

EDUARDO PERLMANN

**Estudo morfológico das neoplasias melanocíticas uveais
em cães**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Departamento:
Cirurgia

Área de concentração:
Clínica Cirúrgica Veterinária

Orientador:
Prof. Dr. Paulo Sergio de Moraes Barros

São Paulo
2010

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.



Comissão de Ética no uso de animais

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado "Estudo morfológico das neoplasias melanocíticas uveais em cães", protocolado sob o nº 1969/2010, utilizando 69 amostras de material (olhos emblocados em parafina) pertencente ao Serviço de Oftalmologia do Departamento de Cirurgia da FMVZ/USP, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Paulo Sérgio de Moraes Barros, está de acordo com os princípios éticos de experimentação animal da "Comissão de Ética no uso de animais" da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo e foi aprovado em reunião de 27/10/2010.

We certify that the Research "Morphologic study of the uveal melanocytic neoplasias in dogs", protocol number 1969/2010, under the responsibility Prof. Dr. Paulo Sérgio de Moraes Barros, agree with Ethical Principles in Animal Research adopted by "Ethic Committee in the use of animals" of the School of Veterinary Medicine and Animal Science of University of São Paulo and was approved in the meeting of day 10/27/2010.

São Paulo, 28 de outubro de 2010

Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni
Presidente

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Nome: PERLMANN, Eduardo

Título: Estudo morfológico das neoplasias melanocíticas uveais em cães

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Data: ___ / ___ / ___

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

Aos meus **pais**,
pelo apoio incondicional e compreensão.

À **Cintia**,
minha querida namorada,
pelo carinho, apoio e paciência.

Ao meu orientador,
Prof. Dr. Paulo Sergio de Moraes Barros,
pela confiança e orientação.

AGRADECIMENTOS

À **Dra. Angélica M. V. Safatle**, pelos ensinamentos, incentivos e amizade em todos esses últimos anos e pelo seu exemplo de profissionalismo.

À **Prof. Dra. Maria Cristina Martins**, da UNIFESP, pelos ensinamentos, conselhos, incentivo e pela grande contribuição no presente trabalho.

À **Profa. Dra. Márcia Serva Lowen, Dra. Thais Piedade de Andrade e Dr. Jeison de Nadai Barros**, por toda ajuda e ensinamentos quando eu era estagiário no Laboratório de Patologia Ocular da UNIFESP.

Aos meus amigos e colegas de pós-graduação, **Ana Paula Hvenegaard, Daniela Castro Leandro e Luis Felipe de Moraes Barros**, pela amizade e agradável convívio nesses últimos anos.

À **Dra Renata Squarzoni e Dra Adriana Lima Teixeira**, pela amizade e importantes conselhos que sempre me ajudaram a seguir o meu caminho.

Aos meus colegas oftalmologistas veterinários, **Milena Helzel, Márcia Galego, Adriana Lustoza, Grazielle Massae Shimamura, Débora Gomes e Pedro Mancini Guedes**, pelos ensinamentos e amizade.

Ao **Prof. Dr. Miguel Burnier Jr. e Prof. Dr. Bruno Fernandes**, da McGill University, pela contribuição no presente trabalho.

À **Prof. Dra. Andréa Antunes**, pela ajuda e pelo incentivo à pesquisa científica.

Ao **Prof. Dr. Fabiano Montiani-Ferreira**, da Universidade Federal do Paraná, pelo entusiasmo pela Patologia Ocular e contribuição no presente trabalho.

À **Dra. Priscila Taboada**, do Histopet, pela contribuição no presente trabalho.

Aos secretários do Departamento de Clínica Cirúrgica da FMVZ USP, **Belarmino Ney Pereira e Alessandra Sousa**, por toda ajuda, cooperação e paciência.

À **Dra. Sheila Aparecida Coelho Siqueira**, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela ajuda e ensinamentos na área de Patologia.

Aos técnicos do Setor de Patologia do Hospital das Clínicas, pela excelente qualidade das lâminas histológicas.

À **Elza Faquim**, da Biblioteca da FMVZ USP, por toda ajuda e paciência.

À Fundação **CAPES** pela bolsa concedida.

RESUMO

PERLMANN, E. **Estudo morfológico das neoplasias melanocíticas uveais em cães.** [Morphologic study of the uveal melanocytic neoplasias in dogs]. 2010. 59 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

Os tumores de origem melanocítica representam as mais frequentes neoplasias intra-oculares diagnosticadas nos cães. O presente trabalho teve por objetivo realizar estudo retrospectivo das neoplasias melanocíticas da úvea do cão analisando suas características morfológicas e epidemiológicas. Foi estudado um total de 29 casos; destas, 51,7 % foram diagnosticadas como melanocitoma, enquanto que 48,3 % como melanoma. As raças mais acometidas foram SRD (sem raça definida), Cocker Spaniel Inglês e Labrador Retriever, porém não houve predominância racial significativa. A faixa etária foi de 6 a 15 anos, com média de 10,3 anos. Os tumores acometeram igualmente machos e fêmeas. A úvea anterior foi a localização mais comum, representando 96,5 % de todos os tumores, enquanto a úvea posterior representou 3,5 %, sendo o último, um melanoma. Em 5 casos, o tumor ocupava todo espaço intra-ocular, sendo todos melanomas. Os melanocitomas apresentaram predominância de células grandes, redondas ou poliédricas, densamente pigmentadas e núcleo pequeno. Os melanomas apresentaram 2 padrões celulares distintos. Dos 14 melanomas, 8 (57,2 %) eram compostos por células epitelióides, 2 (14,3 %) por células fusiformes, e 4 (28,5%) apresentaram padrão misto. Em 7 melanomas observou-se áreas de melanocitoma, sugerindo transformação maligna.

Palavras-chave: Melanoma. Melanocitoma. Uvea. Cães.

ABSTRACT

PERLMANN, E. **Morphologic study of the uveal melanocytic neoplasias in dogs.** [Estudo morfológico das neoplasias melanocíticas uveais em cães]. 2010. 59 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

Melanocytic tumors are the most common intraocular neoplasia in dogs. The aim of the present work was to perform a retrospective study of the canine uveal melanocytic neoplasias analyzing the morphologic and epidemiologic features. It was 29 cases in total; 51,7 % was diagnosed as melanocitoma, while 48,3 % was diagnosed as melanoma. The most common breed was mixed breed dogs, English Cocker Spaniel and Labrador, but there was no significant racial predominance. The age range was 6 to 15 years old, with mean of 10,3 years old. The tumors affected equally males and females. The anterior uvea was the most common site, representing 95,5 % of all tumors and the posterior uvea represented 3,5 %, the latter, was a melanoma. In five cases (17,2%), the tumor occupied the entire intraocular space, all of them melanomas. The melanocitomas presented predominance of round or poliedric, plump cells, densely pigmented with small nucleus. The melanomas presented two distinct patterns. Of the 14 melanomas, eight (57,2 %) was composed of epithelioid cells, two (14,3 %) of spindle cells, and four (28,5 %) presented mixed pattern. There were 7 melanomas that presented melanocitoma areas, suggesting malignant transformation.

Keywords: Melanoma. Melanocitoma. Uvea. Dogs.

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|-------------|---|----|
| Figura 1 - | Aspecto clínico de tumor pigmentado na íris de cão..... | 23 |
| Figura 2 - | A - Corte sagital do bulbo ocular de um cão mostrando massa pigmentada em íris, corpo ciliar e coróide. Observe que há extensão extra-ocular (seta). B - Corte histológico do bulbo ocular mostrando massa pigmentada em íris, corpo ciliar e coróide (HE)..... | 39 |
| Figura 3 - | Corte histológico de bulbo ocular apresentando tumor pigmentado de coróide (T) e hemorragia intra-ocular (seta) (HE)..... | 39 |
| Figura 4 - | Representação esquemática da localização dos melanocitomas..... | 40 |
| Figura 5 - | Representação esquemática da localização dos melanomas..... | 40 |
| Figura 6 - | Fotomicrografia de corte histológico de melanocitoma uveal em cão. Observe células redondas, densamente pigmentadas e pouca definição nuclear (HE, 140x) | 41 |
| Figura 7 - | Fotomicrografia de corte histológico de melanocitoma em cão despigmentado pela técnica de <i>bleaching</i> . Observe o núcleo pequeno e redondo das células (setas) (HE, 140x) | 42 |
| Figura 8 - | Fotomicrografia de corte histológico da área contendo células epitelióides de um melanoma. Observe núcleos redondos e citoplasma eosinofílico (HE, 140x) | 43 |
| Figura 9 - | Fotomicrografia de corte histológico mostrando um melanoma contendo células balonosas. Observe o núcleo redondo e citoplasma vacuolizado (setas) (HE, 400x) | 44 |
| Figura 10 - | Fotomicrografia de corte histológico da área contendo células fusiformes de um melanoma. Observe núcleos alongados, citoplasma eosinofílico e moderado grau de pleomorfismo (HE, 140x) | 45 |
| Figura 11 - | Fotomicrografia de corte histológico mostrando invasão do melanoma (M) na córnea (C). Observe o tecido neoplásico em relação à membrana de Descemet (setas) (HE, 100x) | 46 |
| Figura 12 - | Fotomicrografia de corte histológico mostrando melanocitoma invadindo a esclera (E) (setas amarelas). Observe a área de transição entre melanocitoma e melanoma (seta branca). (HE, 100x)..... | 47 |

LISTA DE GRÁFICOS

| | |
|--|----|
| Gráfico 1 - Representação gráfica da proporção sexual das neoplasias melanocíticas | 38 |
| Gráfico 2 - Representação gráfica da distribuição dos padrões celulares dos melanomas uveais..... | 43 |
| Gráfico 3 - Representação gráfica da invasão da córnea, esclera e extensão extra-ocular do melanocitoma e melanoma | 46 |

TABELA

| | |
|---|----|
| Tabela 1 - Distribuição dos tumores melanocíticos quanto à raça | 38 |
|---|----|

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|-----|---------------------|
| HE | hematoxilina-eosina |
| mm | milímetros |
| SRD | sem raça definida |
| Ed. | edição |
| = | igual |
| % | porcentagem |

SUMÁRIO

| | | |
|-------------|--|-----------|
| 1 | INTRODUCAO | 16 |
| 2 | REVISÃO DE LITERATURA..... | 17 |
| 2.1 | Anatomia do trato uveal do cão | 17 |
| 2.2 | Neoplasias melanocíticas..... | 18 |
| 2.3 | Nomenclatura..... | 20 |
| 2.4 | Melanoma em cães..... | 22 |
| 2.5 | Melanocitoma uveal canino | 21 |
| 2.6 | Melanoma uveal canino | 22 |
| 2.7 | Melanoma uveal felino | 25 |
| 2.8 | Melanoma uveal no ser humano | 25 |
| 2.9 | Diagnóstico diferencial..... | 27 |
| 2.10 | Comportamento biológico no cão, gato e no ser humano | 28 |
| 2.11 | Apresentações histológicas do melanocitoma e melanoma | 30 |
| 2.12 | Diagnóstico imunoistoquímico | 33 |
| 3 | OBJETIVO | 35 |
| 4 | MATERIAIS E MÉTODOS | 36 |
| 5 | RESULTADOS | 37 |
| 6 | DISCUSSÃO | 48 |
| 7 | CONCLUSÃO..... | 52 |
| | REFERÊNCIAS | 53 |
| | APÊNDICE | 59 |

1 INTRODUÇÃO

O estudo entre melanomas uveais em cães e seres humanos revela fascinantes similaridades e contrastes, em ambas as espécies as neoplasias intra-oculares de origem melanocíticas são as mais comuns (MOULD et al., 2002).

