *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* the (PRISMA) statement, por meio das seguintes etapas: identificação, seleção, elegibilidade e inclusão (Mother et al., 2015).

A pesquisa de dados se deu por meios eletrônicos, em que foram pesquisados os artigos científicos publicados entre os anos de 2016 a 2021, nos idiomas português, espanhol e inglês. O levantamento bibliográfico sistemático ocorreu nas bases de dados indexadas: *Medical literature Analysis and Retrieval System Online* MEDLINE via (PubMed) e *Scientific Eletronic Library Oline* (SciELO).

A estratégia de busca foi (basal cell carcinoma OR melanoma OR squamous cell carcinoma) AND (dog OR cat) AND (human) na plataforma PUBMED e (basal cell carcinoma OR melanoma OR squamous cell carcinoma) AND (dog OR cat) AND (human) na plataforma Scielo. A combinação dos descritores está

descrita de forma detalhada na (Tabela 1). Dessa maneira, a questão que provocou a pesquisa do presente estudo, intitulou-se: Animais de companhia são bons modelos experimentais para o estudo de neoplasias de pele melanoma e não melanoma em seres humanos?

Como critérios de elegibilidade, foram incluídos artigos completos, com estudos em humanos, cães e gatos que disponibilizavam suas versões na íntegra, de forma gratuita, no período selecionado, nos idiomas Inglês, Português e Espanhol, e que convergissem com os objetivos do estudo. Não foram incluídos teses, dissertações, monografias e estudos que disponibilizavam apenas o resumo para consulta.

**Tabela 1.** Combinação dos descritores utilizados na busca

<b>Base de dados</b>	<b>Descritor primário</b>	<b>Operador Booleanos</b>	<b>Descritor secundário</b>	
PubMed/NCBI	Basal carcinoma, melanoma, squamous carcinoma	cell	AND e OR	dog, cat and human
Scielo	basal carcinoma, melanoma, squamous carcinoma	cell	AND e OR	dog, cat and human

Fonte: Autores (2021).

O fluxo da seleção de referências dos artigos foi desenvolvido por meio da criação de um banco de dados, a partir dos artigos obtidos pela busca, e sendo qualquer duplicidade dos artigos excluídas posteriormente, utilizando o *software* Mendeley®.

### 3. Resultados

Foram encontrados 308 artigos no MEDLINE/PubMed e 31 artigos no Scielo que tiveram relação com o tema e que foram publicados entre os anos de 2016 e 2021 nos idiomas Português, Espanhol ou Inglês. Após isso, realizou-se a triagem para remoção de estudos em duplicatas, por título, com leitura dos mesmos onde foram captados 323 estudos. Após a leitura de todos os títulos, apenas 36 foram selecionados. Em seguida todos os trabalhos tiveram seus resumos lidos na íntegra, onde 19 foram selecionados. Depois

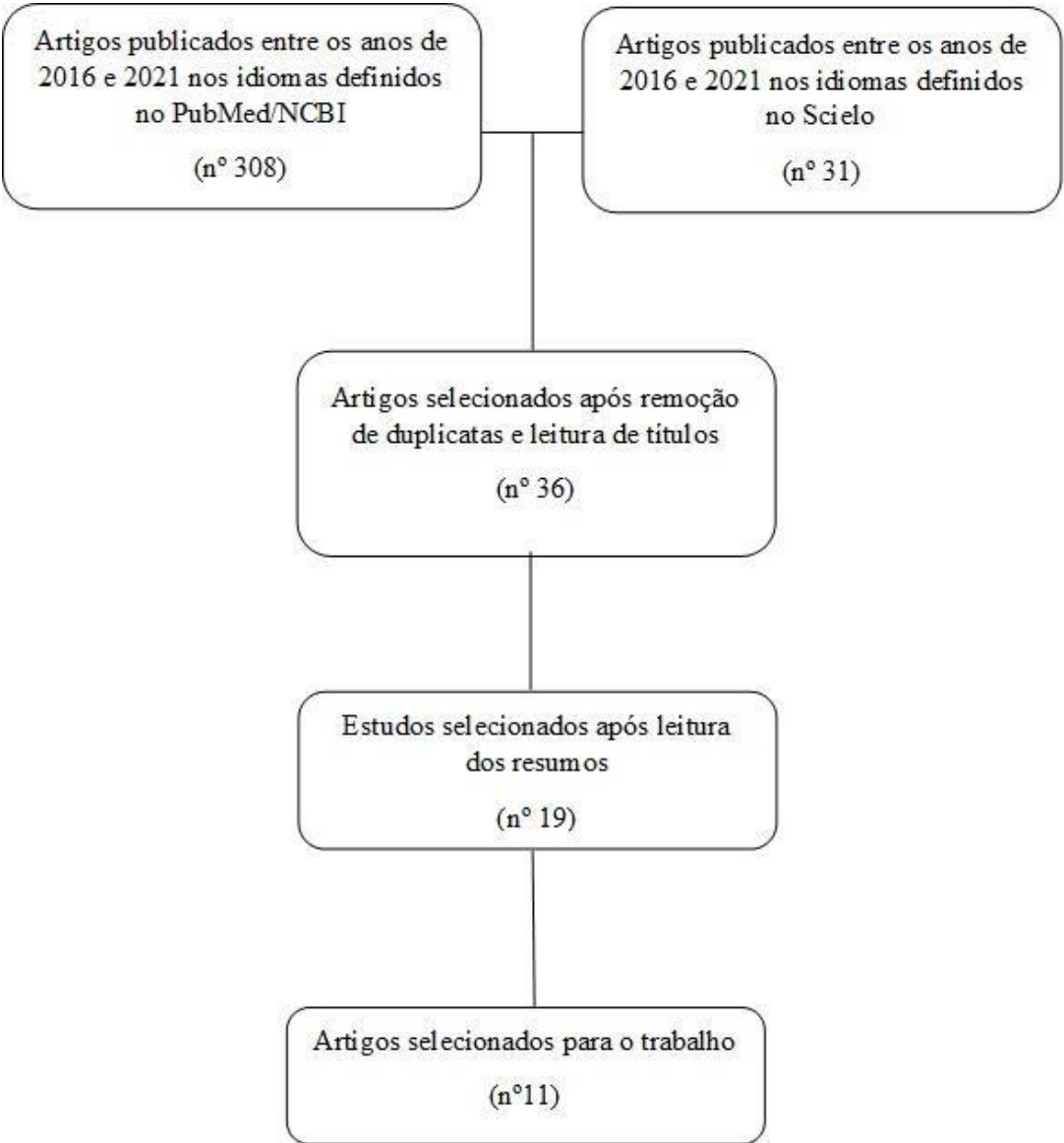
de lidos integralmente, foram selecionados 11 estudos que se adequavam a todos os critérios de inclusão citados anteriormente (Figura 1). Na análise dos 11 artigos selecionados, as categorias estabelecidas neste estudo foram as que oferecessem estudos comparativos entre as neoplasias de pele e suas contribuições para estudos em seres humanos e animais de companhia publicados entre o período de 2016 a 2021.

Observou-se que o período com a maior quantidade de publicações foi o ano de 2020 com 4 artigos. O ano de 2018 com 3 artigos, 2019 com duas publicações cada, e os anos de 2016 e 2017 com uma publicação cada. A partir de tal dado, pode-se inferir que o tema tem sofrido um aumento no número publicações no decorrer dos anos. Os estudos apresentaram consistente heterogeneidade quanto ao curso metodológico adotado.

Estudos que utilizaram marcadores tumorais foram os mais encontrados, seguidos de estudos histopatológicos, imunohistoquímicos, epidemiológicos, terapêuticos e de revisões sistemáticas. Dos países de origem dos estudos, Itália, EUA, Reino Unido e França tiveram dois estudos cada e Suíça, Japão e Brasil com um estudo cada (Figura 2). A prevalência dos estudos que trataram do melanoma foi de 81,8% e do CCE e neoplasias de origem epitelial foi de 18,2%. Não foi encontrado nenhum estudo que tivesse utilizado o CBC como neoplasia alvo.

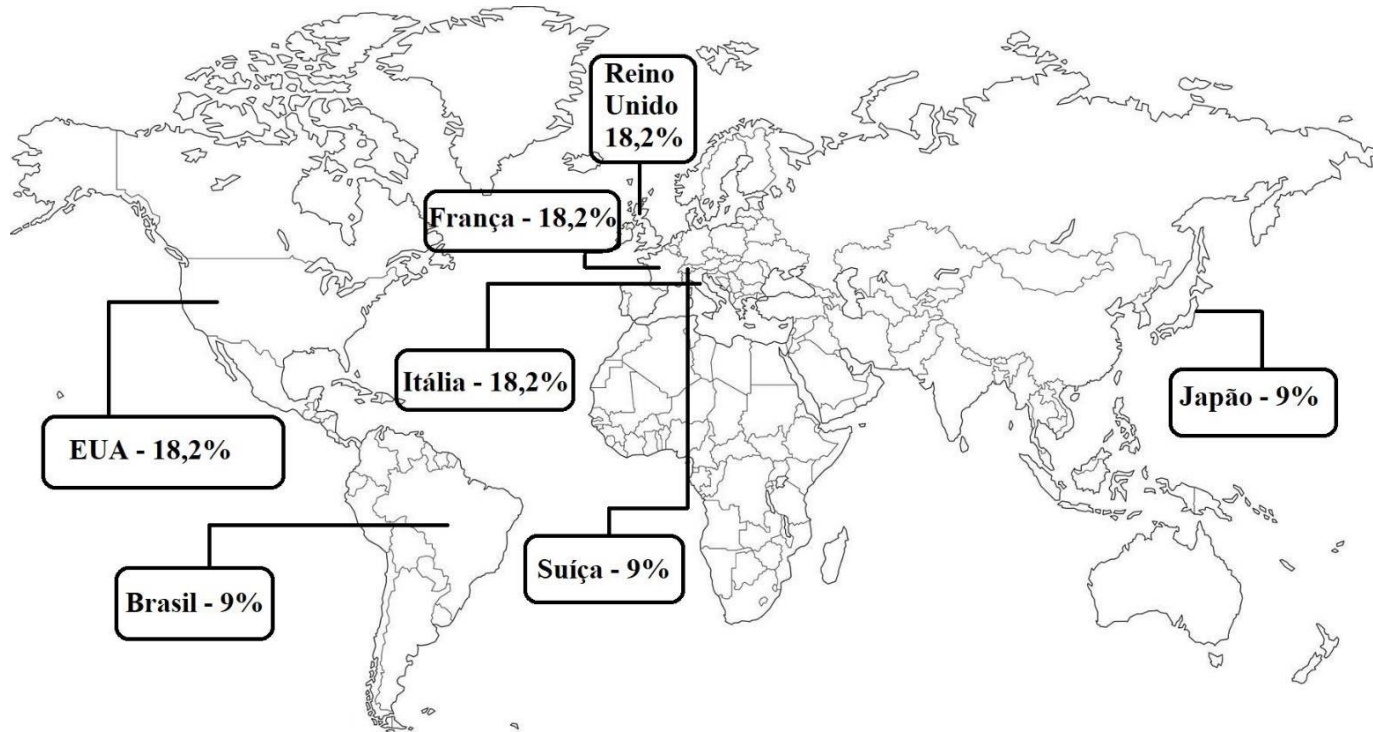


**Figura 1.** Fluxograma do processo de seleção para a Revisão Sistemática utilizando estratégia PRISMA.



Fonte: Autores (2021).

**Figura 2.** Frequência relativa dos estudos de acordo com o país de origem



Fonte: Mapa Mundi para colorir, boaviagem.org (2020).

**Tabela 2.** Estudos incluídos na revisão

<b>Autor e ano</b>	<b>Delineamento</b>	<b>Local</b>	<b>Neoplasia</b>	<b>Resultados</b>
Nishiya et al., 2016	Revisão sistemática	Brasil	Melanoma	Os melanomas são tumores muito agressivos e os cães são considerados bons modelos para estudar esta doença. Todos os esforços são voltados para uma melhor caracterização e controle dos melanomas malignos em cães, em benefício desses animais de companhia, e também na tentativa de beneficiar o tratamento dos melanomas humanos.
Cannon et al., 2017	Terapia Gênica	Estados Unidos da América	CCE	O RNAi nanoencapsulado TBG direcionado a CK2 pode ser administrado com segurança a gatos com CCE oral. Além disso, há alguma evidência de eficácia em gatos com doença avançada. Estudos futuros em grupos maiores de gatos podem ser feitos para explorar mais completamente a dose, via e frequência de administração para formar ensaios clínicos em humanos, bem como para avaliar TBG-RNAi-fCK2 $\alpha$ ' como um possível novo tratamento para CCE oral em gatos domésticos.
Barutello et al., 2018	Terapia e tratamentos	Itália	Melanoma	Hoje em dia é amplamente reconhecido que os cânceres espontâneos em cães representam um modelo altamente translacional. Eles oferecem a oportunidade de investigar o potencial clínico de novas imunoterapias de uma forma abrangente, incluindo o “aumento” das doses, levando em consideração a presença de uma interação complexa e duradoura entre os tumores e as células do sistema imunológico, e a possibilidade de avaliação de eficácia e toxicidade a longo prazo.

Todas essas características podem permitir a construção de bases sólidas para a tradução rápida dos resultados do tratamento de pacientes caninos com melanoma para o manejo de pacientes com melanoma humano, com benefícios para ambas as espécies.

Segaoula et al., 2018	Linhagem celular de melanoma canino	França	Melanoma	Os resultados apresentados aqui endossam a relevância dos modelos caninos de doenças de ocorrência espontânea no estudo da patologia canina e humana. Devido ao sistema imunológico intacto presente nos cães, à presença de um nicho tumoral e ao fato de os cães compartilharem seu ambiente com humanos, os melanomas orais caninos são de grande relevância para doenças humanas e representam uma boa oportunidade para o avanço da compreensão dos pesquisadores sobre essas doenças raras para acelerar a tradução de novas descobertas para os humanos.
Hernandez et al., 2018	Genômica do Câncer	Estados Unidos da América	Melanoma	As características do melanoma de ocorrência natural em cães tornam a modelagem uma perspectiva atraente para humanos e cães com melanomas. A apresentação clínica, a patologia e os mecanismos moleculares são características notáveis compartilhadas entre humanos e cães com melanoma. A perspectiva de utilizar a resposta imune do hospedeiro e os mecanismos de ação da terapia direcionada de precisão para prever abordagens intervencionais úteis para humanos com MM e outros subtipos de TWT parece promissora.
Wong et al., 2019	Genômica do Câncer	Reino Unido	Melanoma	NRAS, TP53 e NF1, os genomas de melanomas caninos não tinham mutações em outros drivers chave de melanoma da mucosa humana, como SF3B1 e ATRX .

