

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Escola de Veterinária
Programa de Residência Integrada em Medicina Veterinária

Bianca Sthefany Emerick

MELANOMA ORAL CANINO: relato de caso

Belo Horizonte

2023

Bianca Sthefany Emerick

MELANOMA ORAL CANINO: Relato de caso

Monografia de especialização apresentada à Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Especializado em Clínica Médica de Animais de Companhia.

Tutor: Prof. Dr. Rubens Antônio Carneiro

Belo Horizonte

2023

E53m Emerick, Bianca Sthefany ,1998-
Melanoma oral canino: relato de caso/ Bianca Sthefany Emerick. – 2023.
28f: il

Orientador: Rubens Antônio Carneiro
Monografia apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária da UFMG,
como requisito parcial para obtenção do título Especialista em Clínica Médica de
Animais de Companhia.

Bibliografias: f:27 a 28.

1. Canino - Doenças - Teses - 2. Melanoma - Teses – 3. Oncologia
Veterinária – Teses – 4. Tumores em animais – Teses - I. Carneiro, Rubens
Antônio - II. Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Veterinária
III. Título.

CDD – 636.089

Bibliotecária responsável Cristiane Patrícia Gomes CRB 2569
Biblioteca da Escola de Veterinária, UFMG.

ATA DE DEFESA DE TCR DE Bianca shefany Enarik

Às 10:00 horas do dia 24/11/23, reuniu-se, na Escola de Veterinária da UFMG a Banca Examinadora do Trabalho de Conclusão do Curso, para julgar em exame final, a defesa do TCR intitulado:

MELANOMA ORAL CANINO; Relato do caso

_____, como requisito final para a obtenção do Título de Especialista em residência multi profissional.

Abrindo a sessão, o Presidente da Banca, Rubens Antonio Canino, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares da Defesa do TCR, passou a palavra ao candidato(a), para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa do(a) candidato(a). Logo após, a Banca se reuniu, sem a presença do(a) candidato(a) e do público, para julgamento da TCR, tendo sido atribuídas as seguintes indicações:

	Aprovada	Reprovada
Prof. <u>Rubens Antonio Canino</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Msc. <u>Stella Habib Moura</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Msc. <u>Pallyana Torres Rabin Farias Sileo</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Pelas indicações, o (a) candidato (a) foi considerado (a): Aprovado

Reprovado

Nota: 97

Para concluir o Programa, o(a) candidato(a) deverá entregar 3 volumes encadernados da versão final do TCR, acatando, se houver as modificações sugeridas pela banca, para tanto terá o prazo máximo de 30 dias a contar da data da defesa.

O resultado final, foi comunicado publicamente ao(a) candidato(a) pelo Presidente da Banca. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ata, que será assinada por todos os membros participantes da Banca Examinadora.

Belo Horizonte, 24 de novembro de 2023.

Assinatura dos membros da Banca:

rubens

Stella Habib Moura

Pallyana Torres R.F. Sileo

(Este documento não terá validade sem assinatura e carimbo do Coordenador e não poderá conter rasuras)

RESUMO

Melanoma é um tumor derivado de melanócitos que pode acometer diferentes localizações, sendo a neoplasia oral mais comum em cães e encontrado principalmente em animais idosos. Normalmente, é uma neoplasia de comportamento maligno, podendo causar lise óssea e metástases distantes, com prognóstico ruim e sobrevida curta. Os sinais clínicos mais comuns são salivação, sangramento, disfagia e halitose. O diagnóstico definitivo é obtido através de análise histopatológica, podendo ser necessário complementação com imuno-histoquímica em tumores com apresentação menos característica, como os melanomas amelanóticos. O estadiamento tumoral auxilia na predição do prognóstico e na abordagem terapêutica mais eficiente para cada caso. O tratamento preconizado é a remoção cirúrgica completa, que pode ser acompanhada de radioterapia, quimioterapia, eletroquimioterapia e imunoterapia. O objetivo deste trabalho é relatar e descrever os aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos do caso de uma cadela, sem raça definida, de 11 anos de idade, atendida no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Minas Gerais apresentando vômito, disfagia e halitose. Após exame físico, foi constatada presença de nódulo em região caudal da língua, que foi diagnosticado como melanoma oral em histopatológico. A terapia instituída foi debulking associada a eletroquimioterapia, quimioterapia com carboplatina e imunoterapia com Oncotherad, uma nova molécula que está em fase experimental. Os dados apresentados referem-se ao período de 6 meses de acompanhamento a partir do diagnóstico realizado em maio de 2023, sendo importante ressaltar que, ao final do período, o paciente permaneceu clinicamente bem e em tratamento, superando a sobrevida relatada nos estudos.

Palavras-chave: canino; melanoma oral; oncologia veterinária.

ABSTRACT

Melanoma is a tumor derived from melanocytes that can affect different locations. It is the most common oral neoplasm in dogs and is found mainly in elderly animals. It is usually a malignant neoplasm, which can cause bone lysis and distant metastases, with a poor prognosis and short survival. The most common clinical signs are salivation, bleeding, dysphagia and halitosis. The definitive diagnosis is obtained through histopathological analysis, which may need to be complemented with immunohistochemistry in tumors with a less characteristic presentation, such as amelanotic melanomas. Tumor staging helps predict prognosis and the most efficient therapeutic approach for each case. The recommended treatment is complete surgical removal, which can be accompanied by radiotherapy, chemotherapy, electrochemotherapy and immunotherapy. The aim of this paper is to report and describe the clinical, diagnostic and therapeutic aspects of the case of an 11-year-old female dog, mixed breed, seen at the Veterinary Hospital of the Federal University of Minas Gerais presenting with vomiting, dysphagia and halitosis. After physical examination, a nodule was found in the caudal region of the tongue, which was diagnosed as an oral melanoma on histopathology. The therapy instituted was debulking associated with electrochemotherapy, chemotherapy with carboplatin and immunotherapy with Oncotherad, a new molecule that is in the experimental phase. The data presented refer to the 6-month follow-up period from the diagnosis made in May 2023, and it is important to note that, at the end of the period, the patient remained clinically well and under treatment, exceeding the survival rate reported in the studies.

