

**ASPECTOS PATOLÓGICOS, CLÍNICOS, CIRÚRGICOS E TERAPÊUTICOS
DO MELANOMA ORAL EM CÃO - RELATO DE CASO
PATHOLOGICAL, CLINICAL, SURGICAL AND THERAPEUTIC ASPECTS
OF ORAL MELANOMA IN DOG - CASE REPORT**

Hellen Magela BARRETO¹, Daniel de Castro TRINDADE², Rafael de Aquino MAZZEO³, Juliana Mendonça de OLIVEIRA³, Anna Carolina Fontoura CUSTODIO¹, Marcus André Ferreira SÁ^{1*}

*E-mail: marcus.ferreira85@hotmail.com

RESUMO

Cadela da raça Lhasa Apso, castrada, 13 anos foi diagnosticada com Melanoma Melanocítico. Procedeu-se a hemimaxilectomia esquerda. O animal foi submetido à sessões de radioterapia (8Gy em 3 frações, nos dias 0- 7- 21) e quimioterapia (Carboplatina, IV, 250mg/m² em associação ao Piroxicam, 0,3mg/kg, VO, uma vez ao dia). Entretanto, em virtude do estado clínico do paciente, rápida evolução do quadro e o desconforto em que o animal se encontrava, a proprietária optou pela eutanásia, totalizando aproximadamente 22 meses de sobrevida, superior a média descrita na literatura.

Palavras-chave: Oncologia canina. Hemimaxilectomia esquerda. Lhasa Apso.

ABSTRACT

Lhasa Apso bitch, 13 year old, sterilized, was diagnosed with Melanocytic Melanoma. Left hemimaxilectomy was performed. The animal was submitted to radiotherapy sessions (8Gy in 3 steps on days 0-7-21) and chemotherapy (Carboplatin, IV, 250 mg/m² in combination with Piroxicam, 0.3 mg/kg, orally, once). However, due to the patient's clinical status, fast progression of the condition and the discomfort in which the animal was, the owner opted for euthanasia, totaling approximately 22 months of survival, higher than the average described in the literature.

Keywords: Canine Oncology. Left hemimaxilectomy. Lhasa Apso.

INTRODUÇÃO

O melanoma pode ser conceituado como uma desordem neoplásica proveniente da transformação maligna do melanócito normal, responsável pela produção de melanina. Os melanomas representam 7% de todas as neoplasias malignas que acometem os cães, atingindo principalmente cavidade oral, região sublingual e junções mucocutâneas. Apresenta-se como um dos tipos de câncer com pior prognóstico e alta incidência de metástase. Cerca de apenas 5% dos animais portadores sobrevivem

¹ Centro Universitário de Barra Mansa (UBM). End.: Rua Vereador Pinho de Carvalho, 267 – Centro, Barra Mansa, Rio de Janeiro - Brasil. CEP: 27330-550;

² Médico Veterinário do Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ) – Campus Nilo Peçanha. End.: Rua José Breves, nº 550 – Pinheiral, Rio de Janeiro - Brasil. CEP: 27197-000;

³ Médico Veterinário autônomo.

por um período de cinco anos (SMITH et al., 2002). A cavidade oral corresponde ao quarto local mais acometido por neoplasias em pequenos animais. Os melanomas representam, em média, 30% a 40% dos tumores malignos orais (FONSECA et al., 2014).

Os melanomas são classificados quanto ao seu aspecto morfológico em três subtipos histológicos: epitelióide, fusiforme e misto. Quanto ao seu fenótipo referente à síntese de melanina pode ser classificado em melanóticos e amelanóticos (OMS, 1998).

Vários fatores etiológicos estão envolvidos nos melanomas malignos em cães, como: consanguinidade, trauma, exposição química, hormônios e susceptibilidade genética (SMITH et al., 2002). No entanto, não há consenso quanto à etiologia dos melanomas malignos caninos. Em humanos, os principais fatores de risco incluem histórico familiar, características da pigmentação da mucosa e exposição ao sol, particularmente aos raios UVB (HAASS et al., 2010). Entretanto, a incidência de luz solar provavelmente não está envolvida no desenvolvimento de melanomas de mucosa, como os da cavidade oral em cães. Outros fatores, como a presença de células pigmentadas ou mesmo a microbiota bucal e a inflamação podem estar associados à etiologia desses tumores (DZUTSEV et al., 2015).