O melanoma uveal tem sido alvo de pesquisa devido ao seu potencial de perda da visão, assim como a diminuição da expectativa de vida do paciente. Apesar de avanços significativos em seu diagnóstico, infelizmente não houve muita alteração na taxa de sobrevivência em seres humanos (BLANCO et al., 2005).

Modelos animais vêm sendo usados para avaliar novas modalidades diagnósticas, terapêuticas e da detecção precoce de metástase (BLANCO et al., 2005).

Nos últimos anos, a frequência de neoplasias melanocíticas vem crescendo em seres humanos. Considerando que animais de companhia estão expostos aos mesmos fatores ambientais, o interesse por essas neoplasias vem aumentando (ROELS; TILMANT; DUCATELLE, 2001).

Assim sendo, objetivou-se neste estudo avaliar as características epidemiológicas e histopatológicas dos tumores melanocíticos uveais de cães, comparando com os achados da literatura, sendo esse o primeiro trabalho realizado no Brasil.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A revisão de literatura foi dividida em alguns tópicos relevantes descritos a seguir:

2.1 Anatomia do trato uveal do cão

O olho consiste em três camadas: a túnica fibrosa externa (córnea e esclera), a túnica vascular (úvea) e a túnica nervosa (retina e nervo óptico). A túnica vascular, ou úvea, um tecido altamente vascularizado, é dividida em três estruturas: íris e corpo ciliar, que fazem parte da úvea anterior, e coróide, que faz parte da úvea posterior (HENDRIX, 2007).

Em sua face anterior, a íris apresenta duas zonas: a zona pupilar e a zona ciliar. Um espessamento variável ântero-posterior da íris entre essas duas zonas é denominado colarete. A superfície anterior da íris é recoberta por uma camada modificada de células estromais, a camada marginal anterior. As demais partes da íris são o estroma e o músculo esfíncter, o epitélio anterior e o músculo dilatador, o epitélio pigmentado posterior e o colar pigmentado. O estroma, a maior porção da íris, é constituído por tecido conectivo fibroso entremeado por colágeno, células pigmentadas e não pigmentadas, e vasos sanguíneos em uma matriz mucopolissacarídea. A estrutura da íris não varia com a coloração, sendo variações de tonalidade associadas a variações na pigmentação estromal e arranjo na camada marginal anterior (MILLER, 2008).

As artérias ciliares longas temporal e nasal penetram na íris próximo à sua base e formam o círculo arterial maior, o qual pode ser incompleto. O suprimento vascular da íris de animais domésticos supera em muito aquele da íris na espécie humana, assim, procedimentos cirúrgicos próximos à sua base em animais, frequentemente resultam em hemorragia profusa se o círculo arterial maior for seccionado (MILLER, 2008).

O corpo ciliar localiza-se imediatamente posterior à íris. A íris e o corpo ciliar, juntos, recebem a denominação de úvea anterior. Em sua face posterior o corpo ciliar tem numerosas pregas, denominadas processos ciliares. Essa área do corpo ciliar é denominada pars plicata (parte pregueada) e se prolonga posteriormente como uma área plana (pars plana), a qual se une à retina. As fibras zonulares, que sustentam a lente, originam-se da pars plana, entre os processos ciliares. Seccionando-se o corpo ciliar, este é visto de forma triangular, com um

lado aderido à esclera, um lado faceando o corpo vítreo e sua base dando origem à íris e o ângulo iridocorneano (MILLER, 2008).

O corpo ciliar é recoberto por duas camadas de epitélio, a camada interna é pigmentada e contínua a um epitélio semelhante na superfície posterior da íris e ao epitélio pigmentar da retina (MILLER, 2008).

A coróide é um tecido vascular fino e pigmentado que forma a úvea posterior. A coróide sustenta e nutre a retina, que esta localizada em sua face interna (HU; SIMON; SARNA, 2008). Ela se junta ao corpo ciliar anteriormente e se localiza posteriormente entre a retina e a esclera. A coróide é muito vascularizada, com capilares dispostos em uma única camada na superfície interna para nutrir as camadas retinianas externas. O estroma da coróide contém numerosos melanócitos que formam um fundo escuro para a retina. Em todos os animais domésticos, excetuando os suínos, uma camada refletiva – *o tapetum lucidum* – situa-se dentro da camada capilar interna e é penetrado por numerosos pequenos capilares (MILLER, 2008).

Mafee (1998) comenta que, por se tratar de uma estrutura altamente vascularizada, a úvea oferece um favorável substrato para o crescimento de células tumorais.

2.2 Neoplasias melanocíticas

Tanto as formas benignas ou malignas dos tumores melanocíticos oculares podem se manifestar em animais (MOULD et al., 2002; DUBIELZIG et al., 2010).

Na Medicina Humana, as neoplasias melanocíticas foram identificadas na antiguidade em indivíduos mumificados que viveram há mais de 2000 anos. Os primeiros relatos em cães foram realizados há apenas um século (CAMARGO; CONCEIÇÃO; COSTA, 2008).

O melanoma é uma neoplasia maligna comum no cão originária de melanócitos ou melanoblastos (GOLDSCHMIDT, 1994) e pode ocorrer em todos os animais domésticos, de laboratório e em seres humanos (CAMARGO; CONCEIÇÃO; COSTA, 2008). Os melanócitos são células dendríticas produtoras de melanina, pigmento responsável pelas diferentes cores da pele, pelo e íris (PERRONE, 2001). O melanócito normal é derivado de melanoblastos da neuroectoderme que durante a embriogênese migram para a epiderme,

derme, e outras localizações (SMITH; GOLDSCHMIDT; McMANUS, 2002), como a úvea (HU; SIMON; SARNA, 2008). Os melanossomos acumulados dentro do citoplasma dos ceratinócitos servem para proteger a pele contra os efeitos prejudiciais da radiação ultravioleta (CAMARGO; CONCEIÇÃO; COSTA, 2008). A síntese de melanina ocorre no interior dos melanossomas, organelas especializadas que possuem tirosinase ativa, enzima observada exclusivamente em melanócitos, a qual promove conversão da tirosinase em melanina (BARNHILL, 1995).

Os melanócitos oculares estão presentes na conjuntiva e no trato uveal. Os melanócitos uveais são encontrados na íris, corpo ciliar e coróide (HU, 2005).

Atualmente, pouco é conhecido sobre o início do melanoma nos animais, e em seres humanos e caprinos, foi associado à mutação secundária à radiação solar UVA e UVB (SMITH; GOLDSCHMIDT; MCMANUS, 2002). Hu (2005) afirma que os melanomas de coróide e corpo ciliar não são originados pela exposição solar, uma vez que essas estruturas recebem pouca radiação solar, porém Hu (2005) relacionou os melanomas de conjuntiva e íris como possível consequência dessa exposição.

Em seres humanos, o melanoma é mais comum em pessoas com íris e pele clara, fato não observado em cães, isso pode estar relacionado mais com fatores genéticos que ambientais (HU, 2005). Di Cesare et al. (2009) demonstraram que a luz azul pode aumentar significativamente a proliferação celular dos melanomas uveais.

Melanomas uveais podem ser induzidos com injeção intravenosa de material radioativo em cães da raça Beagles (TAYLOR et al., 1972), e em gatos, melanomas foram induzidos pela inoculação do vírus do sarcoma felino (FeSV) (SHADDUCKJ et al., 1981).

2.3 Nomenclatura

Os primeiros relatos da ocorrência de neoplasias melanocíticas em animais domésticos datam de 1896, 1899 e 1911 e empregavam diferentes termos para designar estes processos: carcinoma melânico, sarcoma melânico e melanossarcoma (MULLIGAN, 1949). A nomenclatura dos tumores melanocíticos intra-oculares são inconsistentes na literatura (HENDRIX, 2007), isso porque há variações do comportamento clínico e localização dos melanomas entre as espécies. Na literatura Veterinária, as neoplasias melanocíticas com

comportamento biológico benigno foram classificadas como “melanoma benigno” e as neoplasias com comportamento biológico maligno de “melanoma maligno” (TRUCKSA; MCLEAN; QUINN, 1985).

Friedman, Miller e Dubielzig (1989) sugeriram um sistema simplificado onde o melanoma uveal anterior seja dividido em benigno ou maligno com base nas evidências histológicas de anaplasia celular. Segundo Friedman, Miller e Dubielzig (1989), o termo maligno é definido como uma neoplasia com possibilidade de metástase.

Em relação com a Medicina Humana, existem algumas diferenças referentes a termos, principalmente tratando-se de tumores melanocíticos intra-oculares. Por exemplo, a palavra “melanoma” na Medicina Humana é indicativa de malignidade, enquanto na Medicina Veterinária o melanoma é usado especificamente como “melanoma maligno” (TRUCKSA; MCLEAN; QUINN, 1985). Trucksa, Mclean e Quinn (1985) comparam o termo “nevo”, usado na Medicina Humana, como equivalente de “melanoma benigno”.

Recentemente o termo melanoma tem sido usado para caracterizar a neoplasia melanocítica com característica histológica maligna e melanocitoma a neoplasia com característica histológica benigna (GIULIANO et al., 1999, HENDRIX, 2007), porém Bussanich et al. (1987) e Friedman, Miller e Dubielzig (1989) consideram o termo melanocitoma confuso, pois deriva do uso na Oftalmologia Humana, tratando-se de um tumor plano que ocorre próximo ao disco óptico.

2.4 Melanoma em cães

O melanoma é relativamente comum no cão, somando 3 % de todas as neoplasias e 7 % de todas as neoplasias malignas (SOUZA et al., 2006). Os locais frequentemente acometidos são a cavidade oral (56 %), lábios (23 %), pele (11%), e dígitos (8 %). Tecidos oculares representam apenas 2 % (SMITH; GOLDSCHMIDT; MCMANUS, 2002).

O melanoma cutâneo pode surgir em diferentes partes do corpo (ROELS; TILMANT; DUCATELLE, 2001) e existe uma predisposição para cães densamente pigmentados, como o Schnauzer miniatura, Schnauzer Padrão, Scottish Terrier e Doberman (SMITH; GOLDSCHMIDT; MCMANUS, 2002), e o Cocker Spaniel Inglês e o Poodle tem predisposição para desenvolver melanoma oral (RAMOS-VERA et al., 2000).

Existe uma notável diferença entre o comportamento biológico do melanoma em diferentes localizações do organismo do cão. A maioria dos tumores orais tem comportamento maligno, enquanto melanomas cutâneos têm comportamento benigno, com exceção daqueles acometendo os dígitos (ROELS; TILMANT; DUCATELLE, 2001; BOLON; CALDERWOOD; HALL, 1990).

A maioria dos cães que apresentam melanoma tem mais de 10 anos de idade, mesmo assim pode ocorrer a partir de um ano de idade. Uma frequência maior tem sido relatada em cães machos, similar a humanos onde a proporção de melanomas orais macho/fêmea é 2-3:1 (SMITH; GOLDSCHMIDT; MCMANUS, 2002).

As neoplasias melanocíticas oculares podem acometer as pálpebras, conjuntiva, órbita, limbo e úvea (MOULD et al., 2002).

2.5 Melanocitoma uveal canino

O termo melanocitoma designa as neoplasias benignas originárias de melanócitos. Também já foi chamado de nevus melanocítico, nevus nevoelular, nevus pigmentado, nevus azul e melanoma benigno (PERRONE, 2001).