Keywords: canine; oral melanoma; veterinary oncology.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Apresentação macroscópica do tumor	17
Figura 2: Tomografia computadorizada	18
Figura 3: Sítio cirúrgico após a excisão do tumor	19

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação da OMS e média de sobrevida de cães com melanoma oral	14
Tabela 2: Resultados de hemograma e perfil bioquímico	22

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BID	duas vezes por dia
FA	fosfatase alcalina
GGT	gamaglutamiltransferase
OMS	Organização Mundial da Saúde
OS	sobrevida
PFS	período livre de doença
SID	uma vez por dia
SRD	sem raça definida
TC	tomografia computadorizada
TID	três vezes por dia
TPC	tempo de preenchimento capilar
TR	temperatura retal
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UNICAMP	Universidade de Campinas

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	12
3. RELATO DE CASO.....	17
4. DISCUSSÃO	23
5. CONCLUSÃO	26
REFERÊNCIAS	27

1. INTRODUÇÃO

Os tumores e lesões semelhante a tumores em cavidade oral de cães e gatos são visualizados durante exames clínicos na rotina do atendimento veterinário. Desconforto, dor e relutância para comer são as principais percepções trazidas pelos tutores, mas muitas vezes essas lesões são encontradas por acaso em tratamentos periodontais (Mikiewicz et al., 2019). Lesões em cavidade oral podem ser difíceis de diferenciar entre tumores benignos ou malignos e lesões inflamatórias e hiperplásticas levando em consideração apenas o aspecto macroscópico. Por isso, são necessários exames citológicos e histológicos para classificação da lesão e diagnóstico preciso (Bergman, 2007).

Os tumores orais são 6-7% dos tumores apresentados em cães e 3% dos tumores apresentados em gatos. As neoplasias orais mais comuns em cães são melanomas, carcinomas de células escamosas e fibrossarcomas, mas também podem ocorrer osteossarcomas, ameloblastoma acantomatoso e fibromas odontogênicos periféricos (Smith et al., 2002; Cray et al., 2020). Um estudo demonstrou aumento da incidência de tumores orais em cães e gatos, chegando a 0,5%, que pode estar associado ao diagnóstico mais frequente com o avanço do cuidado veterinário e cuidado oral preventivo de rotina, maior expectativa de vida dos animais, que aumenta as chances de desenvolvimento de tumores no geral, e também à exposição a fatores ambientais, como tabaco e poluentes urbanos, que podem predispor o surgimento de neoplasias (Cray et al., 2020).

De acordo com Mikiewicz et al. (2019), a maior parte das lesões em cavidade oral de cães são hiperplásticas, principalmente hiperplasia gengival, ou tumores benignos, como fibroma odontogênico periférico, totalizando 53,2%. De acordo com este mesmo estudo, entre as lesões malignas encontradas em cães, a mais comum foi melanoma, o que também foi constatado em outros estudos (Smith et al., 2002; Bergman, 2007; Mikiewicz et al., 2019).

O melanoma oral é formado por melanócitos mutados que passam a se multiplicar de forma não controlada e se agrupar (Smith et al., 2002). Acomete principalmente cães idosos, sem predisposição confirmada entre gêneros (Cray et al., 2020; Kim et al., 2021). Pode ter diferentes apresentações e nem sempre é pigmentado (Ramos-Vara et al., 2000). Acomete principalmente gengiva, lábios,

língua e palato duro (Smith et al., 2002). O diagnóstico definitivo é feito por análise histopatológica, e pode ser necessário imuno-histoquímica. A análise histopatológica também é importante para determinar o prognóstico e auxiliar na tomada de decisão sobre o tratamento a ser instituído (Bergman, 2007).

O objetivo do trabalho é descrever os aspectos clínicos, histológicos, diagnósticos e terapêuticos do melanoma oral canino e relatar o caso de um paciente atendido no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Minas Gerais com vômito, halitose e disfagia. Em exame físico foi visualizada a presença de uma massa em região caudal da língua, que em análise histopatológica foi diagnosticada como melanoma oral. Foi realizado debulking e eletroquimioterapia, associados a quimioterapia com carboplatina e imunoterapia com Oncotherad. O relato acompanhou a evolução da paciente durante 6 meses a partir do diagnóstico realizado em maio de 2023. Ao final do acompanhamento o animal encontrava-se bem, com qualidade de vida, sem sinais de recidiva ou metástase, superando a sobrevida relatada em estudos, principalmente levando em consideração que não foi realizado o tratamento preconizado de remoção cirúrgica com margens amplas, e o grau de malignidade na análise histopatológica.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Melanoma é a neoplasia oral mais comum em cães (Smith et al., 2002; Bergman, 2007). O comportamento biológico da neoplasia pode variar de acordo com a localização, tamanho, estágio e parâmetros histológicos, mas de forma geral tem comportamento maligno (Hahn et al., 1994). Entender o comportamento biológico ajuda a determinar o prognóstico e também a melhor abordagem terapêutica (Bergman, 2007). Usualmente, o prognóstico é ruim, com uma média de sobrevivência de 65 dias sem tratamento (Kim et al., 2021).

Visto isso, o melanoma é um tumor derivado de melanócitos, que são células dendríticas encontradas na camada basal da epiderme, entre os queratinócitos. Os melanócitos armazenam a melanina nos melanossomos e os transferem para os queratinócitos. Normalmente, os melanócitos não são encontrados agrupados, mas formam uma corrente de junções com queratinócitos a partir de moléculas de caderina epitelial (e-caderina). A estruturação de melanócitos agrupados e pigmentados decorre de processo multifatorial, com mutações em diversos genes, que permite que essas células se desprendam da camada basal, proliferem descontroladamente, e, posteriormente, colonizem locais distantes, formando os melanomas (Smith et al. 2002). Os principais locais de desenvolvimento de melanoma são cavidade oral (56%), lábios (23%), pele (11%) e dígitos (8%) (Smith et al. 2002).