Os melanomas podem apresentar grande quantidade de melanina (serem altamente pigmentados), sendo denominados de melanocíticos, ou ter falta de pigmento, onde são chamados de amelanocíticos (GOLDSCHMIDT; HENDRICK, 2002). Ainda que o grau de pigmentação não indique o potencial de malignidade dos tumores, pesquisas sugerem que melanomas amelanocíticos são mais agressivos do que os melanocíticos, pois possuem uma proliferação celular mais elevada, promovendo uma sobrevida mais curta para cães (TEIXEIRA et al., 2014).

A transformação de melanócitos normais em neoplásicos é um processo complexo, cujo início se dá durante a mutação gênica, que gera a perda da homeostase entre o queratinócito-melanócito, seguida pela transformação celular e metástase (SMITH et al., 2002). De acordo com Teixeira (2011), uma vez que os melanócitos adquirem autonomia e conseguem escapar do controle dos queratinócitos, passam a se multiplicar de forma difusa, descontrolada e equivocada levando a formação de tumores sólidos que podem assumir duas formas: benigno e maligno. Entretanto, o melanoma localizado na cavidade oral é uma neoplasia altamente maligna, não sendo incomum

que suas células tumorais migrem para outras partes do corpo, ocasionando metástases em locais atípicos, tais como o cérebro, baço e coração (LIPTAK; WITHROW, 2013).

O melanoma representa um tumor localmente agressivo que irá produzir metástases para locais regionais e distantes, via linfáticos para os linfonodos regionais, ou via hematogêna, para os pulmões agravando o quadro clínico do paciente (ETTINGER; FELDMAN, 1997).

RELATO DE CASO

O presente relato de caso foi desenvolvido de acordo com o consentimento da tutora do animal através de assinatura de termo, bem como autorização expressa para divulgação de suas fotografias.

Uma cadela da raça Lhasa Apso, castrada, 13 anos de idade com histórico de cardiomegalia foi atendida no Hospital Veterinário San Rafael, na cidade de Juiz de Fora, Minas Gerais. A tutora, médica veterinária, relatou que durante o procedimento diário de limpeza odontológica, pode observar a presença de nódulo circunscrito na gengiva, de coloração avermelhada (figura 1).



Figura 1. Fotografia do nódulo circunscrito de coloração avermelhada (seta vermelha) localizado na gengiva. **Fonte:** Arquivo pessoal da proprietária.

A tutora, ao observar o nódulo, deu início ao tratamento com anti-inflamatório e antibiótico, julgando tratar-se de uma inflamação (gingivite). Após duas semanas de tratamento, sem sucesso, optou-se por encaminhar o animal a uma clínica especializada em odontologia (Odontologia Veterinária Móvel).

Em janeiro do ano de 2014 foi realizada a tartarectomia no cão, juntamente com a excisão superficial do nódulo, que devidamente acondicionado, foi encaminhado para exame histopatológico. Foi possível identificar a presença de epitélio de revestimento infiltrado por células melanocíticas atípicas com formação de ninhos intraepiteliais e infiltração da lâmina própria de tecido conjuntivo. Identificou-se que o citoplasma das células neoplásicas estava repleto de granulações acastanhadas compatíveis com melanina, caracterizando a neoplasia Melanoma Melanocítico (figura 2).