No ser humano, o melanocitoma é mais comumente associado ao nervo óptico, mas ocasionalmente pode ser encontrado no trato uveal (FINEMAN et al., 1998). Não há relatos de melanocitoma associado ao disco óptico no cão, porém é um achado comum na úvea anterior, podendo raramente afetar a coróide (DUBIELZIG et al., 2010).

Dentre os tumores melanocíticos intra-oculares, o melanocitoma soma 80 %, enquanto o melanoma apenas 20 % (ESSON et al., 2007; DUBIELZIG et al., 2010). A diferenciação clínica entre os tumores melanocíticos não é confiável, uma vez que o melanocitoma pode ser localmente agressivo, invadindo o ângulo de drenagem e tecidos adjacentes (MOULD et al., 2002), sendo o exame histopatológico essencial no diagnóstico definitivo (ESSON et al., 2007). Apesar dos melanocitomas serem benignos, quando localizados na íris podem necrosar espontaneamente e a dispersão de pigmentos pode invadir o ângulo de drenagem e causar glaucoma secundário (FINEMAN et al., 1998).

Dubielzig et al. (2010) diagnosticaram, até o presente momento, 1090 melanocitomas e 334 melanomas. Entre os melanocitoma, 94 % afetavam a úvea anterior e 6 % afetavam a

coróide. A média de idade dos animais acometidos com o melanocitoma foi de 9,7 anos, porém cães com menos de dois anos estavam presentes na amostra, não havendo predisposição racial.

O melanocitoma frequentemente ocorre em olhos pigmentados ou apresentando melanose (DUBIELZIG et al., 2010). Independentemente da extensão, a remoção do olho geralmente é curativa, entretanto Dubielzig et al. (2010) relataram recorrência orbitária em três casos na forma de melanoma.

2.6 Melanoma uveal canino

O cão é mais frequentemente diagnosticado com melanoma intra-ocular comparado com outros animais domésticos, sendo essa a neoplasia intra-ocular mais prevalente nessa espécie (BUSSANICH et al., 1987). Geralmente são unilaterais, havendo poucos relatos da ocorrência da forma bilateral (BARROS et al., 1989; BRUNELLI et al., 2004). Apesar do estudo de Giuliano et al. (1998) ter revelado maior prevalência de raças como o Labrador Retriever, Golden Retriever e Schnauzers, concluiu-se que esse achado é apenas um reflexo da popularidade dessas raças, não havendo predisposição racial nos melanomas uveais em cães. É tipicamente uma neoplasia esporádica que ocorre em animais mais velhos e aparentemente não há predisposição sexual (MOULD et al., 2002).

A úvea anterior é o local mais comum para sua ocorrência, podendo ocorrer também na coróide (SMITH; GOLDSCHMIDT; McMANUS, 2002). Os achados clínicos estão relacionados com o crescimento e expansão do próprio tumor e suas alterações secundárias. Um simples exame oftalmológico pode revelar a presença de uma massa pigmentada intra-ocular, porém alterações secundárias podem dificultar seu diagnóstico (MOULD et al., 2002). Quando localizada na íris, os sinais clínicos incluem espessamento da mesma e pupila irregular (Figura 1). Os sinais podem incluir alterações secundárias à uveíte como hifema, edema de córnea, congestão episcleral, buftalmia, catarata, descolamento de retina causando perda da visão (BUSSANICH et al., 1987). Glaucoma secundário é alteração comum no melanoma uveal (MOULD et al., 2002), causado pela obstrução do ângulo de drenagem por células neoplásicas ou por melanófagos flutuantes no humor aquoso (HENDRIX, 2007). A

massa intra-ocular pode crescer e ocupar todo espaço intra-ocular ou expandir-se para o espaço extra-ocular (BUSSANICH et al., 1987).



Figura 1 - Aspecto clínico de tumor pigmentado na íris de cão

Dubielzig et al. (2010) diagnosticaram 334 casos de melanoma em cães, sendo 323 localizados na úvea anterior e apenas 11 na coróide. A idade média foi de 10,2 anos e não havia nenhum caso abaixo de dois anos de idade, como acontece com melanocitomas. Apesar de o melanoma ter características histológicas malignas, a taxa de metástase é baixa (WILCOCK; PEIFFER, 1986).

O melanoma em cães tende a ter crescimento nodular ao invés de infiltrações difusas na íris, como ocorre em gatos (HENDRIX, 2007). Os tumores uveais que penetram na esclera podem simular tumor limbal, podendo ser diferenciado pelo exame gonioscópico (HENDRIX, 2007).

A ultrassonografia ocular é útil para determinar o diagnóstico, localização e extensão dos tumores, principalmente em olhos com opacidades de meios transparentes (BAPTISTA; VILLAGRASA; MARINHO, 2006), mostrando com precisão o tamanho, localização e extensão da lesão. No modo A, observa-se alto pico inicial, refletividade interna com amplitude decrescente média/baixa, denominado ângulo kappa e alto eco na base da lesão que

correspondente à esclera. No modo B observa-se uma massa hiperecólica ou isoecólica sem a formação de sombra acústica (BAPTISTA; VILLAGRASA; MARINHO, 2006). A tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética são exames subsidiários importantes na detecção de extensões extra-oculares ou tumores orbitários provocando indentação ocular em seres humanos (CUNHA et al., 2010). A ressonância magnética recentemente vem sendo estudada em cães acometidos por neoplasias intra-oculares (KATO et al., 2005). O exame clínico deve ser realizado em todo animal acometido por essas neoplasias para descartar outros focos, primário ou metastático (MOULD et al., 2002).

Macroscopicamente, o melanoma uveal anterior pode ser dividido em três grupos baseados em seus padrões de crescimento, podendo haver sobreposição entre as categorias. Os tumores de corpo ciliar formam o primeiro e maior grupo, onde o diâmetro do tumor está no corpo ciliar, com invasão anterior na íris, posterior na coróide e com crescimento em direção à esclera. O segundo grupo é formado por tumores originários da íris e que expandem anteriormente para a câmara anterior. O terceiro grupo são aqueles tumores de íris que crescem de maneira circunscrita, de uma forma quase simétrica, chamada de *ring melanoma* (melanoma circular). Em todos os grupos pode haver invasão escleral, do estroma da córnea ou ângulo iridocorneano. Outras alterações como luxação do cristalino, descolamento de retina e hialóse asteróide podem estar presentes (MOULD et al., 2002).

Os melanomas de coróide são aqueles localizados inteiramente na coróide e, macroscopicamente, apresentam-se como uma massa densamente pigmentada subretiniana claramente delimitada. Descolamento de retina e hemorragia subretiniana pode estar presentes. Com seu crescimento, muitos tumores de coróide rompem a membrana de Bruch, assumindo um aspecto característico: formato em cogumelo (MOULD et al., 2002).

Quando o tumor está confinado ao próprio olho, o tratamento indicado é a enucleação. A exenteração está indicada quando há extensão extra-ocular do tumor (RYAN; DITERS 1984). Segundo Willis e Wilkie (2001), a baixa taxa de metástase e a eficiência não comprovada da enucleação tornam esse procedimento em olhos visuais e livres de inflamação injustificada. Outras opções de tratamento incluem a iridectomia ou fotocoagulação com laser diodo em pequenos tumores pigmentados da íris (WILLIS; WILKIE, 2001). Não há indícios que quimioterapia seja eficaz no tratamento do melanoma (CAZALOT; RAYMOND-LETRON; REGNIER, 2008). O diagnóstico precoce e tratamento cirúrgico rápido aumentam as chances de um prognóstico favorável (RYAN; DITERS, 1984).

2.7 Melanoma uveal felino

O melanoma no gato é menos comum comparado com o cão, somando 1 % de todas as neoplasias orais e 0,5 % de todas as neoplasias cutâneas (SMITH; GOLDSCHMIDT; MCMANUS, 2002).

O melanoma uveal é a neoplasia intra-ocular mais comum no gato, sendo a porção anterior a mais afetada e estudo de Patnaik e Mooney (1988) mostrou que 60 % desses tumores acometiam apenas a íris, apresentam-se como hiperpigmentação focal ou difusa, ao invés de uma massa sólida ou nódulo. O melanoma uveal no gato, nos estágios iniciais, muitas vezes, é diagnosticado como melanose (DUBIELZIG et al., 2010). O glaucoma é um achado comum devido à invasão do tumor no ângulo de drenagem (SMITH; GOLDSCHMIDT; MCMANUS, 2002).

O melanoma uveal felino foi dividido em quatro principais grupos com base no tipo celular: epitelióides, fusiformes, células com bordas indistintas e núcleo vesicular, e células grandes densamente pigmentadas com núcleo pequeno (DUNCAN; PEIFFER, 1991). Duncan e Peiffer (1991) afirmam que a classificação de Callender, que descreve o melanoma uveal em seres humanos, é inapropriada para descrever o melanoma uveal felino.

O melanoma uveal felino tem alta taxa de metástase, diferente dos cães, e pode chegar a 66 %, três anos após a enucleação, porém metástases foram relatadas depois de longo período de latência. Como o bulbo ocular é desprovido de sistema linfático, suspeita-se que a metástase ocorra através do plexo venoso episcleral para a esclera e pelos linfócitos periorculares (DUNCAN; PEIFFER, 1991).

2.8 Melanoma uveal no ser humano

O melanoma da úvea representa a neoplasia maligna primária intra-ocular mais comum no adulto. É também o tumor maligno primário mais prevalente da íris, embora corresponda a cerca de 5% dos melanomas uveais (FERREIRA et al., 2009). Nos seres humanos, a coróide é a localização mais comum dos melanomas intra-oculares e demonstram

variantes morfológicas que permitem predizer seu comportamento biológico (MOULD et al., 2002).

Um dos fatores de risco já estabelecido é ser caucasiano e há discussão quanto à existência de predisposição genética. Diferentemente dos melanomas cutâneos, a exposição solar como fator de risco ainda é controversa. Está bem documentada a capacidade de causar metástases hematogênicas (principalmente para o fígado). Os tratamentos adotados para o melanoma uveal envolvem enucleação, ressecção local e aplicação de placa radioativa episcleral. A sobrevida em cinco anos após enucleação varia de 16% a 53%, dependendo do tamanho do tumor e 90% das mortes relacionadas ao tumor ocorrem nos primeiros 15 anos (SINGH; BERGMAN; SEREGARD, 2005). Midea et al. (1999) relataram metástase cerebral após 27 anos da enucleação de um olho que apresentava melanoma de coróide.

O melanoma da úvea representa um tumor com importante agressividade, em que o diagnóstico precoce pode modificar o prognóstico de vida do portador (CUNHA et al., 2010).

Na escolha da terapêutica mais adequada deve-se considerar a clínica do paciente com o intuito de controlar o tumor sem colocar em risco a saúde do paciente. Algumas opções terapêuticas estão indicadas para diferentes situações: observação periódica, fotocoagulação, radioterapia, braquiterapia, ressecção cirúrgica localizada, enucleação e exenteração. Todos atuando localmente, raramente alterando a sobrevida. O principal fator determinante na escolha do tratamento é o tamanho da lesão tumoral. Geralmente, tumores de 2 a 3 mm de espessura e sem sinais de atividade podem ser seguidos com observação periódica; tumores médios com espessura de 3 a 5 mm podem ser tratados com braquiterapia, ressecção localizada ou até enucleação. Tumores grandes com espessura entre 5-10 mm podem ser tratados com braquiterapia ou enucleação e para aqueles ainda maiores, com espessura entre 10 a 15 mm já se indica enucleação (CUNHA et al., 2010). A iridectomia é recomendada para tumores localizados na íris, porém há risco de recidiva (FERREIRA et al., 2009).