O melanoma oral é conhecido por acometer cães idosos, com idade entre 9 e 11 anos (Kim et al., 2021). Em relação a predisposição de gênero, existe contradição. Um estudo mais recente não demonstrou diferença na distribuição do melanoma oral em relação ao sexo, mas relata que a maioria dos estudos anteriores indicaram maior prevalência em cães machos (Ramos-Vara et al., 2000). Algumas raças aparentam ter maior predisposição para desenvolver o melanoma oral como Cocker Spaniels, Poodles, Pequinês, Gordon Setter, Chow Chow, Golden Retrievers, Dachshund e raças mestiças (Ramos-Vara et al., 2000; Bergman, 2007; Kim et al., 2021).

Os sinais apresentados podem ser sangramento, ptialismo, disfagia, halitose, aumento de volume e fratura mandibular se houver acometimento ósseo. Os tumores podem ser múltiplos ou únicos, pequenos ou grandes, irregulares ou lisos,

com coloração variável (Smith et al., 2002; Kim et al., 2021). A pigmentação por si só não determina o diagnóstico de melanoma, visto que outras neofomações podem apresentar o mesmo aspecto, como carcinomas, sarcomas, linfomas e tumores osteogênicos (Ramos-Vara et al., 2000; Smith et al., 2002; Kim et al., 2021). Além disso, cerca de um terço dos casos de melanoma em cães são melanomas amelanóticos, e não apresentam pigmentação (Ramos-Vara et al., 2000). O grau de pigmentação tem sido estudado para ser usado como fator prognóstico. Entretanto, é difícil determinar o grau de pigmentação e identificar um valor de corte. Apesar de intuitivamente ser correlacionado a alta pigmentação à diferenciação celular e a um melhor prognóstico, não foi encontrada correlação significativa entre a pigmentação de melanomas e a sobrevida (Hahn et al., 1994). Alguns estudos utilizaram avaliação subjetiva da pigmentação e correlacionaram alta pigmentação com maior sobrevida, mas não foi possível correlacionar baixa pigmentação com pior prognóstico (Smedley et al., 2011). Portanto, o grau de pigmentação não pode ser usado como parâmetro prognóstico isolado.

Apesar de o melanoma ser a neoplasia mais comum da cavidade oral de cães, deve ser diferenciado de carcinoma de células escamosas, fibrossarcoma, epúlides/tumores odontogênicos, e outros. Os locais mais frequentes de melanoma oral são gengiva, seguido de lábios, língua e palato duro (Smith et al., 2002).

O estadiamento clínico é importante para determinar a extensão da doença nos aspectos clínicos, anatômicos e patológicos, de forma a classificar o paciente baseado em variáveis que indicam o prognóstico, e auxiliar o veterinário a definir o tratamento mais efetivo (Hahn et al., 1994). Para isso, é importante anamnese detalhada, exame físico, exames hematológicos e bioquímicos, urinálise, radiografia de tórax, ultrassom abdominal e citologia de linfonodos sentinela (Bergman, 2007).

O tamanho do tumor primário é considerado fator prognóstico importante, e é usado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para estadiamento de melanoma oral em cães. A classificação da OMS foi representada na Tabela 1, juntamente com a média de sobrevida de cães com melanoma oral classificados dessa forma, que foram tratados apenas com cirurgia (Organização Mundial da Saúde, 1980; Bergman, 2007).

Classificação	Características	Média de sobrevida
Estágio I	<2 cm	17 a 18 meses
Estágio II	2 a <4cm	5 a 6 meses
Estágio III	≥4 cm e/ou metástase em linfonodo	3 meses
Estágio IV	metástases distantes	<3 meses

Tabela 1: Classificação da OMS e a média de sobrevida de cães com melanoma oral tratados com cirurgia classificados dessa forma. Fonte: adaptado de OMS, 1980.

Alguns estudos têm sido realizados para reduzir as limitações da classificação da OMS, visto que não leva em conta o porte do animal nem índices histológicos. Outros fatores foram encontrados como fatores prognóstico, como a remoção completa com margens cirúrgicas limpas, localização (mandibular caudal e maxilar rostral tem pior prognóstico), índice mitótico tumoral >3 e invasão/lise óssea (Hahn et al., 1994). Em um trabalho de revisão realizado pelo Oncology-Pathology Working Group, determinou-se valor de cut-off de 4 mitoses em 10 campos de alta potência (hpf), sendo que cães com tumores com ≥4 mitoses tiveram menor tempo de sobrevida (Smedley et al., 2022).

A avaliação imunohistoquímica de mitoses por meio do Ki67, se mostrou mais efetiva para predizer o comportamento do tumor, visto que a contagem de mitoses só inclui células na fase M, e Ki67 é uma proteína nuclear expressa em todas as fases da mitose (Smedley et al., 2022). Outra molécula que pode ajudar a predizer o prognóstico do animal é a COX-2. A COX-2 (ciclooxigenase-2) é uma enzima responsável pela conversão de ácido aracnoide em prostaglandinas. Estudos mostraram que a superexpressão de COX-2 no ambiente tumoral é responsável por aumentar a angiogênese, proliferação e infiltração linfocítica tumoral em diversas neoplasias, como carcinoma mamário, carcinoma de células transicionais, carcinomas prostáticos e carcinoma de células escamosas em cães (Silveira et al., 2020). Foi visto que a COX-2 é superexpressa em 34% dos melanomas orais, e que pode ser associada à malignidade do tumor, assim como nos tumores descritos em outros estudos (Silveira et al., 2020).