---

Assim, os cães podem não representar um modelo genético fiel para esses subtipos de melanoma da mucosa humana.

---

Prouteau & Andre, 2019	Comparação clínica, histológica e genética	França	Melanoma	Os melanomas caninos e humanos compartilham muitas características, como apresentação clínica, patologia e mecanismos moleculares. Particularmente, os melanomas orais e digitais caninos exibem um comportamento agressivo que mimetiza os melanomas mucosos e acrais humanos. No entanto, os melanomas cutâneos caninos que surgem na pele com pelos não estão ligados à exposição aos raios ultravioleta, ao contrário da maioria dos melanomas cutâneos humanos e, portanto, podem representar modelos relevantes para os raros melanomas cutâneos não induzidos por UV.
------------------------	--	--------	----------	--

---

Tarone., 2020	Atividade Antitumoral	Itália	Neoplasias de ocorrência natural	Em conclusão, nossas observações apoiam a ideia de que a oncologia comparativa pode ter um impacto significativo no desenvolvimento de novas terapias anticâncer eficazes e sublinhar a relevância da vacinação anti-CSPG4 para o tratamento de uma vasta gama de tumores que expressam CSPG4, começando com MM e OSA. Como uma consideração final e mais geral, acreditamos que, por um lado, novas terapias desenvolvidas em cães podem ser rapidamente traduzidas para o manejo de pacientes humanos. Por outro lado, também pode ser verdade que as terapias humanas que já foram aprovadas podem ser usadas para tratar tumores caninos, tornando a investigação de abordagens combinatórias que podem ser adicionadas a protocolos clínicos mais fácil.
---------------	-----------------------	--------	----------------------------------	---

---

Van der Weyden et al., 2020	Estudo epidemiológico	Reino Unido	Melanoma	Os melanomas da cavidade oral são um modelo de melanoma da mucosa. Genes drivers nestes melanomas mucosos: NRAS , TP53 , PTEN , NF1 e KRAS. Vias MAPK e PI3K / AKT envolvidas na formação e progressão do melanoma da mucosa. Os melanomas da planta do pé ou leito ungueal são modelos de melanoma acral. Os ensaios clínicos são realizados em cães com melanoma. Os melanomas da úvea em gatos são um modelo de melanoma uveal em humanos
Guscetti et al., 2020	Genômica do câncer	Suíça	CCE	Nossos dados fornecem uma visão detalhada sobre a reprogramação transcricional de Carcinoma de células escamosa de cavidade oral (COSCC) e identifica fortes homologias moleculares e vulnerabilidades terapêuticas compartilhadas entre COSCC e Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (HNSCC). Como tal, nossos resultados validam e estendem significativamente uma análise anterior que sugeriu a existência de homologias moleculares entre COSCC e HNSCC que se estendem muito além das semelhanças na assinatura transcricional, fornecem informações sobre alvos clinicamente acionáveis para o tratamento de COSCC e defendem a interrogação de vulnerabilidades terapêuticas usando COSCC como um modelo para HNSCC para apoiar a tradução de novas terapias de bancada para leito.
Rahman et al., 2020	Análise de transcriptoma	Japão	Melanoma oral	Este estudo identificou com sucesso as aberrações transcriptômicas no melanoma oral canino. Nossa evidência, demonstrando a similaridade do melanoma entre as duas espécies, enfatiza ainda mais os cães como um modelo pré-clínico adequado para o melanoma humano. Ao comparar o transcriptoma do melanoma entre as duas

---

espécies, identificamos os genes-chave e as vias moleculares para um estudo mais aprofundado a fim de desenvolver abordagens terapêuticas mais eficazes para o melanoma.

---

Fonte: Autores (2021).

#### 4. Discussão

As neoplasias que ocorrem naturalmente em cães têm várias vantagens exclusivas como modelos para doenças humanas. Assim como no homem, as neoplasias espontâneas em cães normalmente se desenvolvem na presença de um sistema imunológico intacto e são caracterizados pelo crescimento do tumor durante um período prolongado. Além disso, os cães compartilham heterogeneidade interindividual e intratumoral, metástase, recidivas e resistência terapêutica (Hernandez et al., 2018).

Os cães e humanos compartilham ambientes semelhantes, o que pode influenciar o desenvolvimento e a progressão do tumor. A investigação do melanoma canino pode fornecer uma via adicional para o conhecimento da biologia da doença, particularmente para melanoma maligno, uma vez que esse é o subtipo mais comum em cães em seres humanos (Hernandez et al., 2018; Khanna et al., 2006; Paoloni & Khanna, 2008).

O melanoma maligno humano é um câncer altamente heterogêneo que afeta vários sítios anatômicos com diferentes comportamentos clínicos. Tem origem nos melanócitos, que são células dendríticas localizadas em epitélios como pele ou mucosa, mas também presentes no olho ou em órgãos internos, o que demonstra, assim, os principais subtipos com localizações anatômicas específicas e patogênese. Os subtipos principais incluem melanomas cutâneos (provocados ou não por UV), acral, mucoso e ocular (Prouteau & André, 2019).

Segaoula et al. (2018) estabeleceram em seu estudo, duas linhagens celulares de melanoma canino com promissora utilização para estudos em seres humanos, utilizando caracterização morfológica, imunohistoquímica, farmacológica e genética. Como já demonstrado, tumores espontâneos em cães podem fornecer oportunidade para ensaios clínicos e pré-clínicos, uma vez que o processo de doença de evolução natural heterogênea ocorre em um animal imunocompetente de porte grande. A utilização do cão como modelo é mais acessível ao manejo clínico paralelo ao homem e à descoberta do que os modelos animais com doenças induzidas, como ratos e peixes (Hernandez et al., 2018; Khanna et al., 2006; Paoloni & Khanna, 2008).

Para Brandner (2013) e Turley et al (2015), quando os tumores crescem em um ambiente bidimensional, as linhas celulares *in vitro* não imitam a arquitetura tridimensional de um melanoma, nem sua heterogeneidade ou sua conexão dinâmica com o microambiente. Desse modo, durante a evolução natural do tumor, as células do melanoma estabelecem interações complexas com as células vizinhas, principalmente as imunes, que desempenham um papel fundamental na formação da evolução dessa neoplasia. Dessa forma, o estudo Segaoula et al. (2018) demonstrou que as análises farmacológicas e genômicas das linhas de células caninas apresentadas, oferecem novas ferramentas para acelerar a tradução dos resultados da pesquisa entre cães e humanos para alcançar a medicina unificada e melhor atendimento ao paciente.



Outro tipo de melanoma encontrado na pesquisa, foi o melanoma de mucosa. Esse tipo de neoplasia, tanto em cães quanto em humanos, compartilha características histopatológicas importantes, além de comportamento clínico semelhante (Hernandez et al., 2018). A National Cancer Institute Comparative Melanoma Tumor Board, um grupo de especialistas em diagnóstico e investigação com experiência científica e clínica em lesões melanocíticas caninas e humanas, determinou que essas características incluíam, além da morfologia dos melanócitos, seus padrões de crescimento, sejam eles: presença de necrose e ulceração e também a expressão de antígenos de diferenciação de melanócitos (Gillard et al., 2014; Simpson et al., 2014).

Embora a radiação UV pareça não ser um fator de risco, os melanomas de mucosa, embora raros, precisariam sofrer um alto número de mutações do tipo UV do tipo que acontece no melanoma cutâneo. Embora definida de forma incompleta, a característica genética/molecular do melanoma de mucosa canino parece se assemelhar mais aos melanomas humanos protegidos contra o sol (mucosas e acrais) (Hernandez et al., 2018). Nesse sentido, Proutou & André (2019), demonstraram que, até o momento, estudos genéticos de melanomas caninos, principalmente os baseados em subtipos orais (mucosa), revelaram que seus direcionamentos genômicas são semelhantes aos relatados em melanomas humanos que não são induzidos por UV, apresentando uma baixa frequência de mutações pontuais, porém uma alta carga de variação estrutural. Essas características, bem como a ausência de assinatura UV, tornam o cão um bom modelo experimental para estudar qualquer forma de melanomas humanos não induzidos por UV (cutâneos e não cutâneos). Também Rahman et al. (2020) concluíram que evidências tem demonstrado uma similaridade do melanoma entre as duas espécies, o que enfatiza ainda mais os cães como um modelo pré-clínico adequado para o melanoma humano. Ao comparar o transcriptoma do melanoma entre as duas espécies, identificou-se genes-chave e as vias moleculares para um estudo mais aprofundado a fim de desenvolver abordagens terapêuticas mais eficazes para o melanoma.

Em contrastes com os achados de Poutou & André (2019), Hernandez et al. (2018) e Rahman et al. (2020), no estudo de Wong et al. (2019), com caracterização genética/molecular de melanoma de mucosa, em especial aqueles que surgem na cavidade oral de cães, não foi possível estabelecer relação entre genomas de melanomas caninos com mutações em outros genes-chave quando comparados ao melanoma da mucosa humana, como os genes SF3B1 e ATRX. Assim, segundo os autores, os cães podem não representar um modelo genético fiel para esses subtipos de melanoma em seres humanos.

Esses dados vão de encontro aos estudos de Nishiya et al. (2016) diz que as alterações genéticas nos melanomas malignos caninos, em especial os de mucosa, quando comparados ao melanoma da mucosa humana, não foram totalmente estudadas. Contudo, mutações no gene BRAF não são encontradas, similar ao melanoma maligno da mucosa humana. Mutações que desencadeiam a ativação do gene NRAS são

apresentadas em 3,9% dos casos. E em contraste com o melanoma da mucosa humana, esses genes são mutados em 4% e 14% dos tumores, respectivamente.

Barutello et al. (2018) descrevem que a ausência de mutações no gene BRAF não detectadas em melanomas caninos, prediz que os cães com melanoma são um modelo ideal para melanomagenese não cutânea ou independente de UV. Entre os melanomas cutâneos humanos, existe um subgrupo caracterizado pela falta das mutações recorrentes mais comuns de BRAF, K-RAS ou NF1, que são referidos como "triplo negativo" ou "triplo selvagem. Este genótipo molecular também é uma característica dos melanomas da mucosa, que se comportam de forma mais agressiva e têm o pior prognóstico em comparação com outros subtipos de melanoma (del Vecchio et al., 2014). Portanto, por suas características, os melanomas orais caninos têm sido propostos como recursos inestimáveis para a investigação in vivo de melanoma mucoso humano (Hernandez et al., 2018).

Os melanomas humanos são um dos tipos de neoplasias de pele malignos mais comuns, ocorrendo frequentemente em áreas expostas ao sol devido à exposição aos raios ultravioleta. No entanto, vale ressaltar que, embora os melanomas induzidos por radiação UV sejam melhor compreendidos, e tenham similaridades entre as espécies humana e canina, o tumor que traduz um melhor modelo para estudos comparativos entre as espécies é o melanoma de mucosa, que embora mais raro, também ocorre em humanos. Isso se traduz, muito em decorrência do melanoma cutâneo ocorrer mais comumente em cães com pele altamente pigmentada, como, por exemplo, Schnauzers e Scottish Terriers (Dobson, 2013), diferente do que ocorre com o melanoma cutâneo em humanos, onde indivíduos de pele clara, com pouca pigmentação e com descendência europeia tem um risco aumentado (van der Weyden et al., 2020).

Em humanos, as mutações da linha germinativa em CDKN2A podem levar ao melanoma familiar com apresentação em uma idade jovem, independentemente da exposição ao sol. Os cães também desenvolvem esse melanoma, e esses tumores caninos melanocíticos se assemelham muito ao melanoma humano, enfatizando o papel benéfico do modelo pré-clínico canino no estudo das vias UV e não UV no melanoma (Azoury & Lange, 2014; Mayer et al., 2014; Manigandan et al., 2014; Sondak & Messina, 2014; Hussussian, 1994).

Para Barutello et al. (2018) do ponto de vista clínico, ainda são necessários tratamentos inovadores e mais eficazes tanto para o melanoma canino quanto para o humano, muito em decorrência de sua resistência as terapias disponíveis. Por um lado, as terapias humanas já aprovadas podem ser usadas para tratar também o melanoma canino, enquanto que, novas terapias desenvolvidas neste excelente modelo de melanoma podem ser rapidamente traduzidas para o tratamento de pacientes humanos. Essa afirmação encontra sustentação no que diz Mayer et al. (2014) e Manigandan et al. (2014), quando, em seus estudos, demonstraram que ambas as espécies podem se beneficiar quando estudos desenvolvidos acerca da

elucidação dos mecanismos de desenvolvimento do melanoma são direcionados a terapias adjuvantes. Em concordância, no estudo de Tarone et al. (2020), fica demonstrado cada vez mais a utilização de animais de companhia no desenvolvimento de terapias antineoplásicas, uma vez que esses animais desenvolvem naturalmente tumores em um tempo cronologicamente importante e em um ambiente imunocompetente, reproduzindo de modo semelhante a maioria dos processos envolvidos no surgimento de tumores em humanos. Por essas razões, os tumores que surgem em cães de companhia estão sendo uma ferramenta cada vez mais aceita para estudar o potencial terapêutico dos tratamentos antineoplásicos. Isso se dá, muito em decorrência de que alguns tipos de tumores compartilham características fisiológicas, anatômicas, biológicas e clínicas entre as espécies.

Quanto ao aspecto histológico das lesões, é descrito por Gillard *et al* (2014), em estudo onde realizaram análises clínicas e histopatológicas de 153 melanomas caninos malignos durante 4 anos, que maioria dos tumores caninos são intradérmicos e homólogos ao tipo nevocitoide humano (72%), tipo animal (16,5%), tipo composto (6,5%), tipo pleomórfico (4,5%) e superficial tipo de melanoma disseminado (0,5%). Essas amostras foram caracterizadas histopatologicamente por classificação humana, demonstrando a similaridade desses tumores, levando ao entendimento da sua utilização em estudos comparativos.

Quanto ao Carcinoma de células escamosas (CCE), no geral, os estudos abordaram semelhanças moleculares no direcionamento terapêutico entre o CCE que acomete a região da cabeça e pescoço. Guscetti et al. (2020) identificaram a homologia molecular entre CCE's orais de ocorrência espontânea em cães e CCE's de cabeça e pescoço em humanos. Em suma, a patogênese do CCE's de cabeça e pescoço em humanos está fortemente associada à perda da função da proteína TP53, causada por mutação direta do gene TP53 por meio de carcinógenos, mais frequentemente por fumaça de tabaco ou consumo de álcool. Ainda que, relatada uma associação entre tumores da cavidade nasal em cães, e exposição ambiental à fumaça do tabaco, sugerindo que a ocorrência de tumores em cães de estimação poderia atuar potencialmente como "evento sentinela" para o risco de câncer humano, os estudos nesse sentido ainda precisam ser desenvolvidos para tentar elucidar essa hipótese (Reif et al., 1998; Liu et al., 2015).