Apenas 5 a 8 % dos melanomas uveais no homem estão localizados na úvea anterior e tem menor chance de disseminação que o melanoma de coróide, mesmo apresentando morfologia semelhante. Esse fato pode estar relacionado com a detecção precoce, ou pode ser uma característica do tumor nessa localização (ZIMMERMAN, 1967).

O estudo histológico do tumor apresenta importância prognóstica. O diagnóstico histológico de células epitelióides sugere pior prognóstico no homem. Tumores grandes, com alta atividade mitótica, infiltração escleral e necrose tumoral, podem também piorar o

prognóstico no ser humano. Outros fatores prognósticos são: infiltração linfocitária, presença de células na margem do nervo óptico e disseminação orbitária (CUNHA et al., 2010).

Geralmente, no momento do diagnóstico do melanoma ocular, os pacientes não apresentam metástases sistêmicas detectáveis. Cerca de 20% dos pacientes enucleados desenvolvem doença metastática, de 24 a 36 meses após enucleação do bulbo ocular. Dessa forma, o seguimento oftalmológico e sistêmico após a enucleação é imprescindível (CUNHA et al., 2010). Uma nova forma de se obter informação prognóstica em tumores sólidos é a pesquisa de células malignas circulantes no sangue periférico (FERNANDES et al., 2007).

2.9 Diagnóstico diferencial

Diversas neoplasias intra-oculares já foram descritas nos cães (WILLIS; WILKIE, 2001). O adenocarcinoma de corpo ciliar é a segunda neoplasia intra-ocular mais comum no cão, e apresenta comportamento benigno (TRUCKSA; MCLEAN; QUINN, 1985). Essas neoplasias podem ser pigmentadas ou não, solidas ou papilíferas, e invasivas ou não. O adenocarcinoma pigmentado do epitélio pigmentar do corpo ciliar pode mimetizar neoplasias melanocíticas e o uso de técnicas histológicas específicas para seu diagnóstico, como o *bleaching*, pode ser necessário (PERLMANN et al., 2010).

As neoplasias secundárias intra-oculares mais comuns são o linfoma, carcinoma pulmonar e hemangiossarcoma. O melanoma pode metastizar para o olho e geralmente a mucosa oral é o sitio primário devido ao seu comportamento biológico mais agressivo comparada com melanomas de outras localizações (TRUCKSA; MCLEAN; QUINN, 1985).

O cisto de íris pode apresentar-se como uma massa pigmentada, podendo mimetizar um melanoma, porém não necessita, na maioria das vezes, tratamento cirúrgico (HENDRIX, 2007). Seu diagnóstico pode ser realizado através da transiluminação e ultrassonografia ocular (MILLER, 2008).

O estafiloma, uma ectasia escleral, pode também mimetizar tumores pigmentados de corpo ciliar aparentando invadir a esclera (HENDRIX, 2007).

A melanose ocular é outra alteração da íris que pode ser confundida clinicamente com melanoma. Pode haver espessamento da base da íris, glaucoma secundário pela obstrução por células pigmentadas do ângulo de drenagem e também escurecimento local da esclera.

Geralmente apresenta-se unilateralmente, podendo ser bilateral no Cairn Terrier (DUBIELZIG et al., 2010). Muitos patologistas consideram que a melanose ocular é uma variação do melanocitoma difuso na íris, porém Dubielzig et al. (2010) só considera melanocitoma quando há nódulo uveal ou quando a massa é povoada pela mistura de células redondas e fusiformes densamente pigmentadas.

O tratamento da melanose ocular é a enucleação devido ao glaucoma secundário e a suspeita de neoplasia (DUBIELZIG et al., 2010).

2.10 Comportamento biológico no cão, gato e no ser humano

A correlação entre os aspectos histológicos e o prognóstico dos tumores melanocíticos em cães oferece pouca perspectiva sobre o comportamento biológico e pouco consenso na literatura (SPANGLER; KASS, 2006).

Muito foi publicado na década de 80 na tentativa de estabelecer correlação entre morfologia, macro e microscópica, e o comportamento biológico dos tumores melânicos nos cães para estabelecimento de valores prognósticos (DITERS et al., 1983; RYAN; DITERS, 1984; TRUCKSA; MCLEAN; QUINN, 1985; WILCOCK; PEIFFER, 1986).

Tanto a localização, como as características histológicas de malignidade são fatores importantes na classificação das neoplasias melanocíticas. Neoplasias uveais densamente pigmentadas tendem a ter comportamento biológico benigno, diferentemente das neoplasias pouco pigmentadas, que podem demonstrar comportamento biológico mais agressivo (ESSON et al., 2007).

Metástases ocorrem via hematogênica e frequentemente quando há extensão extra-ocular, ou seja, quando o tumor invade o tecido escleral e cresce para fora do olho (TRUCKSA; MCLEAN; QUINN, 1985). Heindl et al. (2009) descobriram que melanomas com expansão extra-ocular apresentam vasos linfáticos, inexistentes nos melanomas confinados ao olho, sugerindo que esses tumores podem apresentar metástase linfática. Ainda assim, neoplasias confinadas à íris ou corpo ciliar, sem invasão escleral, também podem disseminar ou invadir o nervo óptico e estender-se até o quiasma óptico (RYAN; DITERS, 1984; FRIEDMAN; MILLER; DUBIELZIG, 1989).

Em estudo com 48 neoplasias melanocíticas da úvea de cão, houve apenas três metástases. Esse dado revela a baixa taxa de metástase do melanoma uveal em cães (WILCOCK; PEIFFER, 1986).

Metástases podem acometer o pulmão, fígado, rins, linfonodos, baço, coração e cérebro (DITERS et al., 1983, RYAN; DITERS, 1984, GALAN et al., 2009). Recidiva orbitária também pode ocorrer (DUBIELZIG et al., 2010).

O melanoma uveal pode ser primário ou secundário, não sendo possível diferenciar ambos pelo exame histopatológico (ESSON et al., 2007). A neoplasia primária é o mais frequente na úvea, entretanto todo cão apresentando tumor pigmentado deve ser examinado para descartar outros focos, principalmente na cavidade oral, sendo esse o foco primário mais comum de metástase intra-ocular (KONRADE et al., 2009).

A taxa de mitose já foi considerada como parâmetro mais acurado na predileção do potencial metastático; com índice maior que quatro figuras de mitose por 10 campos de grande magnificação (430x), um alto indicativo de potencial metastático (WILCOCK; PEIFFER, 1986). Indiferentemente da localização, os fatores histológicos como taxa de mitose, atipia nuclear e invasibilidade do tumor podem ser considerados como fator prognóstico (ESSON et al., 2007). Entretanto, a predileção morfológica de malignidade tem sido inconsistente na literatura (ESSON et al., 2007). Foi sugerido que a simples presença de mitose já é indicativa de malignidade (DUBIELZIG, 1990). Wilcock e Peiffer (1986) afirmaram que o tipo celular do melanoma também não é preditivo do comportamento biológico, como ocorre no ser humano. Giuliano et al. (1999) observaram que cães com melanoma uveal tiveram expectativa de vida menor que cães com melanocitoma, contrastando com o dogma que o melanoma só é relevante para aquelas alterações restrita ao próprio olho. O tamanho e a extensão do tumor, assim como a taxa de mitose não foram preditivos do comportamento biológico, contrastando com as afirmações anteriores. Metástase pode ocorrer entre três meses a um ano após a enucleação (HYMAN; KOCH; WILCOCK, 2002).

A baixa taxa de metástase relatada e a eficácia ainda não comprovada da enucleação em impedir a metástase tornam esse procedimento difícil em olhos não inflamados, normotensivos e visuais (HENDRIX, 2007).

O melanoma pode ter diferentes comportamentos biológicos dependendo de sua localização no olho (WILCOCK; PEIFFER, 1986). A neoplasia oral é mais agressiva que a

ocular, assim como a neoplasia uveal é mais agressiva que a neoplasia epibulbar (WILCOCK; PEIFFER, 1986).

Segundo Wilcock e Peiffer (1986), a idéia de que tumores devem ser considerados malignos por sua ação destrutiva no olho não é válida. Seu crescimento é primariamente por expansão bruta, e sua proximidade com o ângulo de drenagem é responsável pelo glaucoma secundário e consequente perda visual.

Em estudo com 91 melanomas uveais caninos, não houve disseminação tumoral de nenhum melanocitoma depois da enucleação (0/52), diferente dos melanomas (4/9). O número de melanocitomas foi superior ao de melanomas (WILCOCK; PEIFFER, 1986), similar ao resultado do estudo de Giuliano et al. (1999). Mesmo comparado aos melanocitomas, morte pelo melanoma uveal em cães é incomum e pode chegar a aproximadamente 8 % (GIULIANO et al., 1999; MOULD et al., 2002).

Para Dubielzig et al. (1985) e Friedman, Miller e Dubielzig (1989), os tumores melanocíticos de coróide no cão são benignos, porém existem relatos de metástase (HYMAN; KOCH; WILCOCK, 2002). É provável que o melanoma de coróide seja subdiagnosticado pela falta de exames fundoscópicos de rotina (DUBIELZIG et al., 1985).

2.11 Apresentações histológicas do melanocitoma e melanoma

O diagnóstico histológico das neoplasias melanocíticas pode trazer algumas dificuldades, principalmente no que se refere à diferenciação entre melanoma e melanocitoma. Nesses casos, o *bleaching* é muitas vezes essencial para avaliar o núcleo e citoplasma dos tumores excessivamente pigmentados (PERRONE, 2001).

Histologicamente, o melanocitoma é composto de células uniformes, grandes, redondas a poligonais, com núcleo pequeno e grande quantidade de melanina no citoplasma (FINEMAN et al., 1998). Quanto mais maligno, mais células fusiformes e menos células redondas densamente pigmentadas começam a predominar. O valor mitótico é uma característica valiosa para diferenciar melanoma do melanocitoma. Mais de quatro figuras de mitose por 10 campos de grande aumento é indicativa de melanoma, porém não de seu comportamento biológico (DUBIELZIG et al., 2010).

No estudo de Wilcock e Peiffer (1986), aqueles tumores originados na úvea anterior cresceram expansivamente ao invés de invasivamente, e regularmente invadiam o ângulo de drenagem e o estroma da córnea periférica. Melanócitos neoplásicos livres na câmara anterior foram identificados em diversos casos. Necrose com infiltração linfoplasmocitária perivascular foi outro achado comum.

O melanoma pode ser menos pigmentado que o melanocitoma, podendo ser amelanótico (DUBIELZIG et al., 2010). Características anaplásicas do núcleo incluindo anisocariose, cariomegalia, nucléolo proeminente são normalmente encontradas (DUBIELZIG et al., 2010). Alguns melanomas apresentam áreas de melanocitoma, sugerindo transformação maligna (DUBIELZIG et al., 2010; PERLMANN et al., 2010).