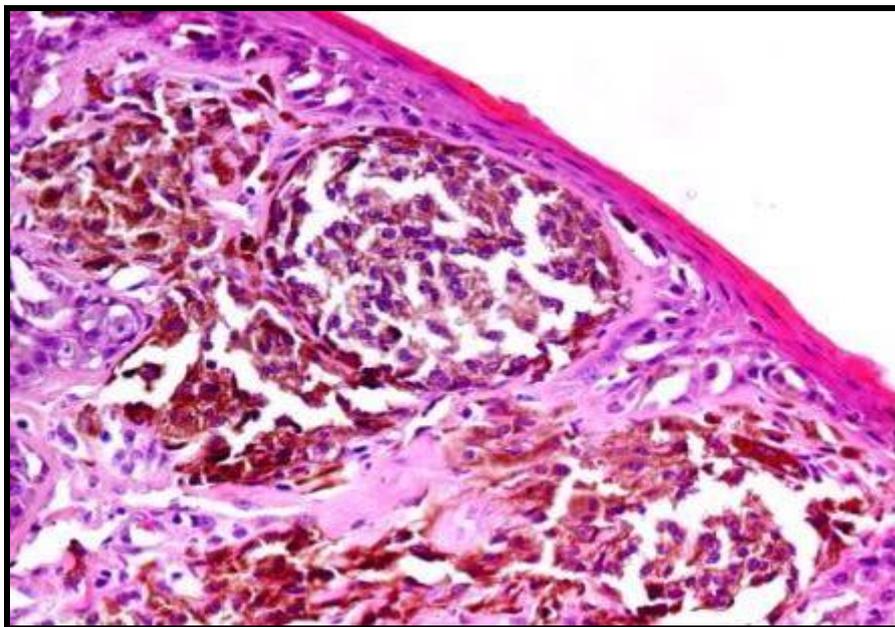


Figura 2. Fotomicrografia da lâmina histológica com presença de epitélio de revestimento infiltrado por células melanocíticas atípicas. Coloração: hematoxilina e eosina. Aumento de 400x. **Fonte:** Arquivo gentilmente cedido pelo Médico Veterinário Bruno Martini.

Um mês após excisão do nódulo, houve recidiva do mesmo, com progressão rápida e agressiva. O animal foi encaminhado para o serviço especializado em oncologia de uma clínica veterinária localizada em Campo Grande, Rio de Janeiro, onde foi realizada a cirurgia de hemimaxilectomia esquerda, em março de 2014. Durante o transoperatório, constatou-se que o tumor acometia região além do inicialmente previsto (devido a falta de recentes exames de imagem) e que havia comprometimento ósseo e dos seios nasais. Portanto, a margem de segurança não foi considerada adequada. O

linfonodo submandibular esquerdo também foi extirpado e enviado para avaliação histopatológica, sendo considerado livre de células tumorais.

O tumor do presente relato de caso foi classificado no grupo IIB seguindo as diretrizes do Instituto Nacional de Câncer (BRASIL, 2004) e do American Cancer Society (2016). O estadiamento tumoral deste melanoma foi baseado no sistema TNM, tratando-se de T3b (melanoma entre 2,01 e 4,0 mm de espessura com ulceração), N0 (ausência de metástase em linfonodos regionais, comprovada através de exame histopatológico) e M0 (ausência de metástase à distância).

O protocolo anestésico utilizado foi composto por medicação pré-anestésica Acepromazina (0,03mg/kg) + Sulfato de Morfina (0,25mg/kg), por via intramuscular (IM); indução da anestesia geral realizada com Propofol (4mg/kg), via intravenosa (IV); manutenção da anestesia geral com Isoflurano; analgesia através de bloqueio infraorbitário com Cloridrato de Bupivacaína (0,05ml/kg) + administração intravenosa (IV) de Cloridrato de Cetamina (1mg/kg) + Citrato de Fentanil (5mcg/kg/min).

A hemimaxilectomia constitui-se na remoção da mucosa oral, dentes e de porções dos ossos incisivo, maxilar, palatino e arco zigomático. Para realização de tal procedimento, foi efetuada incisão na mucosa rostralmente à junção labiogengival até os incisivos médios, prosseguindo-se lateral e caudalmente ao nível do último dente molar. Medialmente, iniciou-se a incisão entre os incisivos centrais, estendendo-se ao longo da linha média do palato duro. Então, as duas incisões foram reunidas logo caudalmente ao último dente molar na junção dos palatos duro e mole. O mucoperiósteo do palato duro foi elevado sub periostealmente a aproximadamente 1 centímetro a partir da incisão da mucosa. Foi então realizada a ostectomia ao longo das linhas de incisão com uma serra oscilatória. Os ramos terminais da artéria maxilar foram identificados e ligados (vasos sanguíneos infra-orbital, esfénopalatino e palatino menor). Após a ostectomia, alavancou-se frouxamente o tecido, resseccionando-o. Os ligamentos de tecido mole também foram excisionados.

O defeito oronasal (Fig. 3) foi corrigido com um flape labial e um flape de mucosa-submucosa bucal. Criou-se o flape de base na incisão da maxilectomia, realizando incisão da mucosa labial aproximadamente 2 a 3 milímetros a partir da junção mucocutânea da margem labial, divulsionando-se a mucosa e a submucosa em direção à incisão da maxilectomia, onde o flape foi fixado (com sutura interrompida simples) com fio Poliglactina 910 (Vicryl[®]) 2-0.



Figura 3. Fotografia do defeito oronasal formado durante a hemimaxilectomia. **Fonte:** Arquivo gentilmente cedido pelo Médico Veterinário Rafael Mazzeo.