Cannon et al., (2017), utilizou a proteína quinase CK2 como alvo terapêutico para CCE oral felino, como analogia a terapia utilizada em CCE de cabeça e pescoço em humanos. O CCE oral felino foi proposto como um modelo geral para CCE de cabeça e pescoço em humanos por compartilhar muitas características clínicas e moleculares, e ser um modelo de ocorrência natural em ambas as espécies. A inclusão de animais com câncer de ocorrência natural na avaliação de novas terapias representa uma oportunidade importante no desenvolvimento de medicamentos. Cães e gatos com tumores espontâneos oferecem muitas vantagens

como modelos de câncer humano. Eles têm sistema imunológico e exposições ambientais semelhantes às de pessoas com câncer (Wypij, 2013).

## 5. Conclusão

Animais de companhia demonstram ser bons modelos para o desenvolvimento de estudos sobre oncologia comparada, uma vez que apresentam características imunológicas semelhantes aos seres humanos e por vezes compartilham a exposição a agentes oncogênicos, desenvolvendo neoplasias em tempo relativamente menor quando comparado aos humanos. A avaliação dos animais acometidos representa assim um importante modelo preditivo para compreender a oncogênese, o desenvolvimento e o desfecho clínico dos processos neoplásicos em seres humanos.

Dentre os fatores oncogênicos, destacamos a exposição prolongada à radiação ultravioleta, que reconhecidamente apresentam propriedades mutagênicas que desencadeiam neoplasias em seres humanos e animais. O estudo dessas propriedades mutagênicas em animais pode beneficiar o entendimento da oncogênese em seres humanos.

Com isso, esta revisão sistemática demonstra que a oncologia comparada é um meio importante para o desenvolvimento de pesquisas que abordem as neoplasias de pele. Além disso, a utilização desses modelos animais para novas terapias, levando-se em consideração a graduação da malignidade da neoplasia, bem como a possibilidade de compreender os aspectos bioquímicos, revela-se uma importante ferramenta para suscitar o desenvolvimento de trabalhos futuros com base na oncologia comparada.

## Referências

American Cancer Society. Cancer facts & figures (2019). Atlanta: American Cancer Society.

Azoury, S. C., & Lange, J. R. (2014). Epidemiology, risk factors, prevention, and early detection of melanoma. *The Surgical clinics of North America*, 94(5), 945–vii.

Barutello, G., Rolih, V., Arigoni, M., Tarone, L., Conti, L., Quaglino, E., Buracco, P., Cavallo, F., & Riccardo, F. (2018). Strengths and Weaknesses of Pre-Clinical Models for Human Melanoma Treatment: Dawn of Dogs' Revolution for Immunotherapy. *International journal of molecular sciences*, 19(3), 799.

- Silvestri, S., Porcellato, I., Mechelli, L., Menchetti, L., Rapastella, S., & Brachelente, C. (2019). Tumor Thickness and Modified Clark Level in Canine Cutaneous Melanocytic Tumors. *Veterinary pathology*, *56*(2), 180–188.
- Brandner, J. M., & Haass, N. K. (2013). Melanoma's connections to the tumour microenvironment. *Pathology*, *45*(5), 443–452.
- Cannon, C. M., Trembley, J. H., Kren, B. T., Unger, G. M., O'Sullivan, M. G., Cornax, I., Modiano, J. F., & Ahmed, K. (2017). Therapeutic Targeting of Protein Kinase CK2 Gene Expression in Feline Oral Squamous Cell Carcinoma: A Naturally Occurring Large-Animal Model of Head and Neck Cancer. *Human gene therapy. Clinical development*, *28*(2), 80–86.
- Chinem, Valquiria; Miot, Hélio. (2011). Epidemiologia do carcinoma basocelular. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, [s. l.], v. 86, ed. 2.
- Del Vecchio, M., Di Guardo, L., Ascierio, P. A., Grimaldi, A. M., Sileni, V. C., Pigozzo, J., Ferraresi, V., Nuzzo, C., Rinaldi, G., Testori, A., Ferrucci, P. F., Marchetti, P., De Galitiis, F., Queirolo, P., Tornari, E., Marconcini, R., Calabrò, L., & Maio, M. (2014). Efficacy and safety of ipilimumab 3mg/kg in patients with pretreated, metastatic, mucosal melanoma. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, *50*(1), 121–127.
- Dobson J. M. (2013). Breed-predispositions to cancer in pedigree dogs. *ISRN veterinary science*, *2013*, 941275.
- Gillard, M., Cadieu, E., De Brito, C., 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. (2014). Naturally occurring melanomas in dogs as models for non-UV pathways of human melanomas. *Pigment cell & melanoma research*, *27*(1), 90–102.
- Gross, T. L., Ihrke, P. J., Walder, E. J., & Affolter, V. K. (2008). *Skin Diseases of the Dog and Cat: Clinical and Histopathologic Diagnosis*. Blackwell Science Ltd.

Guscetti, F., Nassiri, S., Beebe, E., Rito Brandao, I., Graf, R., & Markkanen, E. (2020). Molecular homology between canine spontaneous oral squamous cell carcinomas and human head-and-neck squamous cell carcinomas reveals disease drivers and therapeutic vulnerabilities. *Neoplasia (New York, N.Y.)*, 22(12), 778–788.

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

Hussussian, C. J., Struewing, J. P., Goldstein, A. M., Higgins, P. A., Ally, D. S., Sheahan, M. D., Clark, W. H., Jr, Tucker, M. A., & Dracopoli, N. C. (1994). Germline p16 mutations in familial melanoma. *Nature genetics*, 8(1), 15–21.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva: INCA. (2019). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro.

Khanna, C., Lindblad-Toh, K., Vail, D., London, C., Bergman, P., Barber, L., Breen, M., Kitchell, B., McNeil, E., Modiano, J. F., Niemi, S., Comstock, K. E., Ostrander, E., Westmoreland, S., & Withrow, S. (2006). The dog as a cancer model. *Nature biotechnology*, 24(9), 1065–1066.

Kligerman, J. Estimativas sobre a incidência e mortalidade por câncer no Brasil (2002). *Rev Bras de Cancerologia*. 48(2):175-179

Lages, Rafael & Vieira, Sabas & Abreu, Benedita & Rodrigues, Ilanna & Santos, Lina & Cordeiro, Natália. (2011). Sentinel lymph node biopsy in cases of skin melanoma: Initial experiences at a center in northeastern Brazil. *Anais brasileiros de dermatologia*. 86. 379-82.

Liu, D., Xiong, H., Ellis, A. E., Northrup, N. C., Dobbin, K. K., Shin, D. M., & Zhao, S. (2015). Canine spontaneous head and neck squamous cell carcinomas represent their human counterparts at the molecular level. *PLoS genetics*, 11(6), e1005277.

Manigandan, T., Sagar, G. V., Amudhan, A., Hemalatha, V. T., & Babu, N. A. (2014). Oral malignant melanoma: A case report with review of literature. *Contemporary clinical dentistry*, 5(3), 415–418.

Mayer, J. E., Swetter, S. M., Fu, T., & Geller, A. C. (2014). Screening, early detection, education, and trends for melanoma: current status (2007-2013) and future directions: Part I. Epidemiology, high-risk groups, clinical strategies, and diagnostic technology. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71(4), 599.e1–599.e12.

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altaman, D.G. (2015). THE PRISMA GROUP. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA, Brasil. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* 24, 335–342.

Montagner, S., Costa, A. (2009). Bases biomoleculares do fotoenvelhecimento. *An. Bras. Dermatol.* 84 (3):91-8

National Cancer Institute. (2019) Cancer types. Skin cancer (including melanoma) - patient version. Bethesda: *NCI*.

Nishiya, A. T., Massoco, C. O., Felizzola, C. R., Perlmann, E., Batschinski, K., Tedardi, M. V., Garcia, J. S., Mendonça, P. P., Teixeira, T. F., & Zaidan Dagi, M. L. (2016). Comparative Aspects of Canine Melanoma. *Veterinary sciences*, 3(1), 7.

Paoloni, M., & Khanna, C. (2008). Translation of new cancer treatments from pet dogs to humans. *Nature reviews. Cancer*, 8(2), 147–156.

Pinheiro, A. M. C., et al. (2003). Melanoma cutâneo: características clínicas, epidemiológicas e histopatológicas no Hospital Universitário de Brasília entre janeiro de 1994 e abril de 1999. *Anais Brasileiros de Dermatologia* [online]. v. 78, n. 2.

Prouteau, A., & André, C. (2019). Canine Melanomas as Models for Human Melanomas: Clinical, Histological, and Genetic Comparison. *Genes*, 10(7), 501.

Rahman, M., Lai, Y., Husna, A.A., Chen, H., Tanaka, Y., Kawaguchi, H. Miura, N. (2020). Transcriptome analysis of dog oral melanoma and its oncogenic analogy with human melanoma. *Oncology Reports*, 43, 16-30.

- John S. Reif, Christa Bruns, Kimberty S. Lower. (1998). Cancer of the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses and Exposure to Environmental Tobacco Smoke in Pet Dogs. *American Journal of Epidemiology*, 147, 488–492.
- Rocha, J.R., Santos, L.M., Trentin, T.C., Rocha, F.P.C., Pacheco, M.D. (2010). Carcinoma de células escamosas em cães – relato de caso. *Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária*, 14, 1-5.
- Segaoula, Z., Primot, A., Lepretre, F., Hedan, B., Bouchaert, E., Minier, K., Marescaux, L., Serres, F., Galiègue-Zouitina, S., André, C., Quesnel, B., Thuru, X., & Tierny, D. (2018). Isolation and characterization of two canine melanoma cell lines: new models for comparative oncology. *BMC cancer*, 18(1), 1219.
- Simpson, R. M., Bastian, B. C., Michael, H. T., Webster, J. D., Prasad, M. L., Conway, C. M., Prieto, V. M., Gary, J. M., Goldschmidt, M. H., Esplin, D. G., Smedley, R. C., Piris, A., Meuten, D. J., Kiupel, M., Lee, C. C., Ward, J. M., Dwyer, J. E., Davis, B. J., Anver, M. R., Molinolo, A. A., ... Hewitt, S. M. (2014). Sporadic naturally occurring melanoma in dogs as a preclinical model for human melanoma. *Pigment cell & melanoma research*, 27(1), 37–47.
- Sondak, V. K., & Messina, J. L. (2014). Unusual presentations of melanoma: melanoma of unknown primary site, melanoma arising in childhood, and melanoma arising in the eye and on mucosal surfaces. *The Surgical clinics of North America*, 94(5), 1059–ix.
- Souza, S.R.P., Fischer, F.M., Souza, J.M.P. (2004). Bronzeamento e risco de melanoma cutâneo: revisão da literatura. *Rev. Saúde Pública*; 38(4):588-598.
- Tarone, L., Barutello, G., Iussich, S., Giacobino, D., Quaglino, E., Buracco, P., Cavallo, F., & Riccardo, F. (2019). Naturally occurring cancers in pet dogs as pre-clinical models for cancer immunotherapy. *Cancer immunology, immunotherapy : CII*, 68(11), 1839–1853.
- Turley, S.J., Cremasco, V., Astarita, J.L. (2015). Immunological hallmarks of stromal cells in the tumor microenvironment. *Nat. Rev. Immunol.*; 15 : 669–682.



van der Weyden, L., Brenn, T., Patton, E.E., Wood, G.A. and Adams, D.J. (2020), Spontaneously occurring melanoma in animals and their relevance to human melanoma. *J. Pathol.*, 252: 4-21 e5505.

Wong, K., van der Weyden, L., Schott, C.R. *et al.* (2019). Cross-species genomic landscape comparison of human mucosal melanoma with canine oral and equine melanoma. *Nat Commun* 10, 353.

Wypij, J.M. (2013). A naturally occurring feline model of head and neck squamous cell carcinoma. *Patholog Research International*; 2013:502197.

Zuccari, D. A. P. C., et al. *Biologia do Câncer* (2016). In: DALECK, C. R; NARDI, A. B. D. *Oncologia em cães e gatos*. 2. ed. Rio de Janeiro: *Rocca*. Cap. 2. p. 65-87.

## **CAPÍTULO II**

**Epidemiological, clinical, and anatomopathological aspects associated with squamous cell carcinoma in cats in the Sertão region, Northeastern Brazil: 81 cases**

Trabalho a ser submetido à revista Journal of Small Animal Practice (JSAP)

(Qualis B1)

**Epidemiological, clinical, and anatomopathological aspects associated with squamous cell carcinoma in cats in the Sertão region, Northeastern Brazil: 81 cases**

**André Lopes de Lima<sup>1</sup>, Erick Platiní Ferreira de Souto<sup>1</sup>, Rosileide dos Santos Carneiro<sup>1</sup>,  
Gabriela Noronha de Toledo<sup>1</sup>, Glauco José Nogueira de Galiza<sup>1</sup> & Antônio Flávio  
Medeiros Dantas<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Laboratory of Animal Pathology, Federal University of Campina Grande (UFCG), Centro de Saúde e Tecnologia Rural (CSTR), Patos, PB, Brazil. CORRESPONDENCE: A.L. Lima [a.lopes.lima@hotmail.com – Tel.: +55 (83) 999282765]. Laboratory of Animal Pathology, Federal University of Campina Grande (UFCG). Avenida Universitária, S/N, Bairro Santa Cecília, CEP 58708- 110, Patos, PB, Brazil

## ABSTRACT

**Objectives:** In this paper, we describe the epidemiological, clinical, and anatomopathological aspects associated with squamous cell carcinoma in cats in the Sertão subregion, in Northeastern Brazil.

**Materials and methods:** We have also reviewed biopsies and necropsies performed on cats at the Animal Pathology Laboratory of the Federal University of Campina Grande during the period from 2000 to 2020.

**Results:** Of the 2173 cats treated, 247 were diagnosed with neoplasms, 81 of which were squamous cell carcinoma. Animals of both sexes were affected, predominantly mixed breed (98.7%), adults (79%), and in a peri-domiciliar regime (77%). Most animals presented white fur partially or completely (96.3%). The lesions were located mainly in the cephalic region (91.6%) and were characterized by an ulcerative and destructive (84%) or nodular (16%) pattern. In histology, a poorly defined and infiltrative neof ormation was observed, composed of malignant epithelial cells, which were immunostained by the anti-PanCytokeratin AE1/AE3 antibody.