A cirurgia é o tratamento mais eficaz para tratamento do tumor primário. A tomografia computadorizada (TC) pode ser usada para estadiamento e planejamento cirúrgico (Kim et al., 2021). A cirurgia com margens amplas pode levar a maior tempo de sobrevida quando os tumores são menores (Tuohy et al., 2014). A radioterapia também tem mostrado bons resultados no controle local do melanoma, sendo usada como adjuvante ou como terapia única em casos nos quais não é possível realizar a remoção cirúrgica, ou remoção com margens incompletas, ou quando há metástase para os linfonodos locais (Bergman, 2007). A radioterapia é efetiva contra melanomas em cães, e pode auxiliar no tratamento, principalmente de tumores pequenos, sem acometimento ósseo (Nishiya et al. 2016).

Visto o alto potencial metastático do melanoma oral, o tratamento sistêmico adjuvante, como quimioterapia, seria recomendado. Entretanto, não se viu benefício na sobrevida em diversos protocolos estudados, como carboplatina, cisplatina e melphalan (Brockley et al., 2013). Muitos estudos avaliaram diferentes protocolos de quimioterapia como tratamento único ou adjuvante seguindo cirurgia e radioterapia, e não demonstraram aumento significativo na taxa de sobrevida (Brockley et al., 2013; Dank et al. 2014).

Terapias alternativas, como imunoterapia, têm sido estudadas. Por exemplo, uma vacina de DNA xenogênico, contendo proteína encontrada nos melanócitos, a tirosinase, foi desenvolvida para ativar resposta imune contra o tumor, e demonstrou-se em estudos que ela é segura, gera anticorpos anti-tirosinase, tem potencial terapêutico e pode ser usada com adjuvante no tratamento do melanoma (Bergman, 2007). Entretanto, uma revisão sobre o uso dessa vacina não demonstrou provas de que há aumento do intervalo livre de doença ou da sobrevida dos pacientes, mas reconhece que não existem estudos padronizados, randomizados, com grupos controle e boa documentação, impossibilitando evidências satisfatórias (Pellin, 2022). Apesar dos resultados conflitantes em relação à eficácia, a ONCEPT®, a primeira imunoterapia disponível no mercado licenciada para cães, tem sido amplamente usada para o tratamento de melanoma oral desde que foi liberada em 2010 (Turek et al., 2020).

Outra imunoterapia em desenvolvimento é o OncoTherad®. O composto imunoterápico OncoTherad, denominado de Modificador de Resposta Biológica-

Complexo Fosfato Inorgânico 1 (MRB-CFI-1), foi desenvolvido e patenteado pela agência INOVA da UNICAMP e é descrito como um composto nanométrico de fosfato e sais metálicos associado a uma proteína glicosídica, com tamanho entre 420-530 nm e fórmula química: $C_{14}NO_8Mg_2(PO_4)_2$ (Fávaro et al., 2023). O OncoTherad atua estimulando o sistema imune inato por meio dos receptores tipo Toll (TLR), que, pela ativação de diversas vias promove ação de células de defesa, como células TCD8+, dendríticas, natural killers e macrófagos M1, culminando em uma resposta de morte celular tumoral (Fonseca-Alves et al., 2021).

3. RELATO DE CASO

Uma cadela, SRD (sem raça definida), não castrada, com 11 anos de idade, pesando 7,3 kg, foi atendida no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) com histórico de vômito há cerca de dois meses, com náuseas, incômodo na garganta e halitose, porém com normofagia, normodipsia, normúria e normoquesia.

Em exame físico, mucosas encontravam-se normocoradas, tempo de preenchimento capilar (TPC) <2 segundos, frequência cardíaca 120 bpm, ofegante, ausculta cardiopulmonar sem alterações, palpação abdominal sem alteração, linfonodos sem alteração, temperatura retal 38,6°C. À inspeção da cavidade oral, observou-se nódulo de aproximadamente três cm em região caudal de língua, de odor fétido e com sangramento (Figuras 1 e 2).

Foram solicitados hemograma, perfil bioquímico, ultrassonografia abdominal, radiografia de tórax, eletrocardiograma e tomografia para estadiamento tumoral. A citologia do tumor não foi realizada devido à localização e friabilidade do tumor, necessidade de sedação para realizar o procedimento e pouca repercussão no tratamento com base no resultado, visto que a retirada cirúrgica com margens amplas (amputação da língua) não foi aceita pelos tutores.



Figura 1: Apresentação macroscópica do tumor, único, grande, irregular e pigmentado com regiões de ulceração e necrose, aspecto dorsal (a) e lateral (b). Fonte: cortesia do Prof. Rodrigo Horta.

Em hemograma, apresentou hematócrito no limite inferior, anisocitose discreta, leucocitose por neutrofilia com desvio à esquerda. Em perfil bioquímico

apresentou aumento de FA e GGT, discreto aumento de albumina e discreta redução de globulina (Tabela 1). Em ultrassonografia abdominal não foram encontradas alterações e em radiografia de tórax não foram observadas alterações radiográficas sugestivas de metástase.

A tomografia foi realizada para auxiliar no planejamento cirúrgico, determinar a extensão do tumor e acometimento de estruturas adjacentes. Relatório de tomografia revelou neoformação densa, heterogênea, de contornos irregulares e limites parcialmente definidos, hipercaptante do meio de contraste de forma heterogênea, localizada em região de orofaringe, ao nível da base da língua e lateralizada para a esquerda. Aderida à língua, faz contato com o terço médio do palato mole e com a região tonsilar, sem abranger essas estruturas, mas gera importante obliteração da orofaringe. Não sugeriu invasão e/ou destruição de estruturas ósseas adjacentes (Figura 3). Linfonodos retrofaríngeos mediais e mandibulares sem alteração.