A sutura da pele foi realizada com fio Nylon 2-0. Suturas de arrimo foram realizadas na margem labial para proporcionar tensão uniforme durante a dissecção. O momento pós cirúrgico imediato pode ser observado nas figuras 4a, b e c.

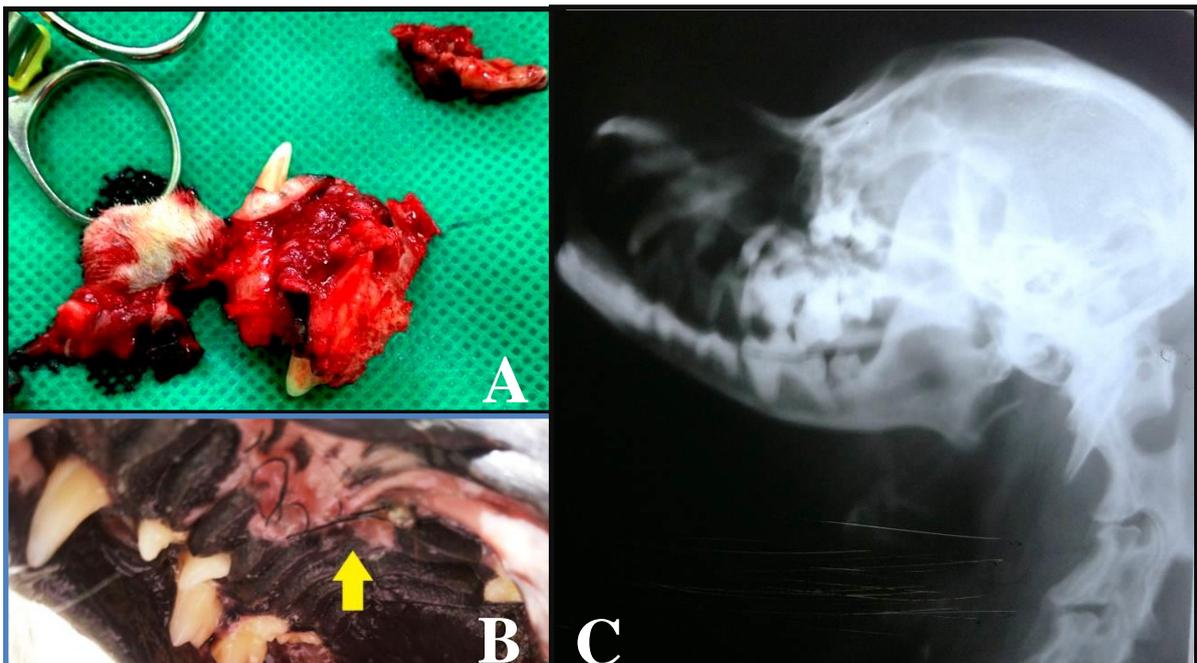


Figura 4. Pós cirúrgico imediato. a) fotografia da porção removida do maxilar juntamente com o nódulo; b) fotografia demonstrando o aspecto final do palato duro; c) radiografia do crânio do animal. **Fonte:** Arquivo gentilmente cedido pelo Médico Veterinário Rafael Mazzeo.

A alimentação do animal foi realizada através de sonda esofágica durante o período pós-operatório. A sonda foi removida após 10 dias de sua colocação e o animal voltou a alimentar-se sozinho.

O animal foi submetido em abril de 2014 à sessões de radioterapia e quimioterapia. A radioterapia foi realizada pela clínica OncoPet Veterinária, localizada na cidade Rio de Janeiro, utilizando a forma convencional (2D), superficial e ortovoltagem (raios-x de baixa e média energia), dose de 8Gy (Gray) em 3 frações, nos dias 0- 7- 21, 3 centímetros ao redor da margem de segurança da cicatriz cirúrgica. O efeito colateral da radioterapia observado foi a queda de pelos na região de incidência da radiação.

Devido ao comprometimento ósseo, a eletroquimioterapia não foi considerada como opção. Porém, como a margem de segurança durante a excisão cirúrgica não foi adequada, optou-se pela radioterapia para que a margem fosse ampliada e possíveis recidivas fossem evitadas.