**Conclusion:** Squamous cell carcinoma occurs with relative frequency in domestic cats in the Sertão sub-region, affecting adult or elderly cats of both sexes, preferably of mixed breed and raised in a peri-domiciliar regime. It is believed that the climatic conditions of this sub-region, associated with the individual coat characteristics of cats, may influence the incidence of this neoplasm.

**Keywords:** Cat disease; epithelial neoplasia; skin disease; solar radiation.

## INTRODUCTION

The skin and soft tissues are locations frequently affected by neoplasms in domestic animals, possibly due to the wide variety of cell types susceptible to neoplastic transformation (Jones, 2020).

Squamous cell carcinoma (SCC) is a malignant neoplasm that arises from squamous epithelium cells, consisting of the most common type of skin tumor in felines, representing approximately 25% of them (Melo et al., 2018). Its pathogenesis is mainly associated with exposure to ultraviolet light, lack of pigmentation in the epidermis, and alopecia (Ribeiro et al., 2010). These neoplasms have a high incidence in patients of advanced age (Souza et al., 2006) and are quite common in tropical and subtropical countries (Scopel, 2007).

The initial lesion of the SCC can occur and remain present for months or years, and the clinical history is usually associated with an ulcerative lesion that does not heal (Ferreira et al., 2006). The cutaneous form in cats is usually located on the head, especially in poorly pigmented and hairless areas (Susaneck, 1992; Goldschmidt and Shofer, 2002). Sometimes, the neoplasm has an invasive behavior and can cause severe deformations in affected animals (Meuten, 2002; Miller et al., 2013).

Therefore, the aim of this work is to describe the main epidemiological, clinical, and anatomopathological aspects associated with SCC in cats in the Sertão sub-region, in Northeastern Brazil.

## **MATERIAL AND METHODS**

Biopsies and necropsies performed on cats were reviewed in search of cases diagnosed as SCC at the Animal Pathology Laboratory (LPA) from the University Veterinary Hospital of the Federal University of Campina Grande (UFCG), from January 2000 to December 2020.

From the clinical and pathological protocols, information was obtained regarding epidemiological data (sex, race, age, origin), clinical signs, and anatomopathological findings. Photographic records were also recovered. For the microscopic description, we have reviewed the histological slides of the cases, besides making new ones from tissue fragments filed in paraffin blocks. All sections were routinely processed and stained with hematoxylin and eosin (HE).

To confirm malignant epithelial proliferation, the immunohistochemical technique (IHC) was performed. Histological sections of 4µm were deparaffinized in xylene, hydrated in decreasing concentrations of ethanol, and washed in distilled water. Then they were submitted to antigenic recovery by heat, in a 10 mM citrate solution (pH 6.0), in a pressure cooker (Pascal, Dako). Subsequently, the slides were placed at room temperature for 20 minutes for cooling and washing in deionized water. After antigen retrieval, endogenous peroxidase was blocked by immersing the slides in ready-to-use hydrogen peroxide (Peroxide Block, Cell Marque, 925B-09). After this step, the sections were washed in tris solution (pH 7.4) and then the nonspecific sites were blocked with nonspecific reaction blocking solution (protein block serum-free, DAKO X0909). Incubation was performed with a primary antibody (anti-PanCytokeratin, clone AE1/AE3) for 18 hours at 4°C. As a detection amplification system, the Envision Dual Link (DAKO, K4065) and the diaminobenzidine chromogen (DAKI, K3468) were used. Slides were counter-stained with Harris' hematoxylin solution. Cat skin was used as

a positive control, and negative control was obtained by omitting the primary antibody. To obtain the latter, only the antibody diluent was used.

## RESULTS

During the study period, 2,173 cats were admitted for medical care, and 247 (11.3%) cases of neoplasia were diagnosed. Of these, 81 (33%) were diagnosed with SCC. Among the diagnoses, 57 (70.3%) were established by biopsy and 24 (29.7%) by necropsy, and SCC was not necessarily the cause of death. Of the 57 cases diagnosed by biopsy, in 50 (87.7%) the animal was euthanized at the recommendation of the responsible veterinarian or the discretion of the owner.

Of the affected cats, 48 (59%) were females and 33 (41%) were males. The age ranged from 1 year to 17 years, with a mean of 6.9 years. Females had a mean age of 6.3 years and males 7.6 years. The mean age for animals with oral cavity lesions was 10.4 years. Data related to the age of the affected animals are shown in Table 1.

Table 1 – Diagnosis of neoplasms and SCCs in cats at the LPA/UFCG, from 2000 to 2020, distributed according to age.

Age group	Total neoplasms	SCC	%
Up to 1 year (young)	58	-	-
1 - 9 years (adult)	120	64	79%
> 9 years (elderly)	43	15	18.5%
Uninformed	26	2	2.5%
<b>Total</b>	<b>247</b>	<b>81</b>	<b>100%</b>

Regarding breed, 80 (98.7%) were mixed breed and 1 (1.3%) was a Turkish Angora. Regarding the coat, 78 (96.3%) had a completely or partially white coat and 3 (3.7%) had a yellow/brindle coat.

Regarding the breeding regime, 62 (77%) cats were in a peri-domicile regime, 11 (13%) were strays, and 8 (10%) were domiciled. Regarding the region of origin, the majority (78/81 [96.3%]) of the animals belonged to municipalities in Paraíba, 51 (65.4%) were from Patos, 17 (21.8%) from Campina Grande, 7 (9%) from Sousa, 1 (1.28%) from Malta, 1 (1.28%) from Teixeira, and 1 (1.28%) from São José do Bonfim; but 3 (3.70%) belonged to municipalities in

other states, such as Ceará, with 1 (1.23%) from Iguatu and 1 (1.23%) from Juazeiro do Norte; and 1 (1.23%) from the city of São José do Egito, in the State of Pernambuco; all from the Northeast region of Brazil.

The lesions were predominantly in the cephalic region, followed by the oral cavity, limbs, and thorax. In 38 (46.9%) animals, there were lesions with multifocal distribution, totaling 120 of them. With the special prevalence of auricular lesions, which, in 22 (27.2%) cases, occurred in both ears. Detailed data on the distribution of lesions are available in Table 2.

Table 2 - Primary location of SCCs diagnosed in cats at the LPA/UFCG from 2000 to 2020.

Primary location		Nº	%
Head 110/120 (91.66%)	Ear	62	51.7%
	Nasal planum	22	18.3%
	Eyelids/periocular	17	14.2%
	Face	6	5%
	Lips	2	1.66%
	Back of the neck	1	0.83%
Oral cavity 7/120 (5,85%)	Gum	4	3.33%
	Palate	2	1.66%
	Tongue	1	0.83%
Limbs 2/120 (1,66%)	Thoracic	2	1.66%
Back 1/120 (0,83%)	Thorax	1	0.83%
<b>Total</b>		<b>120</b>	<b>100%</b>

Nonspecific clinical signs were observed, such as anorexia (13/81 [16%]), cachexia (11/81 [13.6%]), pale mucous membranes (8/81 [9.9%]) and cough (2/81 [2.5%]). There were also clinical signs associated with the lesions, such as poor wound healing (11/81 [13.6%]), secretion drainage (10/81 [12.3%]), local pruritus (8/81 [9.9%]), and fragmentation of adjacent bone tissue (3/81 [3.7%]).

Macroscopically, in most cases (68/81 [84%]), the lesions presented as flat or deep ulcers, with irregular edges and a reddish surface, sometimes with deposition of red-black crusts (Fig. 1A and 1B). In some cases (13/81 [16%]) there were nodular, ulcerated lesions, ranging

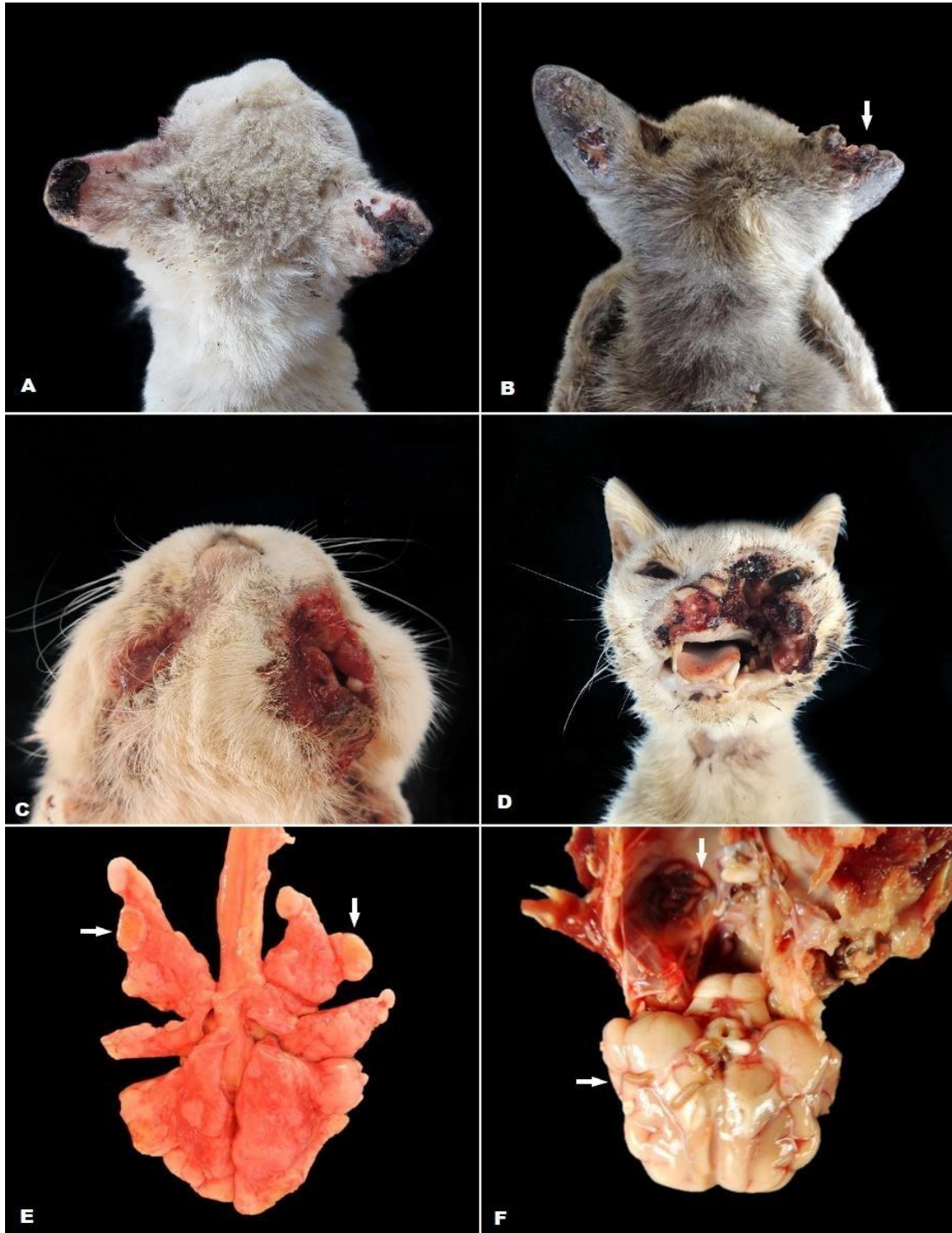
from yellowish white to reddish (Fig. 1C). When cut, the nodules were soft, compact, white, or reddish.

Of the complications associated with SCCs, we have observed partial or total destruction of the auricular pavilions (23/81 [28.4%]) (Fig. 1B); face deformity (12/81 [14.8%]) (Fig. 1D); tumor metastasis to distant locations, such as regional lymph nodes (3/81 [3.70%]) and lung (1/81 [1.23%]) (Fig. 1E); and localized secondary infections caused by fly larvae (*Cochliomyia hominivorax*) (1/81 [1.23%]) (Fig. 1F).

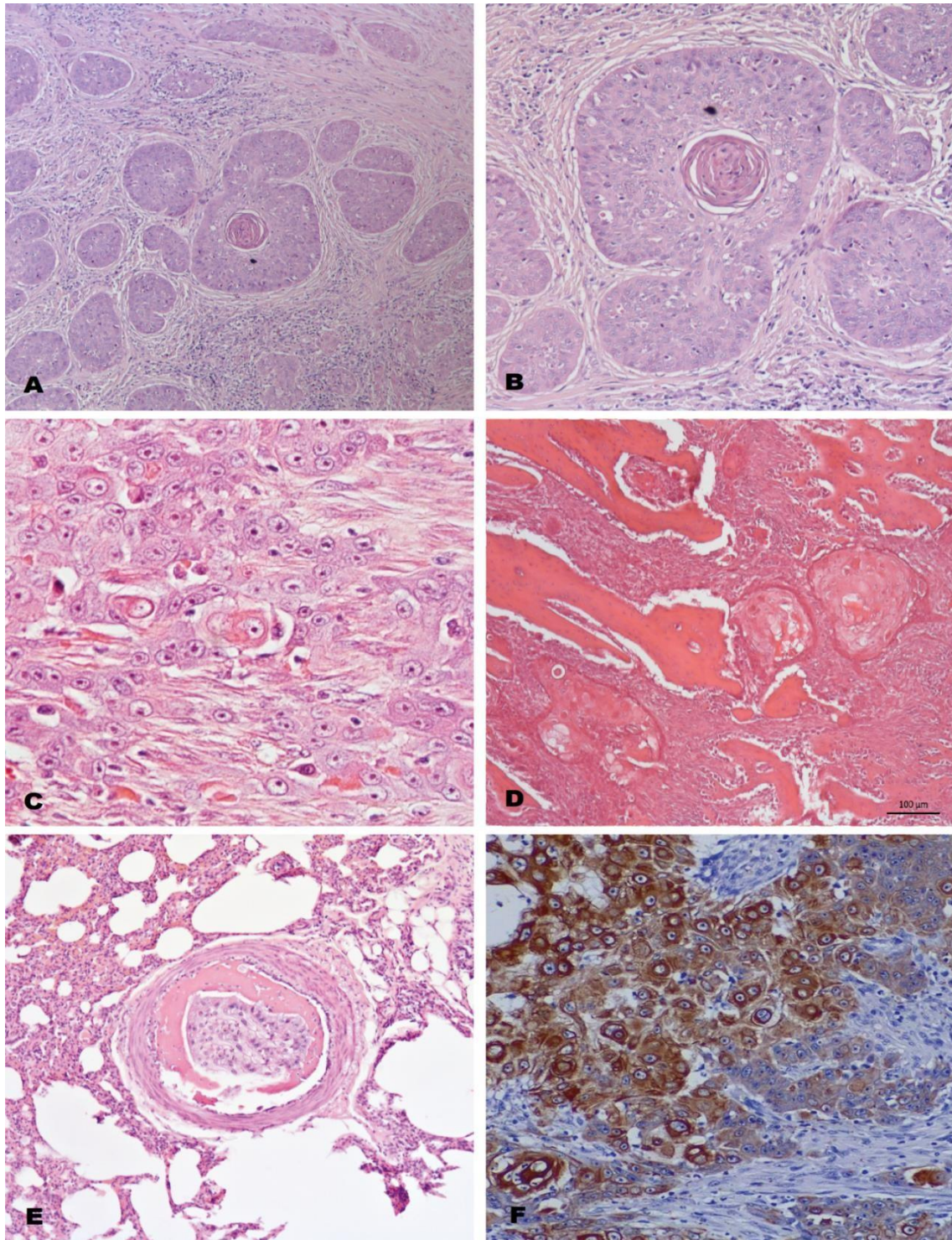
In the histopathology, a densely cellular, poorly defined, expansive, and/or infiltrative neof ormation was observed, composed of malignant epithelial cells taking on an arrangement in cords and irregular nests (Fig. 2A), sometimes forming central areas of concentric keratinization (keratin pearls or horn pearls) (Fig. 2B). The neoplastic cells presented predominantly large, slightly eosinophilic cytoplasm with clear borders. A large, round to oval nucleus, with loose chromatin and evident nucleoli, sometimes with cells with multiple nucleoli. Often, there is also individual keratinization of neoplastic cells (dyskeratosis) (Fig. 2C). In cases in which the tumor has invaded the adjacent bone tissue, infiltration of neoplastic cells into the bone trabeculae and osteolysis were observed (Fig. 2D). Generally high mitotic index in the highest magnification objective (40x). There were also areas of intratumoral necrosis, secondary bacterial contamination, lymphatic, and vascular invasion (Fig. 2E), peritumoral inflammatory-lymphoplasmocytic infiltrate, sometimes with areas of intratumoral neutrophilic infiltration.