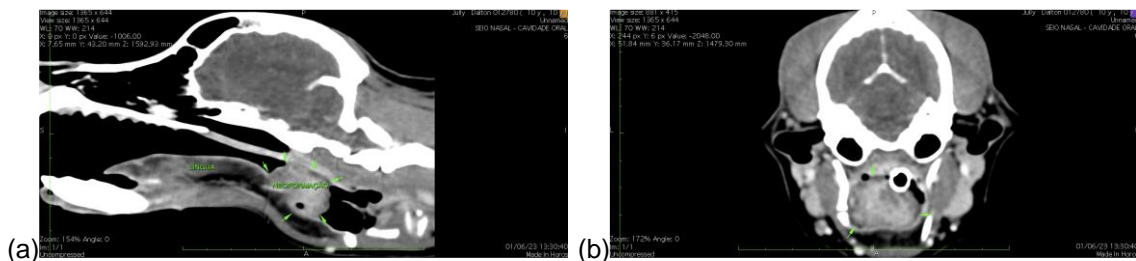
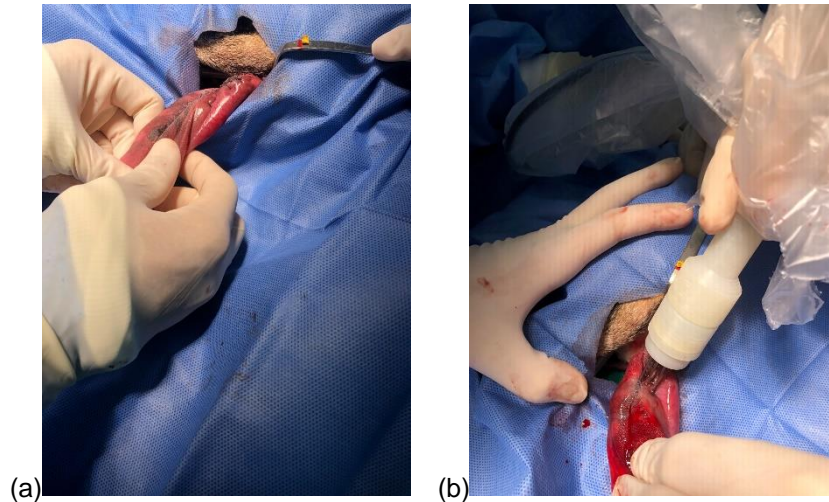


Figura 2: Tomografia computadorizada, corte sagital (a) e corte transversal (b) com a neoformação sendo apontada por setas verdes. Fonte: Visiovet Diagnóstico Veterinário.

Foi programada retirada cirúrgica do tumor, utilizando a técnica de debulking, associada a eletroquimioterapia na margem cirúrgica com bleomicina ($15\text{UI}/\text{m}^2$) em duas sessões, no dia da cirurgia e 20 dias depois. A cirurgia para retirada de tumor e primeira sessão de eletroquimioterapia foram realizadas 18 dias após a primeira consulta (15/06/2023).

No dia da cirurgia, também foi coletada citologia de linfonodos submandibulares, para pesquisa de metástase. O linfonodo submandibular direito apresentava-se aumentado e firme, e o esquerdo, discretamente aumentado. Resultado da citologia sugeriu linfonodos hiperplásicos.

O resultado da análise histopatológica do tumor demonstrou melanoma misto, com índice mitótico 21 em 10 campos de 400x, com mitoses típicas e atípicas, comprometimento de margens e presença de êmbolos neoplásicos em vasos sanguíneos.



Figuras 3: Sítio cirúrgico após a excisão do tumor (a) e aplicação de eletroquimioterapia nas margens cirúrgicas (b). Fonte: cortesia do Prof. Rodrigo Horta.

No pós cirúrgico, foi receitado Stomorgyl® (1mg/kg), prednisolona (0,5mg/kg/BID), cloridrato de tramadol (4mg/kg/TID) e dipirona (25mg/kg/TID) durante sete dias. Retornou 15 dias após a cirurgia (30/06/2023) com febre, hematoquezia e vômitos. Em exame físico, foi constatado desidratação (6%), temperatura retal (TR) 40,3°C e abdominalgia difusa. Foi realizado novo hemograma e perfil bioquímico (Tabela 1), que apresentou anemia e discreta leucocitose por neutrofilia com desvio à esquerda. Foi repetido ultrassonografia abdominal, sendo visibilizados sedimentos urinários e microurolitos, mineralização diverticular/microcálculos em rim esquerdo e esplenomegalia discreta a moderada. Foi internada para controle dos sintomas. Depois de 48 horas, foi repetido hemograma e perfil bioquímico (Tabela 1), com discreta diminuição do hematócrito, possivelmente por reidratação, discreto aumento da leucocitose com redução do desvio à esquerda, redução da FA e normalização da GGT. Recebeu alta com enrofloxacina (10mg/kg/SID), metronidazol (15mg/kg/BID), tramadol (4mg/kg/TID), omeprazol (1mg/kg/BID) e sucralfato (0,5g/animal/BID) por 7 dias.

Cerca de quatro dias após a alta (04/07/2023) foi repetido hemograma, com manutenção do hematócrito e melhora da leucocitose e do desvio à esquerda. No

dia seguinte foi realizada biópsia de fragmentos da margem da ferida, que apresentavam inflamação e ulceração. Foi realizada eletroquimioterapia da região e do linfonodo submandibular esquerdo. O resultado do histopatológico confirmou a presença do melanoma, ainda com margens comprometidas e índice mitótico elevado (13 figuras de mitose típicas e atípicas em 10 campos de 400x).

Iniciou-se a quimioterapia cerca de sete dias depois da segunda eletroquimioterapia (11/07/2023). Foi realizado hemograma no dia em que foi iniciada a quimioterapia, que demonstrou melhora no hematócrito, aumento da leucocitose, mas com melhora do desvio à esquerda (Tabela 1). O protocolo foi de carboplatina 200mg/m² 4-6 sessões a cada 21 dias e Oncotherad® (1-2x/semana). O protocolo completo de administração do imunoterápico inclui as fases de indução e de manutenção, totalizando um ano de tratamento. A fase de Indução consiste na aplicação do MRB-CFI-1 duas vezes por semana durante doze semanas: no 1º mês com diluição 10 x 6 mg (1 mL para cães < 6 kg e 2 mL para cães > 6 kg) e no 2º e 3º mês com diluição 14 x 8 mg (1 mL para cães < 6 kg e 2 mL para cães > 6 kg). A fase de Manutenção consiste na aplicação quinzenal do MRB-CFI-1 até completar um ano de tratamento, com diluição 14 x 8 mg (1 mL para cães < 6 kg e 2 mL para cães > 6 kg).