A quimioterapia foi indicada para prevenção e tratamento de possíveis metástases. O quimioterápico utilizado foi a Carboplatina, via intravenosa (IV), 250mg/m² (com variação de 230 – 270mg/m²), em associação ao Piroxicam, 0,3mg/kg, via oral (VO), uma vez ao dia. Foram realizadas 19 sessões de quimioterapia com intervalos iniciais de 21 dias e, posteriormente, 28 dias. Antes de cada sessão eram realizados exames radiográficos do tórax, e ultrassonografia abdominal, para pesquisa de metástases, além de exames laboratoriais como hemograma completo e perfil bioquímico, para acompanhar possíveis alterações. Os efeitos colaterais da quimioterapia observados foram anorexia, êmese e diarreia. A proprietária utilizava o medicamento Citrato de Maropitant (Cerenia[®], Zoetis, São Paulo, Brasil) para controle de vômitos e probióticos para controle de diarreia.

Entre a 6^a e a 7^a sessão de quimioterapia, o cão apresentou quadro de intensos tremores musculares. A proprietária encaminhou o animal para o Hospital Veterinário San Rafael, onde, através de exames laboratoriais, constatou-se leucopenia

(900 cel/mm³) e trombocitopenia (24000 mil/mm³). Foi administrado o medicamento Filgrastim rHu G-CSF (Filgrastine[®], Blau Farmacêutica, Cotia, Brasil) visando contornar a leucopenia.

A última sessão de quimioterapia foi realizada no mês de julho do ano de 2015, quando a proprietária observou a presença de secreção nasal muco-purulenta no cão. Através de exames radiográficos e avaliação clínica, diagnosticou-se um quadro de pneumonia. Para o tratamento contra a pneumonia foram utilizados antibióticos do grupo das penicilinas, assim como nebulizações para lubrificação do trato respiratório. Porém, o paciente mostrou-se refratário a todas as terapias instituídas.

Em setembro de 2015, em virtude do estado clínico do paciente, rápida evolução do quadro de pneumonia e o desconforto em que o animal se encontrava, a proprietária optou pela eutanásia.

DISCUSSÃO

O caso relatado, melanoma melanocítico maligno, encontrava-se no local citado na literatura como o de maior probabilidade de ocorrência (FONSECA et al., 2014).

Diferentemente do observado por Modiano et al. (1999), que afirmam ser as raças mais predispostas ao melanoma os Schnauzers padrão e miniatura, Pinschers, Doberman, Scottish Terriers, Irlandês, Gordon Setters e Golden Retrievers, o caso relatado neste trabalho acometeu uma cadela da raça Lhasa Apso, também discordando de Ramos-Vara et al. (2000), que sugerem a predileção deste tumor por machos.

A faixa etária apresentada pelo animal do presente relato quando da ocorrência da enfermidade foi próxima a incidência relatada por Ramos-Vara et al (2000), acima de 11,4 anos. Além disso, a sobrevida apresentada pelo animal do presente relato foi de aproximadamente 22 meses, maior que a descrita por MacEwen et al. (2001), que relataram tempo médio de sobrevivência de aproximadamente 17-18, 5-6 e 3 meses com a doença de estágio I, II e III, respectivamente, em cães com melanoma oral submetidos à cirurgia.

O tempo de sobrevida acima da média observada na literatura pode estar relacionado com o tratamento empregado no presente relato de caso, que consistiu de quimioterapia associada ao tratamento cirúrgico. Cancedda et al. (2014) relataram que os animais que receberam quimioterápicos de forma adjuvante a cirurgia, obtiveram um

tempo médio de progressão da doença significativamente maior do que os animais que receberam apenas radiação. Entretanto, contrariamente, Brockley et al. (2013) comprovaram através de um estudo retrospectivo que a adição de quimioterapia à cirurgia não conferiu um maior tempo de sobrevida para cães com melanoma maligno, em nenhuma localização.

De acordo com Lara (2012), os regimes de quimioterapia tradicionais, como o utilizado no presente relato de caso, apresentam elevada toxicidade e requerem um período de repouso mais longo para a recuperação dos tecidos normais, ao contrário do método metronômico, onde fármacos citotóxicos são administrados de forma contínua, por um longo período e com dose muito mais baixa do que a utilizada frequentemente.

O mesmo protocolo radioterápico (três frações de 8Gy, realizadas nos dias 0-7-21) foi empregado por Bateman et al. (1994), obtendo 53% de remissão completa e 30% de remissão parcial. Os autores afirmaram que este é um protocolo que se mostrou viável em casos que apresentam localização dificultosa, como no presente relato de caso.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar do prognóstico reservado, foi possível observar que através do tratamento e manejo clínico adequados, o animal apresentou sobrevida maior do que a descrita em literatura. Não houve recidiva ou metástases à distância. Entretanto, estudos devem ser realizados a fim de melhor compreender o comportamento de melanomas e novos relatos devem ser descritos, possibilitando o conhecimento da evolução desta enfermidade em cada caso.