Segundo a classificação de Callender (1931) para o melanoma uveal em seres humanos, há dois padrões citológicos principais: fusiforme e epitelióide. Callender identificou dois subtipos de células fusiformes baseado na característica nuclear. O subtipo A tem núcleo delgado com cromatina fina e nucléolo indistinto. O subtipo B tem um núcleo maior, cromatina grosseira e nucléolo mais proeminente. Atividade mitótica é rara no subtipo A e infrequente no subtipo B. O padrão epitelióide é composto por células grandes e mais pleomórficas que as fusiformes. As células epitelióides geralmente apresentam citoplasma abundante com bordas distintas, dando a célula um formato poliédrico. Frequentemente apresenta espaço extracelular entre as células adjacentes. Essa perda de coesão é um dos principais fatores de diferenciação entre o padrão fusiforme e epitelióide. Outro fator importante é o núcleo redondo, grande, com o envelope nuclear apresentando endentações irregulares. A cromatina é grosseira e marginalizada, o citoplasma amplo e eosinofílico. Ocasionalmente células epitelióides bizarras ou multinucleadas podem estar presentes. A atividade mitótica é maior que no padrão fusiforme (McLEAN et al., 1993).

Callender (1931) dividiu o melanoma uveal em padrão: fusiforme A, fusiforme B, epitelióide e misto. McLean, Zimmerman, e Evans (1978) recomendaram que a classificação de Callender (1931) sobre os padrões fusiformes A e B fossem considerados apenas como melanomas fusiformes. Essa designação elimina o problema de classificar os melanomas mistos de fusiformes A e B.

O melanoma uveal canino consiste de variáveis combinações de células pigmentadas fusiformes ou redondas. As células fusiformes podem ter núcleo pequeno, redondo ou alongado e bordas celulares indistintas (MOULD et al., 2002).

As células ovóides são redondas ou ovais, e maiores e mais pleomórficas que as células fusiformes, com maior proporção núcleo/citoplasma. Os núcleos são maiores com cromatina escassa e marginalizada, e nucléolo proeminente. As células neoplásicas podem ser fortemente ou fracamente unidas e as bordas celulares variavelmente distintas. Mitoses são mais frequentes nesse grupo, mas pode variar em casos individuais (MOULD et al., 2002).

Células grandes, densamente pigmentadas, arredondadas ou poliédricas geralmente estão presentes (MOULD et al., 2002). Essas células foram consideradas como epitelióides no passado, mas lhes faltam as características de anaplasias nuclear e citoplasmática no qual caracteriza as células epitelióides dos melanomas oculares (DITERS et al., 1983). Essas células também já foram consideradas macrófagos, porém uma análise das estruturas citoplasmáticas pela microscopia eletrônica revelou pré-melanossomos ou melanossomos maduros não fagocitados, provando tratar-se de células neoplásicas. Esses achados levam a um dilema no que se referem ao prognóstico quando cirurgias referem material pigmentado derramado no campo cirúrgico durante a enucleação. Na opinião de Diters et al. (1983), essas células são incapazes de mitose já que sua presença não está associada a recidivas. Assim a presença de material líquido e escuro no estroma orbitário não deve afetar o prognóstico.

Para Diters et al. (1983), o critério usado para diferenciação entre fusiforme A, fusiforme B e epitelióide são características normalmente usadas para diferenciar melanoma benigno e maligno. Diters et al. (1983) referem que há melanomas de células fusiformes A quando há predominância de células fusiformes pequenas com núcleo alongado e delgado, com proporção núcleo/citoplasma pequeno e figuras de mitose extremamente raras. Apresentando também células grandes, redondas e densamente pigmentadas. As células fusiformes B são maiores, menos alongadas e tem nucléolo evidente. Elas são maiores e mais grossas, e o núcleo e a cromatina são mais irregulares, sugerindo anaplasia nuclear. A proporção núcleo/citoplasma é maior e figuras de mitose são mais frequentes. As células epitelióides também apresentam anaplasia nuclear com nucléolo proeminente, mas o citoplasma é redondo ou poligonal em vez de alongado. Diters et al. (1983), Ryan e Diters (1984) e Trucksa, McLean e Quinn, (1985) usaram a classificação de Callender (1931) para descrever a morfologia dos melanomas caninos. Friedman, Miller e Dubielzig (1989) e Mould et al. (2002) afirmaram que a classificação de Callender (1931) para os melanomas uveais em seres humanos é inapropriada para cães. As células fusiformes A não existem nos cães. As células epitelióides de núcleo grande, citoplasma eosinofílico com bordas bem definidas, também não. As células fusiformes nos cães são compatíveis com as fusiformes B,

porém menores e menos pleomorficas. As células grandes, redondas, repletas de melanina, que existem em diversos tumores de cães, não fazem parte da classificação de Callender, porém assemelham-se muito com o melanocitoma humano (MOULD et al., 2002). Os valores prognósticos da classificação de Callender não podem ser extrapolados para os melanomas de cães (FRIEDMAN; MILLER; DUBIELZIG, 1989; MOULD et al., 2002), pois o número de metástase é menor do que seria esperado se a classificação de Callender predissesse o comportamento biológico dos melanomas caninos (FRIEDMAN; MILLER; DUBIELZIG, 1989).

Nos seres humanos, as células fusiformes A e B tem menor taxa de metástase comparada com tumores compostos por células epitelióides ou padrões mistos (MCLEAN et al., 1993).

Vários fatores histológicos vêm sendo considerados como indicadores de prognóstico no cão. Porém, fatores como necrose, inflamação, grau de pigmentação, invasão de córnea, ângulo de drenagem e episclera, não foram úteis como indicativo prognóstico (MOULD et al., 2002). Segundo Giuliano et al. (1999), a taxa de mitose não é indicativa prognóstica no cão, e em estudo de Wilcock e Peiffer (1986), o tipo celular também não. Esses dados são comparáveis com os melanomas cutâneos (GROSS; IHRKE; WALDER, 1992).

Os melanomas amelanicos podem assumir padrões morfológicos extremamente variados, podendo mimetizar carcinomas, sarcomas, linfomas, plasmocitomas, entre outros (BANERJEE E HARRIS, 2000). Os melanomas hipopigmentados podem apresentar células balonosas (melanócitos com o citoplasma vacuolizado e núcleo redondo), apresentando-se como células individuais, em aglomerados ou, mais raramente, como uma população uniforme (DUBIELZIG et al., 2010). Wilkerson et al. (2003) relatou um caso de melanoma uveal de células balonosas com metástase em um cão. É importante diferenciar essas células de xantogranuloma na íris, uma lesão benigna que apresenta macrófagos com citoplasma vacuolizado (WILKERSON et al., 2003).

2.12 Diagnóstico imunoistoquímico

A distinção de melanomas pouco diferenciados de outros tipos de neoplasia é um dilema que os patologistas enfrentam. A imunohistoquímica tem se tornado um exame útil nesses casos (SULAIMON; KITCHELL; EHRHART, 2002). Essa técnica permite identificar a histogênese das neoplasias morfológicamente indiferenciadas. Consiste no uso de anticorpos selecionados para identificar antígenos específicos no tecido (FARAGONE, 1999).

Colorações histoquímicas tradicionais, como o Fontana-Masson e outros corantes de prata, frequentemente falham no diagnóstico de melanomas amelanóticos, porque melanossomas estão ausentes, em número insuficiente, imaturos ou desprovidos de melanina (SULAIMON; KITCHELL; EHRHART, 2002).

A imunohistoquímica vem mostrando ser valiosa no diagnóstico de processos neoplásicos. A proteína S-100 é um marcador muito útil no diagnóstico dos melanomas de cães por ser o marcador mais sensível para o melanoma canino, porém pouco específico imunoexpressado em neoplasias de origem neural, muscular entre outras (SULAIMON; KITCHELL; EHRHART, 2002). É recomendado usar mais de um marcador imunohistoquímico para o diagnóstico de melanomas amelanóticos. O MelanA vem sendo usado em melanomas caninos por ser um marcador com alta especificidade para essa neoplasia. Outro marcador que provou ser de alta especificidade no cão é o TRP-2 (tyrosinase-related protein-2) (CHOI; KUSEWITT, 2003).

O HMB-45 é outro marcador altamente específico para a diferenciação melanocítica em tumores malignos (FARAGONE, 1999). Berrington, Jimbow e Haines (1994) reportaram que o HMB-45 não tem reação cruzada com os melanomas caninos, entretanto Sulaimon, Kitchell e Ehrhart (2002) provaram que esse marcador pode ser útil no diagnóstico de melanomas amelanóticos. Mais recentemente, Barros et al. (2010) mostraram a eficácia do HMB-45 nas neoplasias melanocíticas da úvea em cães.

3 OBJETIVO

Realizar estudo retrospectivo dos casos diagnosticados pelo exame histopatológicos como neoplasias melanocíticas do trato uveal de cães, analisando características epidemiológicas e morfológicas.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Foram estudados 29 olhos de 29 cães com diagnóstico histopatológico de neoplasia melanocítica uveal.

Os olhos foram enucleados pela suspeita de neoplasia intra-ocular, fixados em solução de formalina a 10 %, seccionados pelo plano sagital por uma navalha afiada sobre superfície de madeira, de maneira a incluir todas as estruturas do bulbo ocular, e posteriormente submetido ao exame macroscópico. As peças foram processadas seguindo as técnicas rotineiras de inclusão em parafina, seccionadas em micrótomo em cortes de 6 µm de espessura e coradas com hematoxilina-eosina (HE) para serem examinados sob microscopia óptica de luz (MICHALANY, 1998).

Os tecidos examinados foram submetidos à técnica histológica de clareamento (*bleaching*) quando necessário. Os cortes histológicos foram incubados durante 24 horas em uma solução de peróxido de hidrogênio a 30 volumes.

Os casos foram analisados quanto à raça, sexo e idade do animal.

O tecido neoplásico foi analisado quanto a sua localização, morfologia celular, grau de pigmentação e necrose, invasão da esclera, córnea e invasão extra-ocular.

5 RESULTADOS

Foram diagnosticados neoplasia melanocíticas em todos os 29 casos examinados. Os achados foram divididos em dois grupos: melanocitoma para as neoplasias histologicamente benignas, e melanoma para as neoplasias histologicamente malignas.

Foi considerado melanocitoma as células redondas ou poliédricas, densamente pigmentadas ou não, com núcleo pequeno e baixo grau de pleomorfismo, podendo ainda haver células fusiformes com baixo grau de atipia. Os tumores apresentando características histológicas de malignidade, como atipia celular, nucléolo evidente, anisocariose, e cariomegalia (DUBIELZIG et al, 2010), foram considerados melanomas.

Quanto à pigmentação, foi estabelecido um grau que variou de 0 a 2. O grau 0 corresponde aos tumores amelanicos, 1 os parcialmente pigmentados e 2 os densamente pigmentados.

Quanto à necrose, a graduação também variou de 0 a 2, sendo o grau 0 os tumores livres de necrose, 1 os moderadamente necrosados e 2 os extensamente necrosados.

Baseados nos critérios estabelecidos foram diagnosticados 15 melanocitomas (51,7 %) e 14 melanomas (48,3 %). Dentre os melanomas, 6 casos diagnosticados como melanoma apresentaram áreas de melanocitoma.

A idade variou entre 6 a 15 anos, com média de 10,3 anos. Para os melanocitomas, a idade variou de 6 a 15 anos com média de 11 anos. Para os melanomas a idade variou de 6 a 14 anos com média de 9,7 anos.

Na amostra total 14 eram machos e 15 fêmeas. Para os melanocitomas, houve uma maior prevalência de fêmeas sendo 6 machos e 9 fêmeas. O inverso ocorreu com os melanomas onde 8 eram machos e 6 eram fêmeas (Gráfico 1).