Dez dias após o início da quimioterapia e imunoterapia (21/07/2023), foi repetido o hemograma, com resolução do quadro de anemia e melhora do quadro de leucocitose, com neutrofilia sem desvio a esquerda, e linfopenia discreta, e trombocitose (Tabela 1).

Doze dias após o início da quimioterapia (23/07/2023), apresentou-se nauseada em consultório e foi administrado maropitant 1mg/kg/SC. Retornou dois dias depois para administração de Oncotherad®, ainda com queixa de vômito. Foi averiguado em anamnese que os tutores estavam fazendo uso de AINE (firocoxibe) e corticoide (prednisolona) concomitantemente, sem recomendação médica. Foi coletado perfil bioquímico, que demonstrou aumento de FA e GGT (Tabela 1). Foram suspensos os anti-inflamatórios.

Retornou para nova aplicação de Oncotherad® (28/07/2023), mas estava prostrada e com febre (TR 40,1 °C), sendo suspensa a aplicação. Realizou-se então

ultrassonografia abdominal, que constatou apenas presença de mineralização diverticular/microcálculos em rim esquerdo. Foi prescrito sulfadimetoxina+ormetoprim (80mg/kg/SID), dipirona (25mg/kg/TID), sucralfato (0,5g/animal/TID) e ondansetrona (0,5mg/kg/TID) por 7 dias.

Retornou depois de 4 e 8 dias (01/08 e 04/08/2023) para avaliação e aplicação de quimioterapia e imunoterapia, mas foram suspensas devido à leucocitose e febre que persistiram na paciente. No dia 08/08/2023, apresentou lesão supurativa do linfonodo submandibular esquerdo. Foi realizado novo hemograma que demonstrou diminuição no hematócrito em relação ao último exame, mas sem anemia, melhora da leucocitose por neutrofilia sem desvio, e discreta trombocitose. Foi realizado citologia do linfonodo submandibular esquerdo, que apresentava supuração, com resultado sugestivo de inflamação linfohistiocítica e neutrofílica. Foi prescrito Stomorgyl®, firocoxibe (5mg/kg/SID) e dipirona (25mg/kg/TID) e compressas quentes na região durante 10 dias.

Com a melhora clínica e laboratorial do quadro infeccioso, no dia 17/08/2023 foi realizada a segunda sessão de carboplatina e reiniciado o protocolo de Oncotherad®, em três aplicações com intervalo de três dias, conforme recomendado em literatura.

Até o final dos seis meses de acompanhamento da paciente usados para este relato de caso, a mesma havia realizado três sessões de quimioterapia com carboplatina e iniciado a segunda fase de aplicação do Oncotherad®. Apresentava-se ativa, comendo com apetite, sem disfagia ou vômitos, com controle local da lesão.

HEMOGRAMA	27/05/23	30/06/23	02/07/23	04/07/23	11/07/23	21/07/23	25/07/23	01/08/23	08/08/23	18/08/23	05/09/23	26/09/23	VALORES DE REFERÊNCIA	
ERITROGRAMA														
Hemácias 10 ⁶ /uL	5,16	4,12	3,68	4,23	4,56	5,4		5,44	5,13	6,01	8,12	6,72	5,5 - 8,5	
Hemoglobina g/dL	11,1	10,3	9,56	9,79	11,6	12,7		11,9	12,5	13,2	13,9	15,4	12,0 - 18,0	
Hematócrito %	37	35	31	32	38	43		41	39	44	43	45	37 - 55	
V.C.M fL	71,7	85	84,2	75,7	83,3	79,6		75,4	76	73	53	67	60 - 77	
H.C.M pg	21,5	25	26	23,1	25,4	23,5		21,9	24,4	22	17,1	22,9	19,5 - 24,5	
C.H.C.M g/dL	30	29,4	30,8	30,6	30,5	29,5		19	32,1	30	32,3	34,2	32 - 36	
R.D.W %	16,5	15,1	14,9	16	18,7	17,1		16,5	16,5	15,1	16,1	16	12,0 - 15,0	
LEUCOGRAMA														
Leucócitos /uL	26500	32000	32800	28500	34100	22900		34200	23000	9400	11500	10300	6000 - 17000	
Mielócitos /uL	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	
Metamielócitos /uL	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	
Bastonetes /uL	1590	2560	1640	1140	341	0		0	0	0	0	0	0 - 300	
Segmentados /uL	22890	23360	28208	23085	30008	20839		29412	19090	4230	6670	6283	3000 - 11500	
Linfócitos /uL	1325	3200	1312	1995	1705	916		2052	3450	3666	3450	2884	1200 - 4800	
Monócitos /uL	795	960	1640	1995	2046	1145		2735	230	188	1380	1030	150 - 1350	
Eosinófilos /uL	0	0	0	285	0	0		0	230	1316	0	103	100 - 1250	
Basófilos /uL	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	Raros	
BIOQUÍMICA SÉRICA														
Ureia mg/dL	16,61	14,69	27,8					38,06	21,1	74,82		75,62	45,98	20 - 56
Creatinina mg/dL	0,6	0,47	0,69					0,69	0,83	0,47		1,34	0,66	0,5 - 1,5
Alanina Aminotransferase (ALT) U/L	83,1	44	31,6					80,2	31,9	53,8		28,5	20,6	21 - 102
Aspartato Aminotransferase (AST) U/L	28,4	19,4	27,7					25,1	39,2	41,7		37,5	30,8	21 - 102
Fosfatase Alcalina (FA) mg/dL	271,5	189,3	168,2					268,3	357,4	464,6		57,7	23,3	20 - 156
Gama GT (GGT) U/L	10,3	9,5	5					16,55	8,75	8,1		7,4	5,3	1,2 - 8
Glicose mg/dL	94,5	76,7	124					106,5	107,1	105,6		87,1	87,9	76 - 119
Amilase U/L	612,4	819,5	892					1228,3	1055,2	1083,9		675,9	532	500 - 1500
Proteína Total g/dL	5,81	5,84	5,35					6,06	5,57	6,22		6,84	6,18	5,4 - 7,1
Albumina g/dL	3,42	3,29	3,21					4,04	3,12	3,12		3,75	3,26	2,3 - 3,3
Globulina g/dL	2,4	2,55	2,14					2,02	2,45	3,1		3,09	2,92	3,1 - 3,8