The IHC showed strong immunostaining of malignant epithelial cells, in brown, by the anti-PanCytokeratin antibody (Fig. 2F).





**Figure 1.** SCC in cats in the Sertão region, in Northeastern Brazil. A) Ulcerative, crusted, red-blackened lesions on the ears (early stage). B) Ulcerative and crusted, red-blackened lesions on the ears. Note the destruction of the right auricle (advanced stage) (arrow). C) Ulcerative, irregular, and reddish lesions in the periocular regions. D) Deep ulcerative and deformative lesion extending through the nasofacial plane, upper lip, and periocular region. E) Lung. Yellowish-white nodules on the pleural surface of the cranial lobes (arrows). F) Cranial cavity and brain. *Cochliomyia hominivorax* infection (arrow) secondary to an ulcerated lesion in the periocular region.



**Figure 2.** SCC in cats in the Sertão region, Northeastern Brazil. A) Ear, the deep dermis. Nests of neoplastic epithelial cells, sometimes forming central areas of concentric keratinization. HE. Obj. 10x; B) Ear, the deep dermis. Nest of epithelial neoplastic cells with a central area of concentric keratinization. HE. Obj. 25x; C) Face, deep dermis. Individual neoplastic cell keratinization (dyskeratosis). HE. Obj. 40x; D) Face, deep dermis. Nests of neoplastic cells adjacent to the bone trabecula. HE. Obj. 10x; E) Lung. Emboli of neoplastic cells in the intravascular space. HE. Obj. 25x; F) Skin. Strong positive immunostaining of malignant epithelial cells in brown. IHQ, Pan-Cytokeratin. Obj. 25x.

## DISCUSSION

The diagnosis of SCC was established based on epidemiological, clinical, and anatomopathological findings, and was confirmed by immunohistochemistry. SCC is among the main skin neoplasms in cats, especially in geographic regions with a high incidence of ultraviolet radiation (UV radiation) (Scopel, 2007), with prolonged exposure being a recognized carcinogenic factor (Meuten, 2002).

The cause of SCC in regions not exposed to solar action is not determined, but the papillomavirus may be one of the starting factors (Kraegel, 2004). In immunosuppressed individuals, with infection by the feline leukemia virus (FELVE) and the feline immunodeficiency virus (FIV), there is a greater risk of developing this neoplasm, although this situation is still not well understood (Ferreira, 2006; Murphy, 2000).

In a prevalence study conducted in Rio Grande do Sul with 33 animals, Hesse et al. (2015) identified a prevalence of 30% of SCC in cats. In our study, the prevalence was 33%, which is compatible with what is found in the literature, since this neoplasm has an average prevalence that varies between 25% and 30% (Fernandes, 2015; Vail, 2001).

Senility appears to be a factor associated with a higher risk of developing SCCs in cats, as older animals, aged 10 to 14 years, are more often affected (Manteigas, 2013; Togni et al., 2018). In contrast, our study has shown a mean age of 6.9 years; this early incidence is probably related to the climatic conditions observed in the Sertão sub-region, in Northeastern Brazil. Interestingly, no cases of SCC were diagnosed in cats under one year of age, conditioning the appearance of this neoplasm to a cumulative oncogenic effect (Kraegel, 2004).

It is believed that the main factors associated with the development of this neoplasm are related to the host, such as age, race, coat color, and/or the environment where it lives (Murphy, 2013). Countries with a tropical climate, such as Brazil, have chronic exposure to UV radiation, an important aggressive factor for the development of these neoplasms (Ferreira et al., 2006).

The incidence of tumors in females was higher than in males. At first, no sexual predisposition is recognized, but in this and other studies, SCC seems to affect more females than males (Rodaski, 2008; Scopel et al., 2007). It is interesting to note that female cats, especially when they have kittens, exhibit an accurate hunting and predation instinct, which can be related to greater exposure to UV radiation (Crowell-Davis et al., 2004).

Regarding breeds, only one feline had a defined breed, similar to what was observed in other studies where animals with no defined breed were affected in their entirety (Rodaski, 2008; Cunha et al., 2014)

As it is a public veterinary hospital assisting the population of low socioeconomic status, this may influence the selection of animals with no defined breed (Leite-Filho et al., 2020). However, it is believed that long-haired breeds are more protected, as they have better skin coverage, such as the Siamese (Murphy, 2013). Coat color is a recognized individual predisposing factor. In a study of 61 cats with SCC in the ear and nasal planum, 95% of the subjects were white or partially white (Lana et al., 1997), similar to what was found in this study.

As for the breeding regime, it is believed that even animals in a domicile breeding regime have free access to the street and exposure to UV radiation (Lana et al., 1997). This exposure causes a wide variety of deleterious effects on the skin, such as burns, changes in pigmentation, immunological alterations and, ultimately, carcinogenesis (Juchem, et al., 1998; Cunha, et al., 2014).

It is believed that the SCC presents slow growth and invades the dermis and adjacent tissues, promoting anatomical deformations (Rodaski, 2008). The lesions, which last for months or years, affect mainly glabrous and poorly pigmented regions, such as the eyelids, and nasal and/or auricular planes. (Grandi e Rondelli, 2016).

The ears were the most affected anatomical location. Some studies show the pinnae and the nasal planum as the most frequent anatomical locations affected (Murphy, 2013). In addition, it can be observed that the lesions were present in more than one anatomical location in 46.9% of the animals, mainly in the glabrous regions (Cunha et al., 2010). Ear injuries are believed to result from repeated sunburns from exposure to UV radiation (Guedes et al., 1998).

While cats with white fur appear to have an increased risk of developing cutaneous SCC, there is no influence of coat color on its occurrence in the oral cavity (Bilgic et al. 2015; Neron, 2009; Requicha, 2015). In this type of SCC, affected cats tend to be older, with a mean age of 12 years (Melo et al. 2018), which was also verified in this study. Another factor associated with SCC of the oral cavity seems to be the Papillomavirus infection (Hoggard, 2018).

Ulcerated skin lesions represented one of the main clinical signs (84%). In addition, it can also be observed that some animals presented anorexia and cachexia, largely because of tumors in the oral cavity and nasal planum. This complication stems from the difficulty these animals have in ingesting and chewing food (Rosolem et al., 2012; Menezes et al., 2010; Melo et al., 2018).

SCC is often locally invasive but has a low metastatic potential (Murphy, 2013). Although rare, metastases may be present (Murphy, 2013). As reported, four animals presented

metastasis, demonstrating that, in advanced stages, SCC can spread to distant anatomical locations (Melo, et al, 2018; Ferreira, et al, 2006; Prado, et al, 2017).

SCC occurs relatively frequently in domestic cats in the Sertão sub-region, in Northeastern Brazil. Affecting adult or elderly cats, of both sexes, preferably mixed breed and raised in a peri-domiciliar regime. Most of the affected animals had partially or completely white fur. The lesions were located mainly in the cephalic region, with a special incidence in the ears, and were characterized by an ulcerative or nodular pattern. It is believed that the climatic conditions of the Sertão sub-region, associated with the individual coat characteristics of cats, may influence the early incidence of this neoplasm.

## REFERENCES

Bilgic O.; Duda L.; Sánchez M. D. & Lewis J. R (2015). Feline Oral Squamous Cell Carcinoma: Clinical Manifestations and Literature Review. *Journal of Veterinary Dentistry*, 32(1), 30–40.

Crowell-Davis, S. L.; Curtis, T. M.; Knowles, R. J (2004). Social organization in the cat: A modern understanding. *J Feline Med Surg*. 6:19-28.

Cunha, S.C.S., Carvalho, L.A.V. & Canary, P.C. (2010). Tratamento hipofracionado de radioterapia em felinos portadores de carcinoma epidermóide facial. *Arquivo Brasileiro Medicina Veterinária e Zootecnia.*, Belo Horizonte , v. 62, n. 5, p. 1135-1141.

Cunha, S.C.S. Carvalho, L.A.V. & Corgozinho, K.B. (2014). A utilização da radioterapia no tratamento do carcinoma de células escamosas cutâneo felino avançado. *Arquivo Brasileiro Medicina Veterinária e Zootecnia.*, Belo Horizonte , v. 66, n. 1, p. 7-14.

Fernandes, C.C., Medeiros, A., Magalhães, G., Szabó, M., Pereira De Queiroz, R., Da Silva, M.V.A., & Soares, N. (2015). Frequência de neoplasias cutâneas em cães atendidos no hospital veterinário da Universidade Federal de Uberlândia durante os anos 2000 a 2010. *Bioscience Journal*. 31, 541–548.

Ferreira, I., Rahal, S.C., Ferreira, J. & Corrêa, T.P. (2006). Therapeutic of cutaneous squamous cell carcinoma in cats. *Ciência Rural, Santa Maria*, v.36, n.3, p.1027-1033, mai-jun.

Goldschmidt, M.H. & Hendrick, M.J. (2002). Tumors of the skin and soft tissues. In: Meuten, D.J. Tumors in domestic animals. 4.ed. Ames: Iowa State. Cap.2, p.44-117.

Grandi, F. & Rondelli, M. C. H. (2016). Neoplasias Cutâneas. In: Daleck, C. R.; DE Nardi, A. B. Oncologia em Cães e Gatos. 2 ed. Rio de Janeiro: Roca. Cap. 26, p.339-364.

Guedes, A.G.P., Shmitt, I. & Pippi, N.L. (1998). Dermatite solar felina associada a um carcinoma epidermóide. *Cienc. Rural*, Santa Maria, v. 28, n. 4, pág. 707-713.

Hesse, K. L. (2015). Neoplasmas oculares e de anexos em cães e gatos no Rio Grande do Sul: 265 casos (2009 -2014). *Pesquisa Veterinária Brasileira* [online]. v. 35, n. 01. pp. 49-54. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0100-736X2015000100011>>.

Hoggard, N., Munday, J.S. & Luff J. (2018). Localization of *Felis catus* Papillomavirus Type 2 E6 and E7 RNA in Feline Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Veterinary Pathology*. 55 (3): 409-416,. doi: 10.1177 / 0300985817750456.

Jones, T. C., Hunt, R. D. & King N. M. (2000). A pele e seus anexos. In: Patologia Veterinária. 6. ed. Barueri: Manole, c. 17, p. 831-886.

Juchem, P.P., Hochberg, J. & Winogron, A. (1998). Riscos à Saúde da Radiação Ultravioleta. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica*; 13(2):31-60.

Kraegel, S. A. & Madewell, B. R. (2004). Tumores da Pele. In: Ettinger, S. J.; Feldmann, E. C. Tratado de Medicina Interna Veterinária. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara/Koogan,. cap. 99, p.555-557.

Lana, S.E. Ogilvie, G.K. & Withrow, S.J. (1997). Feline cutaneous squamous cell carcinoma of the nasal planum and the pinnae: 61 cases. *J Am Anim Hosp Assoc.*,n. 33: p.329-332,.

Leite-Filho, R.V., Panziera, W. & Bandinelli, M.B. (2020). Epidemiological, pathological and immunohistochemical aspects of 125 cases of feline lymphoma in Southern Brazil. *Vet Comp Oncol.* (2):224-230. doi: 10.1111/vco.12535.

Melo, A.M.C., Cardoso, T.M.S. & Cruz, M.V.R.A. (2018). Carcinoma de células escamosas em felino: relato de caso. *Pubvet.* v.12, n.9, a165, p.1-6, Set. doi: <https://doi.org/10.31533/pubvet.v12n9a165.1-7>.

Menezes, L.B., Brito E Silva, M.S. & Silva, L.S. (2010). Carcinoma escamoso oral em gato jovem. *Acta Scientiae Veterinariae.* 38 (3), 323-326.

Meuten, D.J. (2002). Tumors in Domestic Animals. 4th ed. State Press, Ames, Iowa, p.45-118.

Miller, W. H., Griffin, C. E., Campbell, K. L. & Muller, G. H. (2013). Muller and Kirk's Small Animal Dermatology. *Elsevier Health Sciences.* Philadelphia, USA:.

Murphy, G. F., Martin, C. & Mihm, J. R. (2000). A Pele. In: Cotran, R.S. Kumar, V. & Collins, T. Patologia Estrutural e Funcional. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara/Kogan,. cap. 27, p.1048-1086.

Murphy, S. (2013). Cutaneous squamous cell carcinoma in the cat. Current understanding and treatment approaches. *Journal of Medicine and Surgery*, v.15, p.401-407.

Neron, A. (2009). Care Beyond Cure: Management of Pain and Other Symptoms: Publicado em colaboração com a l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (APÉ.S.) e a Sociedade Canadense de Farmacêuticos Hospitalares (CSHP). *Pode J Hosp Pharm*; 62 (2): 178.

Requicha, J. F. M. F. (2015). Neoplasias Da Cavidade Oral Do Cão: Uma Revisão. *Revista Lusófona de Ciências e Medicina Veterinária.* Portugal. p.22–30.