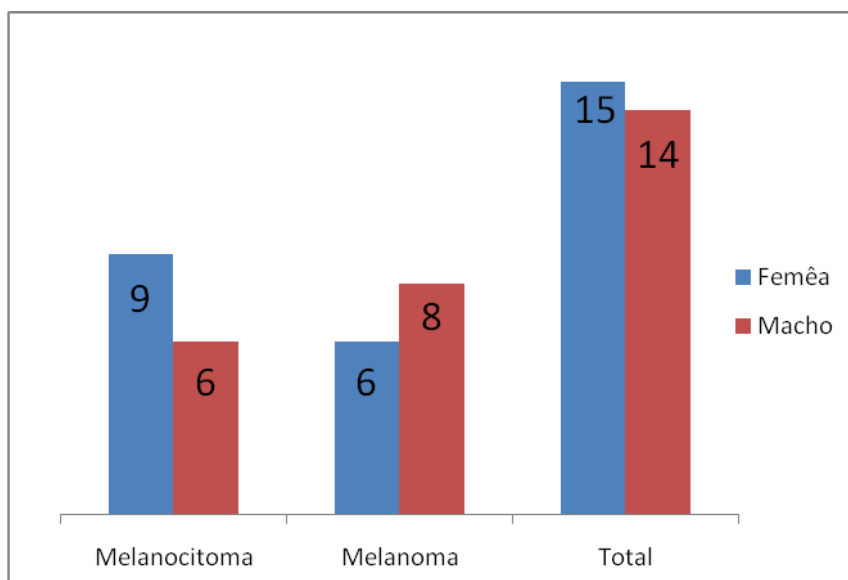


Gráfico 1 - Representação gráfica da proporção sexual das neoplasias melanocíticas

A raça mais acometida foi o SRD, seguido pelo Cocker Spaniel, Labrador, Pincher, Daschshund, Poodle, Doberman, Shih Tzu, Boxer, Basset Hound e Schnauzer (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição dos tumores melanocíticos quanto à raça

| RAÇA | MELANOCITOMA | MELANOMA | TOTAL |
|------------------------------|--------------|-----------|-----------|
| SRD | 6 | 5 | 11 |
| Cocker Spaniel Inglês | 3 | 2 | 5 |
| Labrador | 2 | 1 | 3 |
| Daschshund | 1 | 1 | 2 |
| Pincher | - | 2 | 2 |
| Poodle | 1 | - | 1 |
| Schnauzer | - | 1 | 1 |
| Shih-Tzu | 1 | - | 1 |
| Boxer | 1 | - | 1 |
| Basset Hound | - | 1 | 1 |
| Doberman | - | 1 | 1 |
| TOTAL | 15 | 14 | 29 |

- = dado numérico igual a zero.

Macroscopicamente, os tumores apresentaram-se como massas pigmentadas (Figura 2), afetando a íris, corpo ciliar, coróide ou ocupando todo espaço intra-ocular. Hemorragia intra-ocular, buftalmia, descolamento de retina e luxação do cristalino eram frequentes. Todos os tumores estavam localizados na úvea anterior, exceto em um melanoma onde a neoplasia

acometia apenas a coróide (Figuras 3, 4 e 5). Em 5 melanomas a massa tumoral ocupava todo espaço intra-ocular e não foi possível identificar suas localizações de origem.

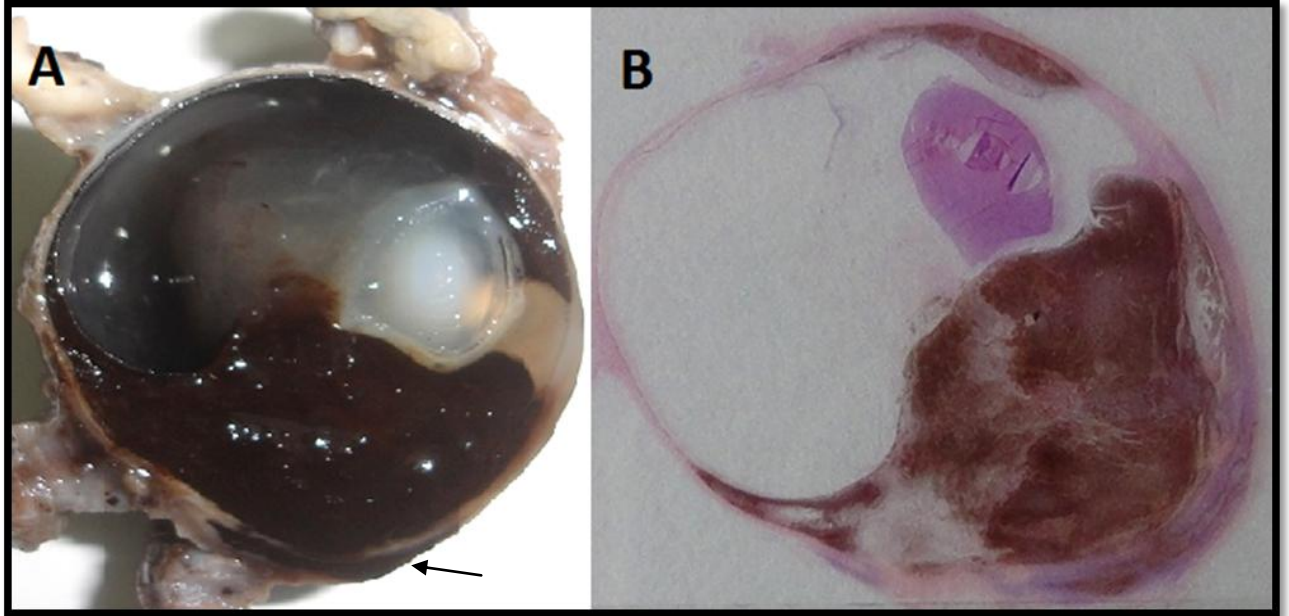


Figura 2 - A - Corte sagital do bulbo ocular de um cão mostrando massa pigmentada em íris, corpo ciliar e coróide. Observe que há extensão extra-ocular (seta). B - Corte histológico do bulbo ocular mostrando massa pigmentada em íris, corpo ciliar e coróide (HE)

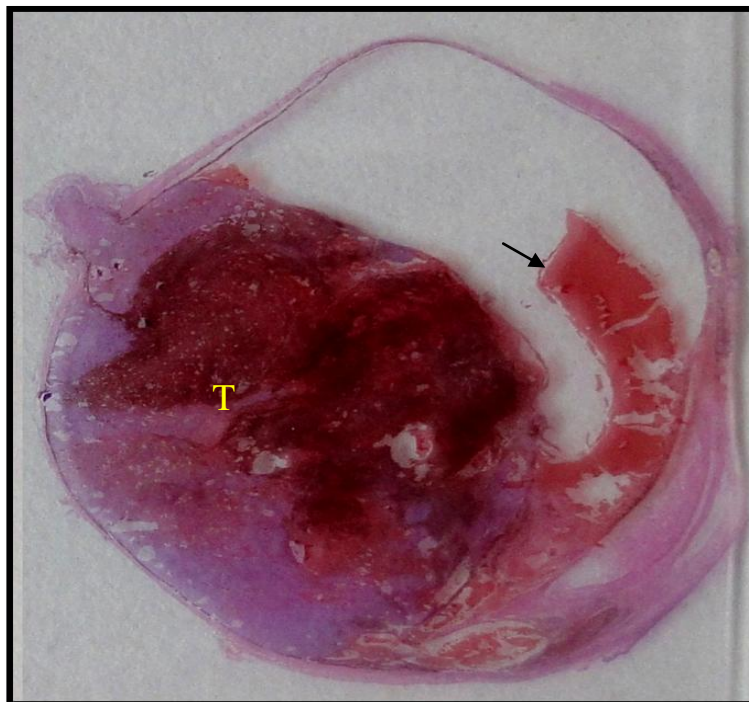


Figura 3 - Corte histológico de bulbo ocular apresentando tumor pigmentado de coróide (T) e hemorragia intra-ocular (seta) (HE)