Tabela 2 - Resultados de hemograma e perfil bioquímico realizados na paciente durante o período relatado. Fonte: Laboratório de Análises Clínicas UFMG.

4. DISCUSSÃO

O caso relatado é de uma paciente idosa, 11 anos, corroborando com a prevalência de idade descrita nos estudos (Kim et al., 2021). Os sinais apresentados foram vômito, às vezes com sangue, náusea, disfagia e halitose, que condizem com a presença de uma massa ulcerada na região de base da língua. A paciente apresentava parâmetros fisiológicos dentro da normalidade.

A leucocitose por neutrofilia com desvio à esquerda observada é compatível com a inflamação e necrose gerada pelo tumor ulcerado, assim como possível infecção, visto que a boca é ambiente contaminado e contém diversos microrganismos que podem causar infecções oportunistas. O hematócrito limítrofe pode ser explicado por perdas, visto que o tumor apresentava episódios de hemorragia leve, ou anemia da doença crônica. Estudos relatam a anemia como a afecção hematológica mais comum encontrada em cães e gatos com neoplasias, sendo que a principal causa é a anemia da doença crônica/anemia da doença inflamatória (CHILDRESS, 2012).

Foi realizada a abordagem inicial preconizada, com estadiamento através de exames de sangue, radiografia de tórax, ultrassonografia abdominal (Bergman, 2007). A punção de linfonodos submandibulares foi realizada no dia da cirurgia, diferindo do preconizado para estadiamento prévio de metástases locais. Também foi realizada tomografia para determinar se havia acometimento ósseo e também melhor planejamento cirúrgico.

De acordo com a OMS (1980), a paciente seria classificada como grau II, levando em consideração que o tumor tinha entre 2 e 4 cm. Segundo Bergman (2007), a sobrevida de cães com melanoma oral grau II com tratamento cirúrgico é de 5 a 6 meses.

A excisão cirúrgica não foi completa, pois a localização do tumor não permitia margens muito amplas, o que piora o prognóstico do paciente. Para tentar ampliar a margem cirúrgica, foram realizadas duas sessões de eletroquimioterapia nas bordas da lesão com bleomicina. A eletroquimioterapia consiste na aplicação de campo elétrico no tumor, criando o fenômeno de eletroporação, que aumenta a permeabilidade da membrana celular, aumentando a absorção do quimioterápico

previamente administrado em baixas doses, via intravenosa ou local. O principal quimioterápico utilizado é a bleomicina, mas a cisplatina também pode ser utilizada (Tellado et al., 2020). Tellado et al. (2020), demonstraram em seu estudo, que cães com melanoma oral tratados unicamente com eletroquimioterapia tiveram sobrevida semelhante a cães tratados com excisão cirúrgica incompleta e radioterapia.

De acordo com os estudos que avaliam fatores prognósticos com base nas características histopatológicas, o prognóstico da paciente é ruim, visto que não foi possível realizar a retirada completa do tumor com margens limpas, constatado em biópsia realizada após a primeira intervenção cirúrgica, além de o índice mitótico apresentado ser maior que 4 (Hahn et al., 1994; Smedley et al., 2022). Não foi realizada análise imunohistoquímica da lesão.

Dado a agressividade do tumor e impossibilidade de retirada completa, optou-se por associar a quimioterapia com carboplatina e a imunoterapia com OncoTherad®, na tentativa de aumentar a sobrevida da paciente. Dank et al. (2012) compararam em estudo retrospectivo o período livre de doença (PFS) e a sobrevida (OS) de pacientes caninos com melanoma oral tratados com cirurgia e terapia adjuvante com radioterapia e/ou quimioterapia com carboplatina. Os pacientes que fizeram cirurgia mais quimioterapia com carboplatina tiveram PFS e OS similares às relatadas em cães tratados com cirurgia mais radioterapia. A dose de carboplatina usada na paciente foi de 200mg/m², dose menor do que a recomendada por estudos atuais de 300mg/m² (Dank et al., 2012). A escolha da dose deve levar em conta o porte do animal e também os efeitos colaterais, o que justifica a escolha da dose utilizada na paciente relatada.

OncoTherad® é uma nanoestrutura desenvolvida pela Universidade de Campinas (UNICAMP), com propriedades imunomodulatórias que podem auxiliar na terapia antitumoral. O OncoTherad® estimula o sistema imune inato ativando vias de sinalização que promovem a ação de células TCD8+, células dendríticas, natural killer e macrófagos M1, induzindo morte celular (Reis et al., 2022). Em estudo realizado com OncoTherad® como tratamento adjuvante de cães com melanoma oral não responsivos à quimioterapia, demonstrou que a imunoterapia parece eficiente e pode ajudar a prevenir a progressão tumoral (Fonseca-Alves et al. 2021).