REFERÊNCIAS

American Cancer Society. **Melanoma Skin Cancer Stages**. 2016. Disponível em: <www.cancer.org/cancer/skincancer-melanoma/detailedguide/melanoma-skin-cancer-stages> Acesso em: 20 de dezembro de 2016.

BATEMAN, K. E.; CATTON, P. A.; PENNOCK, P. W.; KRUTH, S. A. 0–7–21 radiation therapy for the treatment of canine oral melanoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 8, n. 4, p. 267-272, 1994.

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **TNM: classificação de tumores malignos**. 6. Ed. – Rio de Janeiro: INCA, p.254, 2004

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

CANCEDDA, S.; ROHRER BLEY, C.; ARESU, L.; DACASTO, M.; LEONE, V.F.; PIZZONI, S.; GRACIS, M.; MARCONATO, L.. Efficacy and side effects of radiation therapy in comparison with radiation therapy and temozolomide in the treatment of measurable canine malignant melanoma. **Veterinary and comparative oncology**, v. 14, n. 4, 2016.

DZUTSEV, A.; GOLDSZMID, R. S.; VIAUD, S.; ZITVOGEL, L.; TRINCHIERI, G. The role of the microbiota in inflammation, carcinogenesis, and cancer therapy. **European journal of immunology**, v. 45, n. 1, p. 17-31, 2015.

ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina interna veterinária**. 4ed. São Paulo: Manole. v. 1997. p. 720-721

FONSECA, A. K. D. S.; MUZZI, L. A. L.; RIOS, P. B. D. S.; KAWAMOTO, F. Y. K.; SAMPAIO, G. R. Hemimaxilectomia caudal em cão com melanoma amelanocítico – relato de caso. In: **XXIII Congresso de pós graduação da UFLA**. 2014.

GOLDSCHMIDT, M. H.; HENDRICK, M. J. Tumors of the skin and soft tissues. **Tumors in Domestic Animals, Fourth Edition**, p. 45-117, 2008.

HAASS, N. K.; RIPPERGER, D.; WLADYKOWSKI, E.; DAWSON, P.; GIMOTTY, P. A.; BLOME, C.; FISCHER, F.; SCHMAGEI, P.; MOLL BRANDNER, J. M. Melanoma progression exhibits a significant impact on connexin expression patterns in the epidermal tumor microenvironment. **Histochemistry and cell biology**, v. 133, n. 1, p. 113, 2010.

LARA, A. **La terapia metronómica en oncología veterinaria.** XI Congreso de Especialidades Veterinarias, 2012.

LIPTAK, J.M.; WITHROW, S.J. **Cancer of gastrointestinal tract. In Small Animal Clinical Oncology**, 5th ed.; Eds.; Elsevier Saunders: St. Louis, MO, USA, 2013; pp. 381–395.

MACEWEEN, E. G. **Tumors miscellaneos. In: WITHROW, S. J.; MACEWEEN, E. G. Small animal clinical oncology.** 3. Ed. Philadelphia: Saunders, 2001. Cap. 29, p. 639-646.

SILVEIRA, L. M. G.; BRUNNER, C. H. M.; CUNHA, F. M.; FUTEMA, F.; CALDERARO, F. F.; KOZLOWSKI, D. Utilização de eletroquimioterapia em neoplasias de origem epitelial ou mesenquimal localizadas em pele ou mucosas de cães. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 47, n. 1, p. 55-66, 2010.

SMITH, S. H.; GOLDSCHMIDT, M. H.; MCMANUS, P. M. A comparative review of melanocytic neoplasms. **Veterinary Pathology Online**, v. 39, n. 6, p. 651-678, 2002.

TEIXEIRA, T.F. **Melanomas melânicos e amelânicos da cavidade bucal de cães: aspectos epidemiológicos, morfológicos e moleculares.** Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

TEIXEIRA, T. F.; GENTILE, L. B.; DA SILVA, T. C.; MENNECIER, G.; CHAIBLE, L. M.; COGLIATI, B., ROMAN, M. A. L.; GIOSO, M. A.; DAGLI, M. L. Z. Cell proliferation and expression of connexins differ in melanotic and amelanotic canine oral melanomas. **Veterinary research communications**, v. 38, n. 1, p. 29-38, 2014.