Ribeiro, J., Maria, L., De Campos, T., Coelho, F.P. & Daiana M. (2010). Carcinoma de células escamosas em cães – relato de caso. *Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária*, 14, 1-5.

Rodaski, S. Werner J. (2008). Neoplasias de pele. In: Daleck, C.R.; Nardi, A.B.; Rodaski, S. *Oncologia em cães e gatos*. São Paulo: Roca, p.253-279.

Rosolem, M., Moroz, L. & Rodigueri S. (2012). Carcinoma de células escamosas em cães e gatos - Revisão de literatura. *Pubvet*. n.6. art 1299.

Scopel D., Spader M. B., Guim T. N., Danieli V. M. & Fernandes C. G. (2007). Estudo Retrospectivo da Casuística de Carcinoma de Células Escamosas em Felinos, Bovinos, Caninos, Equinos e Ovinos Entre os Anos de 2002 e 2006 no LRD/UFPEL. XVI Congresso de Iniciação Científica e IX Encontro de Pós Graduação, Faculdade de Agronomia Eliseu Maciel-UFPEL. PelotasRS.

Souza T.M., Fighera R.A., Irigoyen L.F., & Barros C.S.L. DE. (2006). Estudo retrospectivo de 761 tumores cutâneos em cães. *Ciência Rural* 36, 555–560.

Susaneck, S. J. (1992). Feline skin tumors. In: \_\_\_\_\_ Feline medicine and surgery in practice. New Jersey: *Veterinary Learning Systems Co*, p.240-243.

Togni, M., Masuda, E.K., Kommers, G.D. & Fighera, R. A. (2013). Estudo retrospectivo de 207 casos de tumores mamários em gatas. *Pesq. Vet. Bras.*v.33, n.3, p.353-358.

<https://dx.doi.org/10.1590/S0100-736X2013000300013>.

Vail, D.M. & Withrow, S.J. (2001). Tumors of the skin and subcutaneous tissues. *Small Animal Clinical Oncology*. 233–260.

White, R. A. S. (1991). The respiratory system. In: White, R. A. S. Manual of small animal oncology. *British Small Animal Veterinary Association*, p.281-287.



### **CAPÍTULO III**

#### **Aspectos epidemiológicos, fatores de risco e achados clinicopatológicos do melanoma em cães no Sertão, Nordeste do Brasil**

Trabalho a ser submetido à revista *Acta Scientiae Veterinariae* (UFRGS. Impresso)

(Qualis B1)

**Aspectos epidemiológicos, fatores de risco e achados clinicopatológicos do melanoma em cães no Sertão, Nordeste do Brasil**

**Epidemiological aspects, risk factors and clinicalopathological findings of melanoma in dogs in the backlands, Northeastern Brazil**

**André Lopes de Lima<sup>1</sup>, Erick Platiní Ferreira de Souto<sup>1</sup>, Rosileide dos Santos Carneiro<sup>2</sup>, Gabriela Noronha de Toledo<sup>1</sup>, Glauco José Nogueira de Galiza<sup>1</sup> & Antônio Flávio Medeiros Dantas<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Hospital Veterinário, Universitário, Centro de Saúde e Tecnologia Rural (CSTR), Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Campus de Patos, PB, Brasil. <sup>2</sup>Clínica Médica e Cirúrgica de Grandes Animais, Hospital Veterinário Universitário, Universitário, Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Campus de Patos, PB, Brasil. CORRESPONDENCE: A.L Lima [a.lopes.lima@hotmail.com – Tel.: +55 (83) 999282765]. Av. Universitária, S/N, Bairro Santa Cecília. CEP 58708-110 Patos, PB, Brasil.

## RESUMO

Descrevem-se os aspectos epidemiológicos, fatores de risco e achados clinicopatológicos do melanoma em cães no Sertão, Nordeste do Brasil. Foram revisadas as fichas de biópsias e necropsias realizadas em cães no Laboratório de Patologia Animal da Universidade Federal de Campina Grande durante o período de 2000 a 2019. Dos 4717 registros encontrados, 1158 (24,5%) foram diagnosticados com neoplasias, sendo 48 (4,14%) casos de melanoma. Desse total, 28 (58,3%) cães eram idosos, 19 (39,6%) adultos e um (2,1%) jovem. Animais sem raça definida foram os mais acometidos (42,6%), seguidos pela raça Pinscher (19,1%). Os neoplasmas estavam localizados na pele, cavidade oral e globo ocular. Em nove (18,75%) casos foram identificadas metástases, sendo oito para linfonodo e um para pulmão. O Melanoma ocorre com relativa frequência em cães domésticos na sub-região do Sertão, acometendo cães de ambos os sexos, preferencialmente idosos e sem raça definida. As lesões localizavam-se principalmente na pele e caracterizavam-se por padrão de crescimento nodular e enegrecido. Acredita-se que as condições climáticas da sub-região do Sertão, associadas à predisposição individual, sejam responsáveis pelo desenvolvimento desses neoplasmas.

**Palavras-chave:** Doença de cão, dermatopatia, neoplasma, melanócitos.

## ABSTRACT

The epidemiological aspects, risk factors and clinicopathological findings of melanoma in dogs in the Sertão, Northeast of Brazil, are described. The records of biopsies and necropsies performed on dogs at the Animal Pathology Laboratory of the Federal University of Campina Grande during the period from 2000 to 2019 were reviewed. Of the 4717 records found, 1158 (24.5%) were diagnosed with neoplasms, of which 48 (4.14%) cases of melanoma. Of this total, 28 (58.3%) dogs were elderly, 19 (39.6%) were adults and one (2.1%) was young. Mixed breed animals were the most affected (42.6%), followed by the Pinscher breed (19.1%). The neoplasms were located in the skin, oral cavity and eyeball. In nine (18.75%) cases, metastases were identified, eight in the lymph node and one in the lung. Melanoma occurs relatively frequently in domestic dogs in the Sertão sub-region, affecting dogs of both sexes, preferably elderly and mixed breed. The lesions were located mainly on the skin and were characterized

by a nodular and blackened growth pattern. It is believed that the climatic conditions of the Sertão sub-region, associated with individual predisposition, are responsible for the development of these neoplasms.

**Keywords:** Dog disease; melanocytes; neoplasm; skin disease.

## INTRODUÇÃO

O melanoma é um neoplasma de comportamento maligno que surge a partir dos melanócitos e melanoblastos e são relatados com maior frequência em cães [26, 29]. Podem surgir de melanócitos situados na pele, localizados nas superfícies das mucosas e dos olhos [13].

Embora todos os subtipos sejam derivados de melanócitos e, portanto, compartilhem a mesma origem embrionária e função celular, a etiologia, patogênese e o comportamento biológico desses subtipos de melanoma são muito diferentes, com manifestações distintas de alterações genéticas e diferentes rotas metastáticas [10, 28].

Nos cães, as neoplasias melanocíticas são relativamente comuns compreendendo 4 a 20% de todas as neoplasias cutâneas dessa espécie, sendo que menos de 5% são malignas [6]. Acometem preferencialmente animais com idade entre 9 a 13 anos e não há predisposição sexual [20]. Alguns fatores, em especial genéticos e moleculares, além de consanguinidade, trauma, exposição a produtos químicos e hormonais e exposição à radiação ultravioleta têm sido associados ao desenvolvimento desses neoplasmas [12, 27].

Dessa forma, objetiva-se descrever os principais aspectos epidemiológicos, clínicos, anatomopatológicos e identificar os possíveis fatores de risco associados ao desenvolvimento de melanomas em cães na sub-região do Sertão, Nordeste do Brasil.

## METODOLOGIA

### *População e amostra*

Para o estudo foram revisadas as fichas de biópsias e necropsias enviadas ao Laboratório de Patologia Animal do Hospital Veterinário Universitário da Universidade da Federal de Campina Grande, durante o período de janeiro de 2003 a dezembro de 2021.

Informações referentes aos dados epidemiológicos (sexo, raça, idade e procedência), além dos sinais clínicos e achados anatomopatológicos foram incluídos para o estudo. Também foram resgatados os registros fotográficos. Para descrição microscópica foram revisadas as lâminas histológicas dos casos, além de confeccionadas novas lâminas a partir de fragmentos teciduais arquivados em blocos de parafina. Todas as secções foram processadas rotineiramente e coradas por hematoxilina e eosina (HE).

Para confirmação do diagnóstico foi realizado o teste imuno-histoquímico (IHQ). Os cortes histológicos de 4 micra foram desparafinizados em xilol, hidratados em concentrações decrescentes de etanol e lavados em água destilada. Em seguida foram submetidos à recuperação antigênica pelo calor em solução de citrato 10mM (pH 6.0) na panela de pressão (PascalR, Dako). Posteriormente, as lâminas foram colocadas em temperatura ambiente por 20 minutos para resfriamento e lavadas com água deionizada. O bloqueio da peroxidase endógena foi feito com a imersão das lâminas em peróxido de hidrogênio pronto para uso (Peroxide Block, Cell Marque, 925B-09). Os sítios inespecíficos foram bloqueados com solução bloqueadora de reação inespecífica (protein block serum-free - DAKO ref. X0909). A incubação com anticorpo primário anti-Melan A (clone A103, Dako, Agilent Technologies, Glostrup, Denmark) na diluição 1:100 por 18 horas a 4°C. Como sistema de amplificação e detecção utilizou-se o Envision Dual Link (DAKO, K4065) e o cromógeno diaminobenzidina (DAKO, K3468). As lâminas foram contra-coradas com Hematoxilina de Harris.

### *Análise estatística*

Para mensuração dos fatores de risco associados ao surgimento do neoplasma, em relação ao sexo e a idade, foi utilizada a medida de associação (Odds Ratio) e para avaliar se houve associação estatística, foi aplicado o Teste Exato de Fisher. Todos os cálculos foram realizados em software BioEstat 5.3<sup>®</sup>.

## **RESULTADOS**

Durante período do estudo foram recebidos 4717 cães para atendimento, sendo diagnosticados 1158 (24,5%) casos de neoplasia. Destes, 48 (4,1%) foram diagnosticados como melanoma ( $p < 0.0001$ ). Dentre os diagnósticos, 39 (81,3%) foram estabelecidos por biópsia e 9 (18,7%) por necropsia, não necessariamente como a causa da morte.

Dos cães acometidos, 22 (45,8%) eram fêmeas e 26 (54,2%) machos. A proporção de fêmeas para machos foi de 1:1,18. A idade variou de 11 meses a 20 anos, com média de 9,8 anos (IC 8,7 – 11). As fêmeas tiveram média de idade de 11,2 anos e os machos 8,3 anos. Os neoplasmas foram mais frequentes em animais idosos ( $p < 0.0001$ ) do que em animais adultos, com  $OR = 4,38$ , e do que em animais jovens ( $p = 0.0051$ ) com  $OR = 12,65$ . Os cães sem raça definida foram mais frequentemente afetados (20/48; [41,7%]) do que os cães com de raça definida (28/48 [58,3%]). A tabela 1 detalha a faixa etária dos animais atendidos, dos acometidos por neoplasias e dos casos de melanoma. A tabela 2 detalha as raças acometidas por melanomas nesse estudo.

**Tabela 1.** Casos de melanoma diagnosticados em cães no LPA/UFMG, distribuídos de acordo com a idade.

<b>Faixa etária</b>	<b>Total de Animais</b>	<b>Total de neoplasias</b>	<b>Melanoma</b>	<b>OR</b>	<b>p</b>
1 – 9 anos (adulto)	2405	705 (29,3%)	19 (2,4%)	2,8 <sup>1</sup>	0.2511*
Até 1 ano (jovens)	1085	33 (3,0%)	1 (3%)	-	-
>9 anos (idoso)	567	313 (55,2%)	28 (8,9%)	4,38 <sup>2</sup> 12,65 <sup>3</sup>	0.0000 0.0010
Não informado	660	107 (16,2%)	0	-	-
Total	4717	1158	48	-	-

<sup>1</sup>Em relação aos jovens; <sup>2</sup>em relação aos adultos; <sup>3</sup>em relação aos jovens; \*não houve associação estatística.

**Tabela 2.** Casos de melanomas diagnosticados em cães no LPA/UFMG, distribuídos de acordo com as raças

<b>Raça</b>	<b>Melanoma</b>
Sem raça definida	20 (42,6%)
Pinscher	9 (19,1%)
Poodle	4 (6,4%)
Cocker Spaniel	3 (6,4%)
Rottweiler	1 (2,1%)
Pit Bull	3 (6,4%)
Beagle	2 (4,3%)
Pastor-alemão	2 (4,3%)
Yorkshire	1 (2,1%)
Chow-chow	1 (2,1%)
Labrador Retriever	1 (2,1%)
Pug	1 (2,1%)
<b>TOTAL</b>	<b>48 (100%)</b>

No que se refere à região de origem, a maioria (45/48 [93,8%]) dos animais pertenciam a municípios da Paraíba, que incluíam Patos (31 [64,6%]), Campina Grande (5 [10,4%]), Malta (1 [2,08%]), Teixeira (1 [2,08%]), Quixaba (1 [2,08%]), Monteiro (1 [2,08%]), Condado (1 [2,08%]), São Bento (1 [2,08%]), Areia (1 [2,08%]) e Santa Luzia (1 [2,08%]). Três animais pertenciam a outros estados da região Nordeste, Rio Grande do Norte (2 [4,16%]) e Pernambuco (1 [2,08%]).

De acordo com a região anatômica, o local mais acometido foi a pele (38/53 [71,7%]), seguido da cavidade oral (12/53 [22,65%]) e globo ocular (3/53 [5,65%]). Em seis animais houve mais de um sítio anatômico acometido, totalizando 53 lesões. Além disso, em (3/48 [6,25%]) o diagnóstico de melanoma amelanótico foi estabelecido com base nos achados histopatológicos e confirmados pela imuno-histoquímica (Figura 2F). Na tabela 3 estão disponíveis as localizações dos neoplasmas em ordem decrescente de frequência.

**Tabela 3.** Localização anatômica do Melanoma diagnosticado em cães no LPA da UFCG no período de 2003 a 2021.

Sítio	Localização anatômica	Nº	%
Pele 38/53 (71,70%)	Pálpebra	8	15,10%
	Dorso	7	13,20%
	Suprajacente à glândula mamária	5	9,43%
	Pavilhão auricular	4	7,54%
	Membro pélvico	3	5,65%
	Dígito	3	5,65%
	Prepúcio	2	3,77%
	Axila	2	3,77%
	Perianal	2	3,77%
	Vulva	1	1,90%
	Cervical	1	1,90%
Cavidade oral 12/53 (22,65%)	Gengiva	10	18,86%
	Palato	2	3,77%
Globo ocular 3/53 (5,65%)	Úvea	3	5,65%
<b>Total</b>		<b>53</b>	<b>100%</b>

Foram observados sinais clínicos associados às lesões neoplásicas, como, nódulos com aspectos enegrecidos (30/48 [62,5%]), com úlceras drenando secreção serosanguinolenta (21/48 [43,75%]), mucosas enegrecidas (12/48 [25%]). Além disso, foram observados sinais clínicos inespecíficos, como, anorexia (8/48 [16,6%]), caquexia (3/48 [6,25%]), mucosas congestionadas (3/48 [6,25%]) e tosse (2/48 [4,16%]).