A paciente teve algumas intercorrências durante o acompanhamento, apresentando vômito e foco infeccioso em episódios separados, que podem ser comuns em animais em quimioterapia. Observa-se que, seis meses após o diagnóstico, a paciente se encontra clinicamente bem, com boa qualidade de vida, e continua com os tratamentos adjuvantes de quimioterapia e imunoterapia. Mais estudos precisam ser realizados em relação ao protocolo com OncoTherad®, mas é possível que o aumento na sobrevida e o tempo livre de doença da paciente estejam relacionados com a associação dessa imunoterapia às outras terapias adjuvantes.

5. CONCLUSÃO

O melanoma oral é a neoplasia oral mais comum em cães. Tem comportamento biológico agressivo e costuma causar uma média de sobrevida curta. A localização geralmente é fator agravante, pois muitas vezes não permite a remoção cirúrgica completa, reduzindo as expectativas de um prognóstico melhor. Os tratamentos adjuvantes ainda são contestados em relação à sua eficácia, mas em vista das poucas possibilidades encontradas são utilizados na tentativa de aumentar o tempo de sobrevida do paciente. Mais estudos são necessários para determinar a eficácia das novas imunoterapias, como OncoTherad®, no tratamento de tumores em cães, como o melanoma oral por exemplo.

REFERÊNCIAS

- BERGMAN, P.J. Canine Oral Melanoma. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v.22, p. 55-60, 2007.
- BROCKLEY, L.K.; COOPER, M.A.; BENNETT, P.F. Malignant melanoma in 63 dogs (2001–2011): The effect of carboplatin chemotherapy on survival. **New Zealand Veterinary Journal**, v.61, p.25–31, 2013.
- CHILDRESS, M.O. Hematologic Abnormalities in the Small Animal Cancer Patient. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.42, n.1, p.123-155, 2012.
- CRAY, M. et al. Demographics of dogs and cats with oral tumors presenting to teaching hospitals: 1996-2017. **Journal of Veterinary Sciences**, v.21, n.5, p.70-77, 2020.
- DANK, G. et al. Use of adjuvant carboplatin for treatment of dogs with oral malignant melanoma following surgical excision. **Veterinary and Comparative Oncology**, v.12, p.78–84, 2014.
- FÁVARO, W.J. et al. New synthetic nano-immunotherapy (OncoTherad®) for non-muscle invasive bladder cancer: Its synthesis, characterization and anticancer property. **Tissue and Cell**, v.80, p.1-15, 2023.
- FONSECA-ALVES, C.E. et al. Current Status of Canine Melanoma Diagnosis and Therapy: Report From a Colloquium on Canine Melanoma Organized by ABROVET (Brazilian Association of Veterinary Oncology). **Frontier in Veterinary Science**, v.8, 707025, 2021.
- HAHN, K.A. et al. Canine oral malignant melanoma: prognostic utility of an alternative staging system. **Journal of Small Animal Practice**, v.35, n.5, p.251-256, 1994
- KIM, W.S.; VINAYAK, A.; POWERS, B. Comparative Review of Malignant Melanoma and Histologically Well-Differentiated Melanocytic Neoplasm in the Oral Cavity of Dogs. **Veterinary Sciences**, v.8, p.261, 2021.
- MIKIEWICZ, M. et al. Canine and Feline Oral Cavity Tumours and Tumour-like Lesions: a Retrospective Study of 486 Cases (2015-2017). **Journal of Comparative Pathology**, v. 172, p.80-87, 2019.
- NISHIYA, A. T. et al. Comparative Aspects of Canine Melanoma. **Veterinary Sciences**, v.3, n. 7, p. 1-22, 2016.
- PELLIN, M.A. The Use of Oncept Melanoma Vaccine in Veterinary Patients: A Review of the Literature. **Veterinary Sciences**, v. 9, p.597-608, 2022.
- RAMOS-VARA, J.A. et al. Retrospective study of 338 canine oral melanomas with clinical, histologic, and immunohistochemical review of 129 cases. **Veterinary Pathology**, v.37, p.597–608, 2000.

REIS, I.B. et al. OncoTherad® (MRB-CFI-1) nano-immunotherapy reduced tumoral progression in non-muscle invasive bladder cancer through activation of Toll-like signaling pathway. **Tissue and Cell**, v.76, 101726, 2022.

SILVEIRA, T. L. et al. Cyclooxygenase-2 expression is associated with infiltration of inflammatory cells in oral and skin canine melanomas. **Veterinary and Comparative Oncology**, v.18, n.4, p.727-738, 2020.

SMEDLEY, R. C. et al. Prognostic markers for canine melanocytic neoplasms: a comparative review of literature and goals for future investigation. **Veterinary Pathology**, v. 48, n. 1, p. 54-72, 2011.

SMEDLEY, R. C., et al. Diagnosis and histopathologic prognostication of canine melanocytic neoplasms: A consensus of the Oncology-Pathology Working Group. **Veterinary and Comparative Oncology**, v.20, n.4, p.739–751, 2022. doi: 10.1111/vco.12827

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

TELLADO, M.N. et al. Electrochemotherapy in treatment of canine oral malignant melanoma and factors influencing treatment outcome. **Radiology and Oncology**, v. 54, n. 1, p. 68-78, 2020.

TUOHY, J.L. et al. Outcome following curative-intent surgery for oral melanoma in dogs: 70 cases (1998-2011). **Journal of American Veterinary Medical Association**, v.245, p.1266-1273, 2014.

TUREK, M. et al. Multimodality treatment including ONCEPT for canine oral melanoma: A retrospective analysis of 131 dogs. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, v.61, p.471–480, 2020.

VETERINARY CO-OPERATIVE ONCOLOGY GROUP. Veterinary co-operative oncology group – common terminology criteria for adverse events (VCOG-CTCAE) following chemotherapy or biological antineoplastic therapy in dogs and cats v1.0. **Veterinary and Comparative Oncology**, Oxford, v. 2, n. 4, p. 195–213, dec. 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. TNM Classification of Tumours in Domestic Animals; Owen, L.N., Ed.; **World Health Organization**: Geneva, Switzerland, 1980.