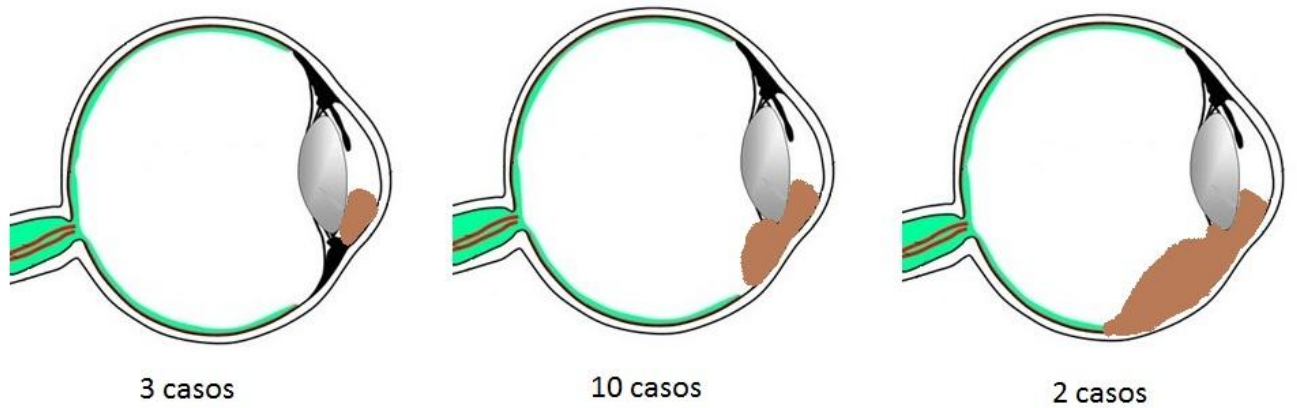


Figura 4 - Representação esquemática da localização dos melanocitomas

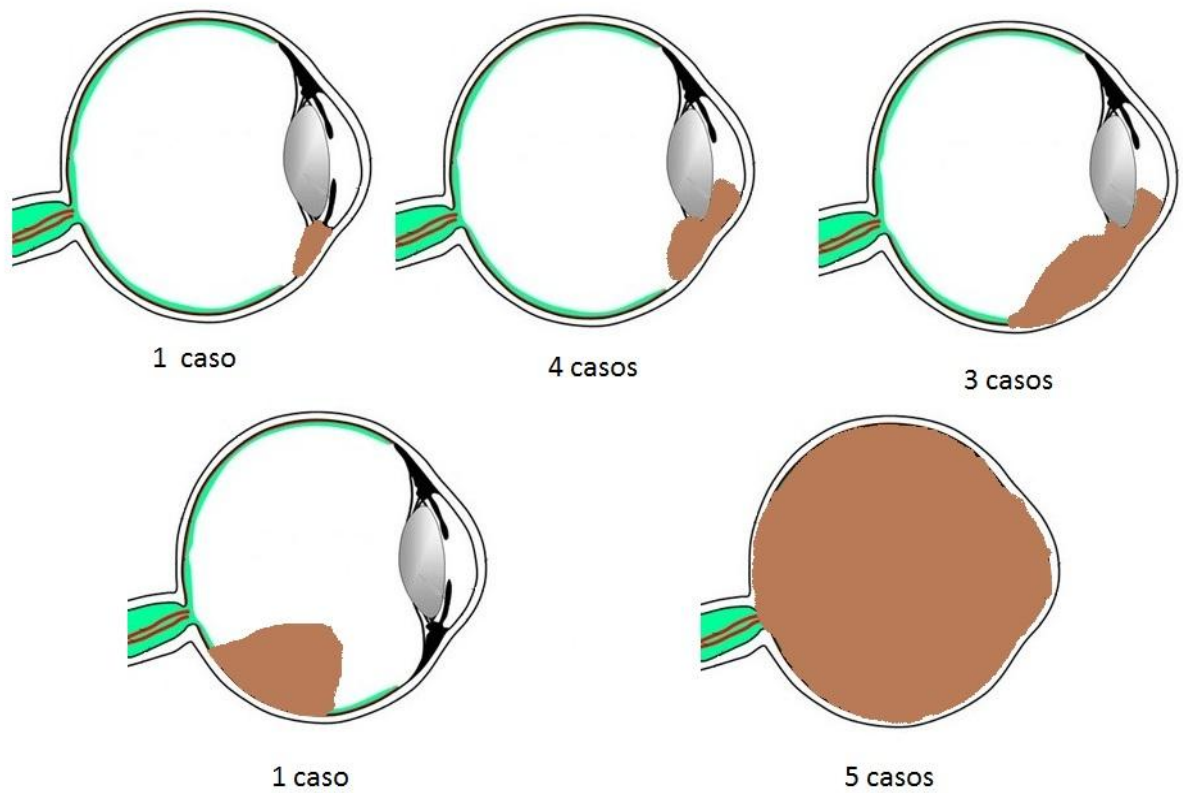


Figura 5 - Representação esquemática da localização dos melanomas

Todos melanocitomas apresentaram pigmentação grau 2. O grau de pigmentação foi variado entre os melanomas; 9 apresentaram grau 1 e 5 apresentaram grau 2. Todas as neoplasias que ocupavam todo espaço intra-ocular eram grau 1. Não houve neoplasias grau 0, ou seja, neoplasias amelânicas.

A maioria dos melanocitomas apresentaram necrose grau 2, 12 casos no total. Apenas 1 caso foi considerado grau 0, sem apresentar nenhuma área de necrose. Dentre os melanomas, 9 foram considerados grau 2.

O melanocitoma foi caracterizado pela presença de células melanocíticas grandes e poligonais ou redondas, intensamente pigmentadas, com raras figuras de mitose (Figuras 6 e 7); enquanto os melanomas apresentaram maior grau de diferenciação.

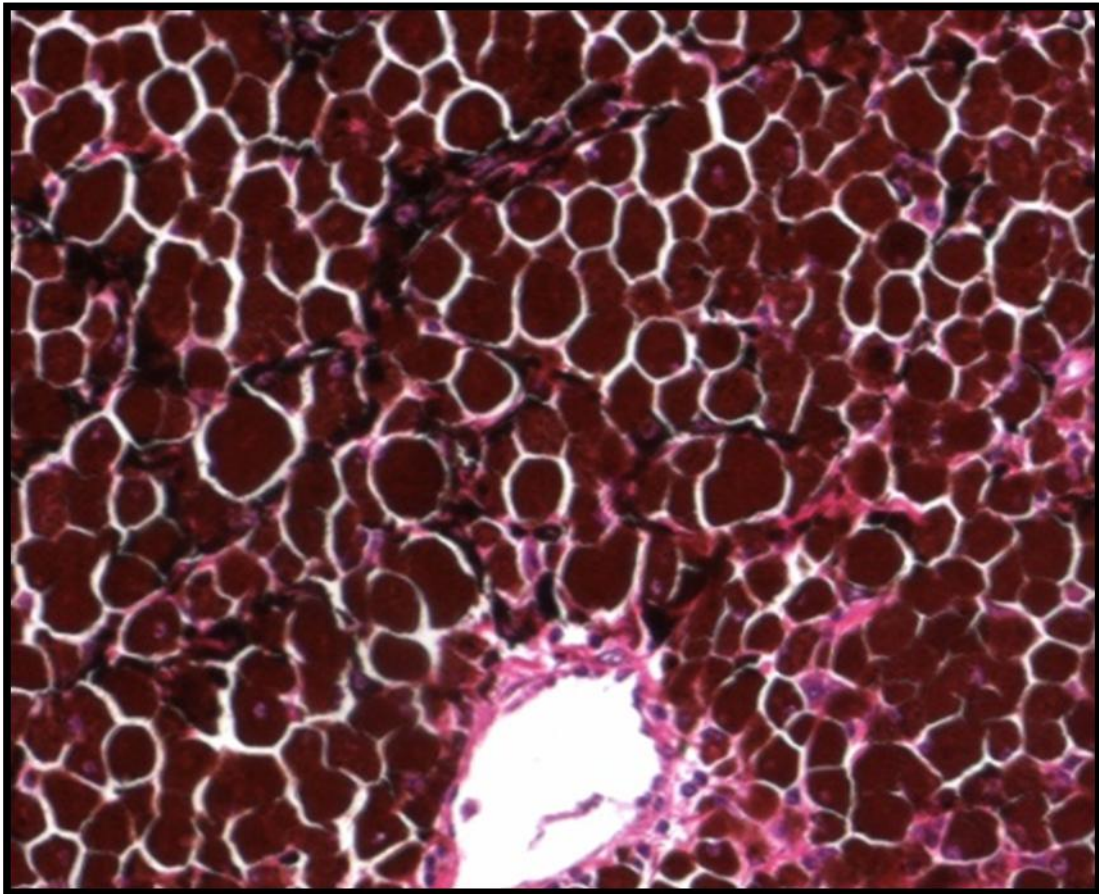


Figura 6 - Fotomicrografia de corte histológico de melanocitoma uveal em cão. Observe células redondas, densamente pigmentadas e pouca definição nuclear (HE, 400x)

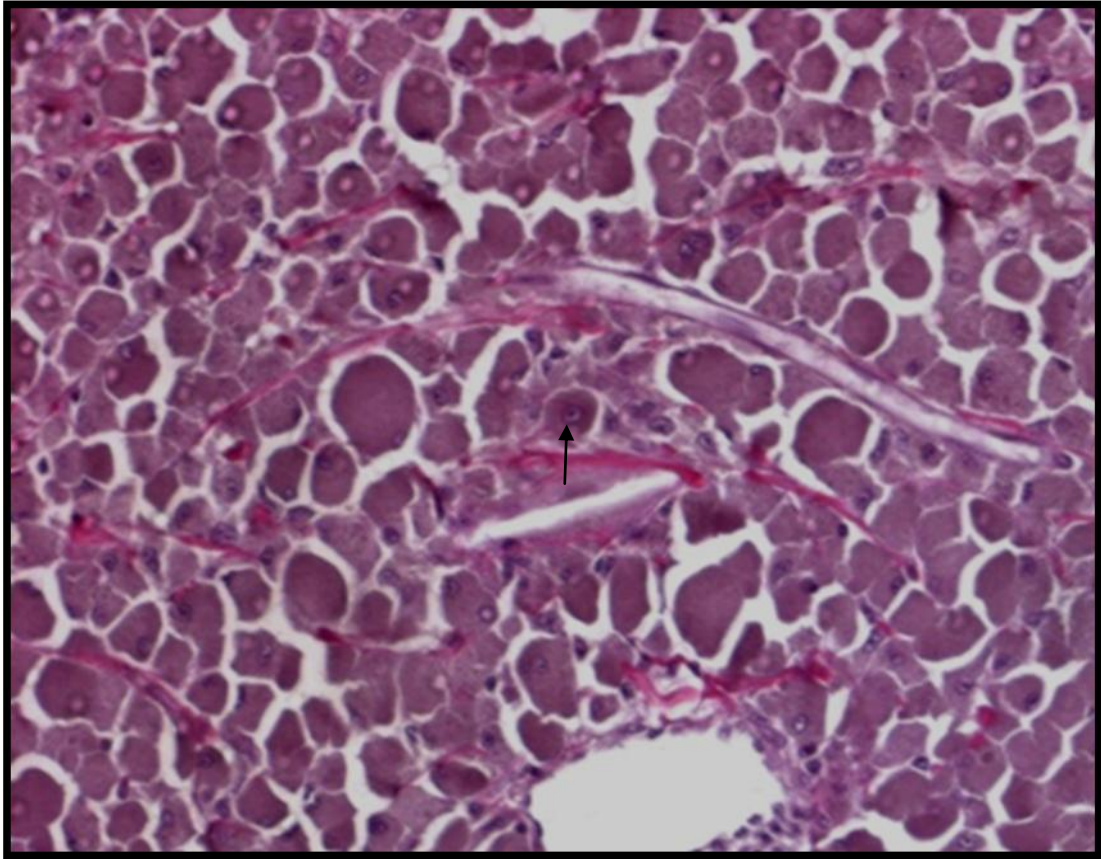


Figura 7 -. Fotomicrografia de corte histológico de melanocitoma em cão despigmentado pela técnica de *bleaching*. Observe o núcleo pequeno e redondo das células (seta) (HE, 400x)

Os melanomas apresentaram padrões celulares variados (Gráfico 2), sendo 8 epitelióides (Figura 8), 2 fusiformes (Figura 9) e 4 mistos, contendo células epitelióides e fusiformes. Em um melanoma de padrão misto, havia extensa área uniforme apresentando células com vacuolização do citoplasma, núcleo redondo (células balonosas) e menor pigmentação (Figura 10). As células epitelióides apresentaram núcleo redondo, nucléolo proeminente, citoplasma grande e eosinofílico, moderado grau de atipia e pleomorfismo celular, e não formavam arranjos em ninhos. As células fusiformes apresentaram núcleo e citoplasma alongados, com nucléolo proeminente, bordas indistintas, e assim como as células epitelióides, não apresentavam arranjos sólidos.

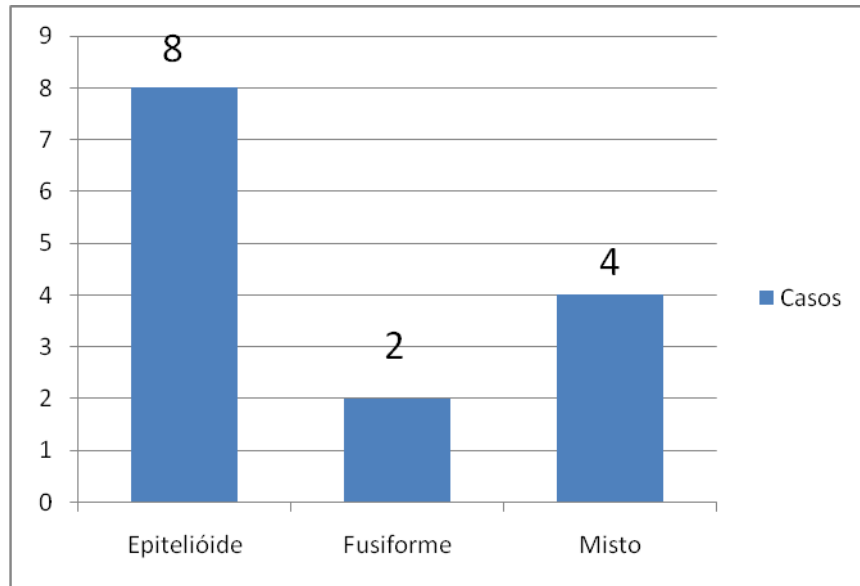


Gráfico 2 - Representação gráfica da distribuição dos padrões celulares dos melanomas uveais