Macroscopicamente, as lesões cutâneas se caracterizavam por nódulos exofíticos e enegrecidos (Figura 1A), por vezes irregulares e firmes (Figura 1B). Ao corte apresentavam superfície lisa, compacta e enegrecida. As lesões na cavidade oral caracterizavam-se por



nódulos ou massas enegrecidas, irregulares e infiltrativas (Figura 1C). As lesões oculares foram sempre unilaterais e caracterizavam-se por globo ocular aumentado de tamanho, difusamente enegrecido, com áreas de ulceração e subversão da arquitetura tecidual (Figura 1D).

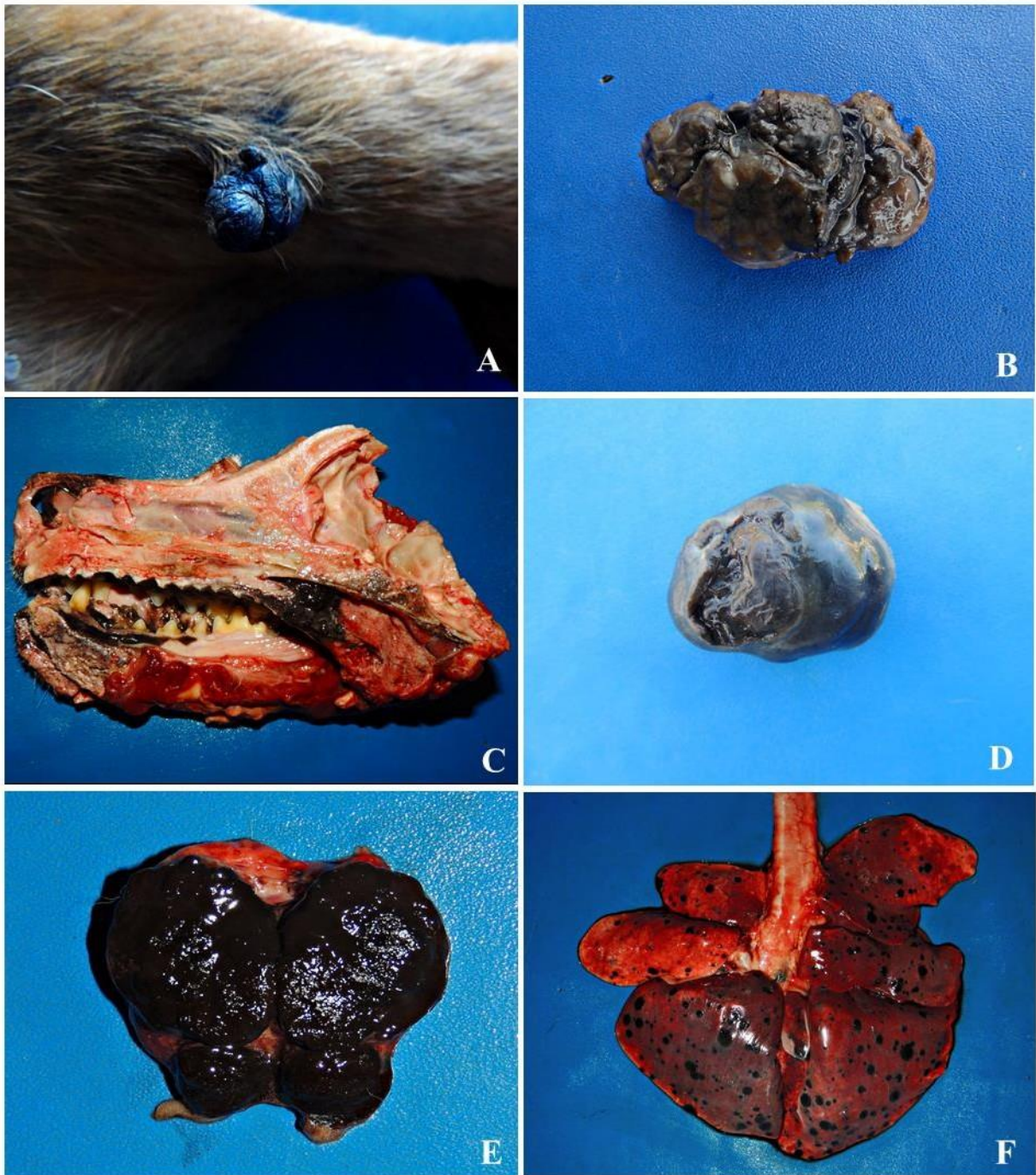
Das complicações associadas ao melanoma, foram observadas metástases para sítios distantes em 9 (18,75%) animais, sendo afetados os linfonodos regionais (8/48 [16,6%]) (Figura 1E) e pulmões (1/48 [2,08%]) (Figura 1F).

Na histopatologia, observou-se neoformação densamente celular não encapsulada, mal delimitada, expansiva e infiltrativa, composta por células neoplásicas dispostas em ilhas ou ninhos e sustentada por estroma fibrovascular (Figura 2A). As células variaram de fusiformes a ovaladas com núcleos grandes, cromatina frouxa e nucléolo único evidente, citoplasma eosinofílico, moderado a amplo, contendo variável quantidade de pigmento amarronzado (melanina) (Figura 2B). Moderada anisocitose e anisocariose. Mitoses típicas e atípicas (média de 1 a 4 por campo de maior aumento [400x]). Adicionalmente, observaram-se em alguns casos áreas multifocais de necrose intratumoral associada a hemorragia. Nas lesões cutâneas e orais frequentemente verificavam-se áreas multifocais de ulceração da epiderme e túnica mucosa, respectivamente, por vezes associada a infiltrado inflamatório neutrofílico.

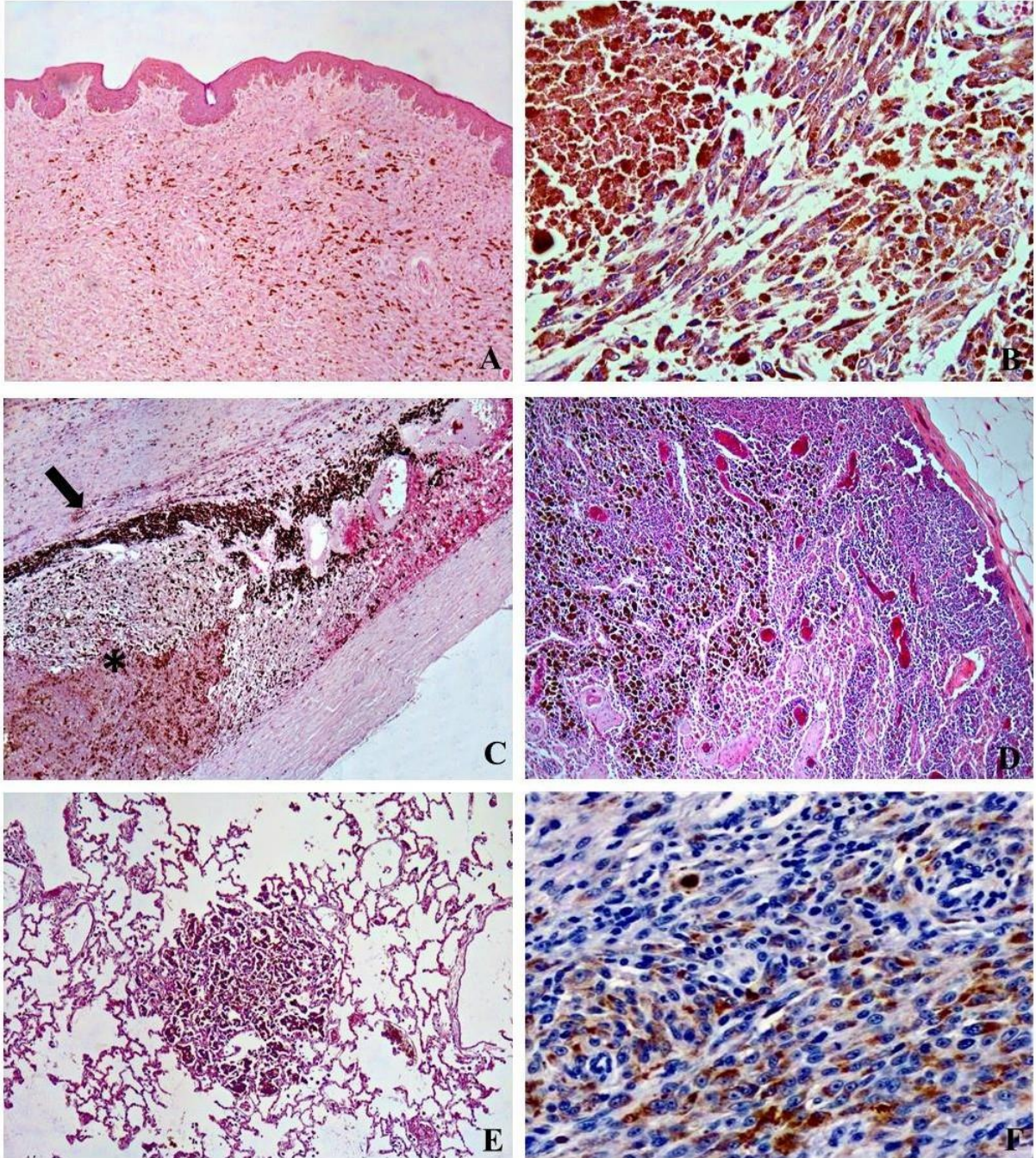
Nas lesões oculares as células neoplásicas infiltravam a úvea anterior (íris e corpo ciliar), a úvea posterior (coroide) e as camadas da retina, com parcial destruição da córnea suprajacente (Figura 2C). Não foram observadas alterações no nervo óptico adjacente.

Em alguns casos observaram-se células neoplásicas com características morfológicas e arranjos semelhantes infiltrando o parênquima nodal (Figura 2D) e espaços alveolares (Figura 2E). Pela IHQ observou-se forte imunomarcção das células neoplásicas em marrom pelo anticorpo anti-Melan A (Figura. 2F).

**Figura 1** - Melanoma em cães no Sertão, Nordeste do Brasil. A) Membro pélvico direito. Nódulo exofítico, bem delimitado, irregular e enegrecido. B) Pele. Fragmento cutâneo com superfície difusamente irregular e enegrecida. C) Cabeça, secção longitudinal. Área nodular enegrecida e friável na região do palato mole e nasofaringe. D) Globo ocular. Completa subversão da arquitetura por massa multinodular, irregular, enegrecida e ulcerada. E) Linfonodo, secção longitudinal. Superfície de corte difusamente enegrecida, lisa e compacta (metástase linfática). F) Pulmões. Nódulos multifocais, elevados e enegrecidos distribuídos aleatoriamente na superfície pleural (metástase pulmonar).



**Figura 2** - Melanoma em cães no Sertão, Nordeste do Brasil. A) Pele, derme profunda. Proliferação de células neoplásicas, dispostas em ilhas ou ninhos. HE. Obj. 10x. B) Mucosa oral. Células neoplásicas variando de fusiforme a ovaladas com pigmentação citoplasmática amarronzada (melanina). HE. Obj. 25x. C) Melanócitos neoplásicos distendendo a coroide (asterisco) e infiltrando as camadas da retina (seta). HE. Obj. 20x D) Pulmão. Células neoplásicas infiltrando os espaços alveolares (metástase pulmonar). HE. Obj. 25x. E) Linfonodo. Infiltração de células neoplásicas no parênquima nodal (metástase linfática). HE. Obj. 10x. F) Pele. Imunomarcação positiva das células neoplásicas em marrom. IHQ, Melan-A. Obj. 25x.



## DISCUSSÃO

O diagnóstico do melanoma foi estabelecido com base nos achados epidemiológicos, clínicos, anatomopatológicos e imuno-histoquímicos. Em estudos recentes, o melanoma apresentou prevalências de 2,4% [15], 3,4% [20] e 4,3% [23] dos neoplasmas cutâneos. Nesse estudo, a prevalência foi de 4,1%.

É provável que a elevada prevalência encontrada nesse estudo esteja relacionada às características da sub-região do Sertão, Nordeste do Brasil, onde o clima é predominantemente seco, com temperaturas elevadas ao longo do ano, com máximas que podem chegar a 40°C, além de exposição a altas incidências de radiação ultravioleta, que é um reconhecido fator oncogênico [1, 11].

O sexo parece não influenciar no surgimento do melanoma [28]. Entretanto, os tumores melanocíticos malignos apresentam uma prevalência maior em fêmeas [16]. Nesse estudo, embora não tenha apresentado relação estatística significativa em relação ao sexo, os machos foram mais acometidos.

Com relação à idade, a faixa etária mais comum para o aparecimento desse tipo de neoplasia em cães varia de 9 a 15 anos [18], semelhante ao encontrado nesse estudo, onde 58,3% dos animais tinha mais de 9 anos, com média de 9,8 anos, o que demonstra que o risco de desenvolvimento do melanoma em cães aumenta de acordo com a idade [4]. Para associar o risco de desenvolvimento do melanoma em relação à idade, analisamos a razão de probabilidade (*odds ratio*) em comparação aos grupos etários classificados nesse estudo, onde os animais jovens demonstraram possuir fator protetor quando comparados aos adulto ( $p < 0.0001$ ) e idoso ( $p = 0.0051$ ). Apenas um animal tinha menos de um ano, o que demonstra que essa neoplasia é bastante rara nessa faixa etária [21].

As neoplasias melanocíticas são mais comuns em algumas raças, principalmente aquelas que apresentam marcada pigmentação cutânea, como Terrier Escocês, Airedale, Boston Terrier, Cocker Spaniel, Springer Spaniel, Boxer, Golden Retriever, Setter Irlandês, Schnauzer miniatura, Doberman Pinscher, Chihuahua e Chow Chow [18], o que é considerado um fator de risco para o melanoma em cães [25]. Não foi possível resgatar a característica pigmentar de todos os cães, uma vez que esse dado não foi coletado no atendimento clínico do animal, porém alguns achados fotográficos demonstraram um acometimento maior de animais com pele pigmentada, contudo as raças mais acometidas no nosso levantamento foram pinscher e poodle.

Cães SRD foram mais acometidos. Isso pode ter sido em razão da população canina local. Geralmente, a diferença entre os perfis das raças pode simplesmente refletir mudanças na popularidade de uma raça em um determinado momento ou refletir a população local [29]. Além disso, por se tratar de um hospital veterinário público, de assistência à população de baixo poder socioeconômico, pode ter havido influência na seleção de animais sem procedência racial definida [16].

Nesse estudo (71,7%) dos cães apresentou melanoma com sítio primário na pele. Isso demonstra predisposição ao surgimento do melanoma em regiões mais expostas a radiação ultravioleta, com risco de desenvolver o neoplasma quando há exposição solar intensa de forma crônica ou ocasional [1] ou queimaduras solares [25].

Em relação ao melanoma de cavidade oral, estudos demonstraram que na espécie canina esse neoplasma é o mais comum nesse sítio anatômico [22, 34]. 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 [13], e tende a se localizar mais na gengiva e palato [6, 19, 35], diferente do que foi estabelecido por esse estudo, onde a maioria dos casos de melanoma acometeu a pele.

Neste trabalho foram descritos três casos de melanoma ocular, semelhante ao encontrado em outros estudos [18]. Os neoplasmas de origem melanocíticas são os mais comuns do globo ocular de cães [9] e todos estavam localizados na úvea, região citada na literatura com maior probabilidade de ocorrência [32].

Melanomas fatais em cães geralmente se originam na cavidade oral e nos locais acrais (almofadas das patas e aparelho das unhas) [33]. Nesse estudo, os animais acometidos por metástases tiveram uma maior prevalência quando o neoplasma estava localizado na cavidade oral.

Quanto aos aspectos clínicos, semelhante ao observado nesse estudo, o aspecto nodular da lesão com ulceração local do epitélio estava predominantemente presente nos casos de melanoma, além de necrose multifocal [28]. Geralmente o animal apresenta massa nodular cutânea localizada, ulcerada e de superfície irregular com coloração enegrecida e consistência macia [27].

Em relação ao seu aspecto histopatológico, o melanoma pode se assemelhar a carcinomas, sarcomas, linfomas e tumores osteogênicos, por isso, para um método diagnóstico definitivo é necessário a realização de exame histopatológico [18].

Os achados histopatológicos apresentam-se macroscopicamente com lesões características desse neoplasma: nodulares, de aspecto ulcerado e com ocorrência de necrose, e com coloração enegrecida [18, 19, 20]. Microscopicamente as células neoplásicas geralmente se apresentam com citoplasma repleto de melanina, com pleomorfismo moderado e baixo índice mitótico e células com aspecto morfológico de redondo a poligonal, núcleo com localização paracentral, arredondado a oval, cromatina grosseira e nucléolo evidente, por vezes múltiplos nucléolos e de formato irregular, como visualizado nesse estudo [18, 26].

Nos casos de melanoma Amelanótico, o diagnóstico de melanoma deve ser feito pela avaliação histopatológica e confirmado com o auxílio da imuno-histoquímica [7, 24, 27]. O melanoma é positivo para vimentina, para a proteína S-100 e melan-A. Destes marcadores, a vimentina é o mais consistente, pois é observado em praticamente todos os casos, no entanto, é o marcador menos útil em termos de diagnóstico, pois os sarcomas também se mostram positivos (Rosai 2004), com isso optou-se pela imunomarcção pelo anticorpo melan-A.

## CONCLUSÃO

O melanoma ocorre com relativa frequência em cães domésticos na sub-região do Sertão, Nordeste do Brasil. Acomete principalmente cães adultos e idosos, de ambos os sexos, em sua maioria sem raça definida. As lesões localizavam-se principalmente na pele, seguido por cavidade oral e a úvea. Lesões cutâneas e em cavidade oral caracterizavam-se por padrão ulcerativo ou nodular, sendo observada maior mortalidade associada a apresentação oral. Diferente do que foi descrito na literatura até o presente, esse estudo trouxe dados discordantes quando à localização e o tipo de melanoma, uma vez que a pele foi mais acometida. Diante disso, acredita-se que as condições climáticas da sub-região do Sertão, associadas à características individuais dos cães, estejam implicadas no desenvolvimento dessas neoplasias.

É possível que novos estudos epidemiológicos tragam dados quanto a origem desse tumor, fornecendo um panorama atual da casuística do melanoma em cães, uma vez que em locais de maior incidência de radiação ultravioleta, nota-se uma prevalência maior em melanomas cutâneos do que de cavidade oral.

## REFERÊNCIAS

- 1 **Armstrong, B. K., & Kricger, A. 2001.** The epidemiology of UV induced skin cancer. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 63(1), 8–18. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1011-1344\(01\)00198-1](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1011-1344(01)00198-1)
- 2 **Baptista AC et al. 2003.** Proptose ocular como manifestação clínica de tumores malignos extra-orbitários: Estudo pela tomografia computadorizada. *Radiologia Brasileira*, 36: 81-88.
- 3 **Bastian B. C. 2014.** The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annual review of pathology*, 9, 239–271. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012513-104658>.
- 4 **Bedoya, S. A. 2019.** Estudo retrospectivo de neoplasias melanocíticas cutâneas espontâneas em cães: caracterização histopatológica, morfométrica e sequenciamento de TP53. 82 f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) - Universidade Federal de Viçosa, Viçosa. 2019.
- 5 **Bistner S. I. 2007.** Olho e órbita. Manual de cirurgia de pequenos animais. Barueri: SP, cap. 171, p.2430-2432.
- 6 **Camargo L.P. Conceição L.G. & Costa P.R.S. 2008.** Neoplasias melanocíticas cutâneas em cães: estudo retrospectivo de 68 casos (1996-2004). *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.*, 45, 138-152.
- 7 **Chénier S. & Doré M. 1999.** Oral Malignant Melanoma with Osteoid Formation in a Dog. *Vet. Pathol.* 36:74–76. doi: 10.1354/vp.36-1-74.
- 8 **Dobson J. M. 2013.** Breed-predispositions to cancer in pedigree dogs. *ISRN veterinary science*, 2013, 941275. <https://doi.org/10.1155/2013/941275>.

- 9 **Dubielzig R. R. 2002.** Tumors of the eye. In: MEUTEN, D. J. Tumors of domestic animals. 4. ed. Iowa: Iowa State. cap. 15, p. 739-754.
- 10 **Ettinger, S. & Feldman, E. 2004.** Tratado de medicina interna veterinária: doenças do cão e do gato. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.
- 11 **Farias Neto, J. R. 2020.** Caracterização e tendências climáticas da cidade de Patos (Paraíba) e consequências para a energia fotovoltaica. Universidade Federal da Paraíba - João Pessoa.
- 12 **Freitas S. H., Dória R. G. S., Pire, M. A. M., Mendonça, F. S., Camargo L. M. & Evêncio Neto J. 2007.** Melanoma oral maligno em cadela relato de caso. *Veterinária em Foco*, 5, 16-21.
- 13 **Goldschmidt M. H. & Goldschmidt K.H. 2017.** Epithelial and Melanocytic Tumors of the Skin. In Meuten, D. J., Tumors in Domestic Animals. 5ª ed. Iowa: John Wiley & Sons.
- 14 **Goldschmidt M.H. & Hendrick M.J. 2002.** Tumors of the skin and soft tissues. In: MEUTEN, D.J. Tumors in domestic animals. 4.ed. Ames: Iowa State. Cap.2, p.44-117.
- 15 **Kok M.K., Chambers J.K., Tsuboi M., Nishimura R., Tsujimoto H., Uchida K. & Nakayama H. 2019.** Retrospective study of canine cutaneous tumors in Japan, 2008-2017. *J Vet Med Sci*. Aug 24;81(8):1133-1143. doi: 10.1292/jvms.19-0248.
- 16 **Leite-Filho R.V. Panziera W. & Bandinelli M.B. 2020.** Epidemiological, pathological and immunohistochemical aspects of 125 cases of feline lymphoma in Southern Brazil. *Vet Comp Oncol*. (2):224-230. doi: 10.1111/vco.12535.
- 17 **Lima S. R. 2018.** Cutaneous neoplasms in dogs: 656 cases (2007-2014) from Cuiabá, MT. *Pesquisa Veterinaria Brasileira*, v. 38, n. 7, p. 1405–1411.



- 18 **Lindoso J. V. S., Rufino A. K. B., Silva Luz P. M., Silva T. S., Sousa Júnior F. L., Sousa F. B., Sales K. K. S. 2017.** Melanoma metastático em cão: Relato de caso. *Pubvet* v.11, n.4, p.346-350
  
- 19 **Linós E., Swetter S. M, Cockburn M. G, Colditz G. A & Clarke C. A. 2009.** Aumento da carga de melanoma nos Estados Unidos. *The Journal of investigative dermatology* , 129 (7), 1666-1674. <https://doi.org/10.1038/jid.2008.423>.
  
- 20 **Manzan R. M. 2005.** Considerações sobre Melanoma Maligno em cães: uma abordagem histológica. *Boletim de Medicina Veterinária*, v. 1, p. 41–47.
  
- 21 **Martins T B., Barros C S. L. 2014.** Fifty years in the blink of an eye: a retrospective study of ocular and periocular lesions in domestic animals. *Pesquisa Veterinária Brasileira* [online]. v. 34, n. 12.
  
- 22 **Meirelles A. E. W. B., Oliveira E. C., Rodrigues B. A., Costa G. R., Sonne L. & Tesser E. S. 2010.** Prevalencia De Neoplasmas Cutaneos Porto Alegre. 30(11), 968–973.
  
- 23 **Modiano J.F., Ritt M.G., Wojcieszyn J. 1999.** The molecular basis of canine melanoma: pathogenesis and trends in diagnosis and therapy. *Journal of Veterinary internal Medicine*, v.13, n.3, p.163–174.
  
- 24 **Nakhleh R.E. 1990.** Morphologic diversity in malignant melanomas. *Am. J. Clin. Pathol.* 93:731–740.
  
- 25 **Nishiya,A. T., Massoco C. O., Felizzola C. R., Perlmann E., Batschinski K., Tedardi M. V., Garcia J. S., Mendonça P. P., Teixeira T. F., & Zaidan Dagli M. L. 2016.** Comparative Aspects of Canine Melanoma. *Veterinary sciences*, 3(1), 7. <https://doi.org/10.3390/vetsci3010007>.
  
- 26 **Oliveria S.A., Saraiya M., Geller A.C., Heneghan M.K. & Jorgensen C. 2006.** Sun exposure and risk of melanoma. *Arch. Dis. Childhood* 91(2):131-138. <<http://dx.doi.org/10.1136/adc.2005.086918>> <PMid:16326797>

- 27 **Ramos-Vara J.A., Beissenherz M.E., Miller M.A., Johnson G.C., Pace L.W., Fard A. & Kottler S.J. 2000.** Retrospective Study of 338 Canine Oral Melanomas with Clinical, Histologic, and Immunohistochemical Review of 129 Cases. *Veterinary Pathology*, v.37, n.6, p.597-608.
- 28 **Rodrigues A. C. Castro, M. R. Viscone E. A. Oliveira L. A. Medeiros A. A. 2017.** Melanoma em cão com múltiplas metástases – RELATO DE CASO. *Enciclopédia Biosfera*. 14. 904-910. 10.18677/EnciBio\_2017A72.
- 29 **Rolim V. M. (2012).** Melanoma amelanótico em cães: estudo retrospectivo de 35 casos (2004-2010) e caracterização imuno-histoquímica. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. v. 32, n. 4.
- 30 **Santos I. R., Lima A. C. M. P., Ferreira H. H., Rezende B. R., Silva A. R. & Santos A. S. 2020.** Canine cutaneous neoplasms in the metropolitan region of Goiânia, Goiás state, Brazil. *Pesquisa Veterinaria Brasileira*, 40(8), 614–620. <https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-6531>.
- 31 **Schultheiss PC. 2006.** Histologic features and clinical outcomes of melanomas of lip, haired skin, and nail bed locations of dogs. *J. Vet Diagn Invest*, 18:422-425.
- 32 **Scott D. W., Miller W. H. & Griffin C. E. 2001.** Mullerand Kirk's small animal dermatology. 6.ed. Philadelphia: *WB. Saunders*. 1528 p.
- 33 **Silva A. P. T. Sawada M. L., Pinheiro A. O., Torres M. L. M. & Balieiro P. C. de O. 2013.** Melanoma ocular em cães: relato de dois casos. *Revista De Educação Continuada Em Medicina Veterinária E Zootecnia Do CRMV-SP*, 11(1), 24-31.
- 34 **Simpson R.M., Bastian B.C., Michael H.T., Webster J.D., Prasad M.L., Conway C.M., Prieto V.M., Gary J.M., Goldschmidt M.H., Esplin D.G., Smedley R.C., Piris A., Meuten D.J., Kiupel M., Lee C.C., Ward J.M., Dwyer J.E., Davis B.J., Anve, M.R., Molinolo A.A,... & Hewitt S.M 2014.** Melanoma esporádico de ocorrência natural em

cães como modelo pré-clínico para melanoma humano. *Pigment cell & melanoma research* , 27 (1), 37-47. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12185>.

- 35 **Smith, S. H.; Goldschmidt, M. H.; Mcmanus, P. M. 2002.** A comparative review of melanocytic neoplasms. *Veterinary Pathology*, Washington. v. 39, p. 651 – 678.
- 36 **Teixeira T. F., Silva T. C. d., Cogliati B., Nagamine M. K. & Dagle M. L. Z. 2010.** Retrospective study of melanocytic neoplasms in dogs and cats. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, 3, 100-104.
- 37 **van der Weyden L., Brenn T., Patton E.E., Wood G.A. & Adams D.J. 2020.** Melanoma de ocorrência espontânea em animais e sua relevância para o melanoma humano. *J. Pathol.*, 252: 4-21 e5505. <https://doi.org/10.1002/path.5505>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com esse estudo, podemos concluir que os animais de companhia são ótimos modelos de estudo para o entendimento de fatores de risco em populações humanas, uma vez que esses animais estão cada vez mais inseridos no convívio com o homem.

Animais de companhia desempenham um papel importante no entendimento da casuística das neoplasias, por serem animais de grande porte, com sistema imune competente e desenvolverem essas neoplasias de forma natural, em tempo menor, comparado ao homem e com similaridades genéticas, epidemiológicas, histo e anatomopatológica e responderem bem a terapias com drogas usadas no homem.

Esse estudo abre um leque de opções no direcionamento de estudos que utilizam animais de companhia como modelos experimentais, além de auxiliar médicos e médicos veterinários que atuam, seja em clínica ou com diagnóstico anatomopatológico, para, a partir do conhecimento da casuística da região, possam difundir orientações quanto às medidas de diagnóstico, tratamento, controle e profilaxia dessas neoplasias.