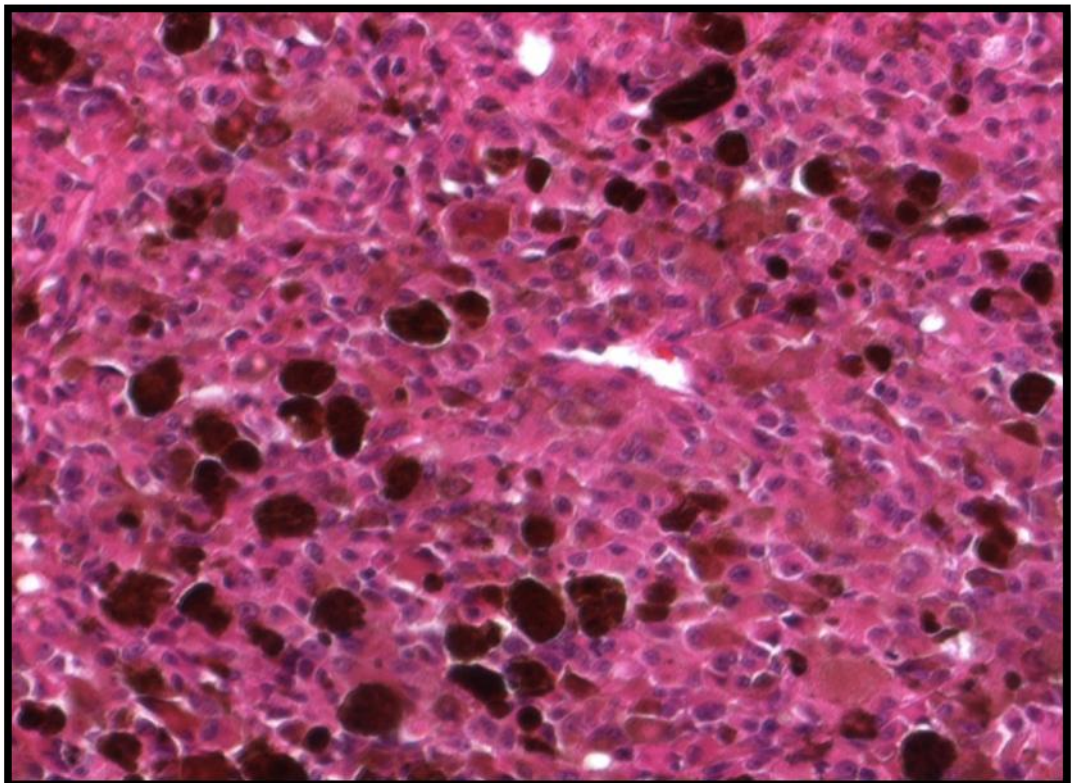


Figura 8 - Fotomicrografia de corte histológico da área contendo células epitelióides de um melanoma. Observe núcleos redondos e citoplasma eosinofílico (HE, 250x)

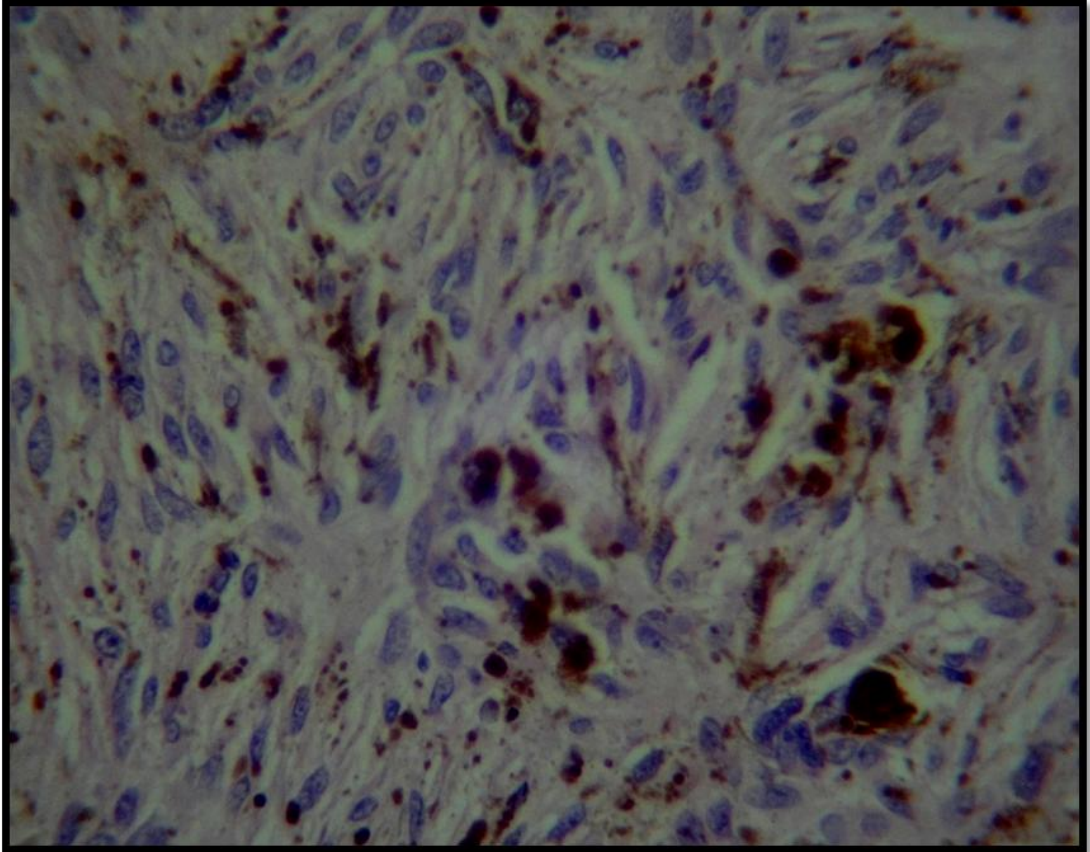


Figura 9 - Fotomicrografia de corte histológico da área contendo células fusiformes de um melanoma. Observe núcleos alongados, citoplasma eosinofílico e moderado grau de pleomorfismo (HE, 400x)

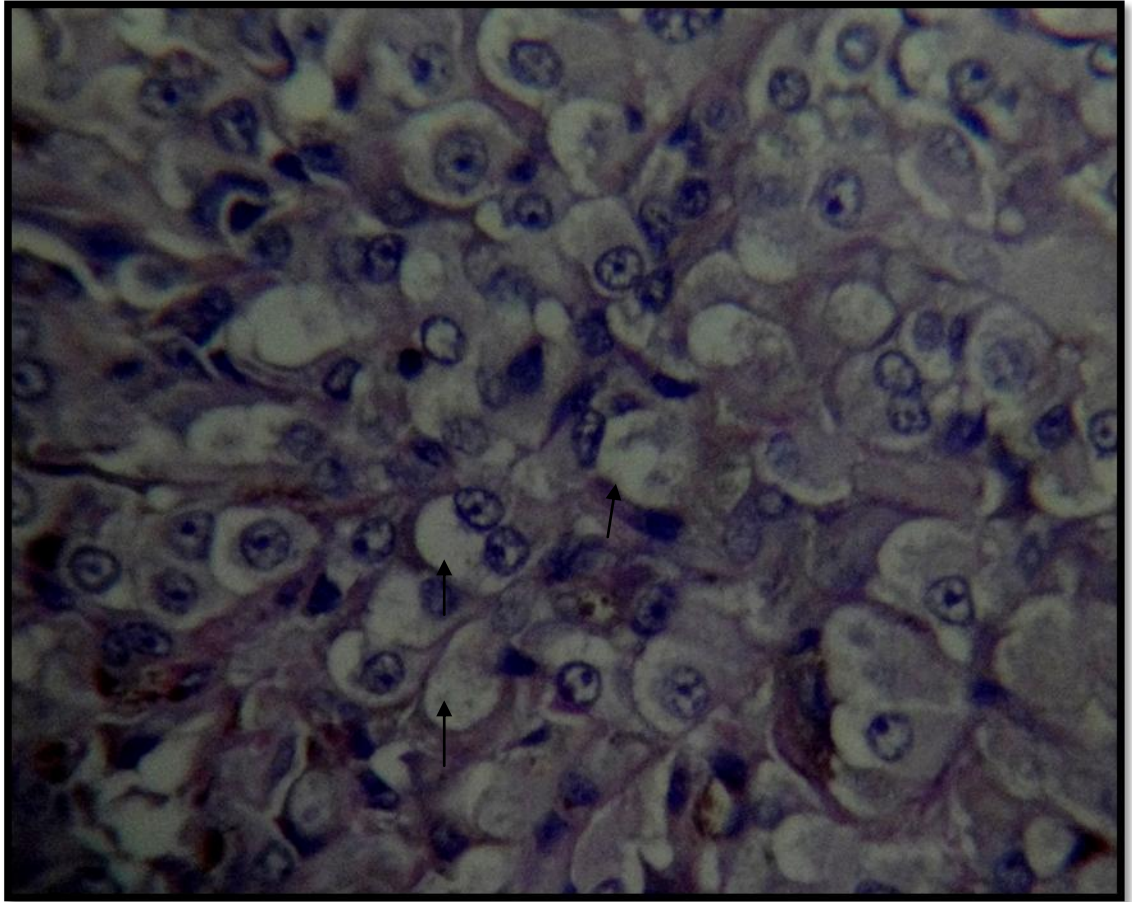


Figura 10 - Fotomicrografia de corte histológico mostrando um melanoma contendo células balonosas. Observe o núcleo redondo e citoplasma vacuolizado (setas) (HE, 400x)

Dentre os melanocitomas, 8 invadiram a córnea (Figura 11), 12 a esclera (Figura 12) e 4 tinham extensão extra-ocular. E quanto aos melanomas, 9 invadiram a córnea, 10 a esclera e 9 tinham extensão extra-ocular (Gráfico 3, Apêndice A).

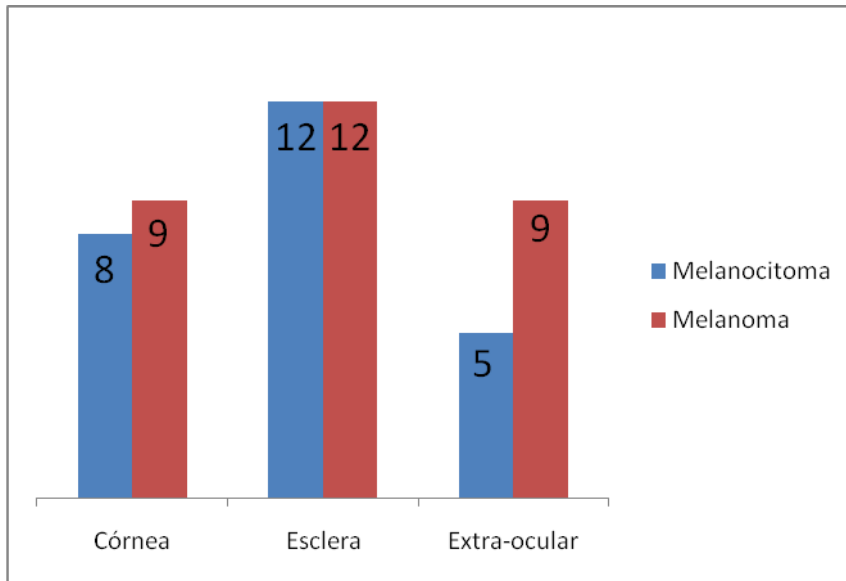


Gráfico 3 - Representação gráfica da invasão da córnea, esclera e extensão extra-ocular do melanocitoma e melanoma

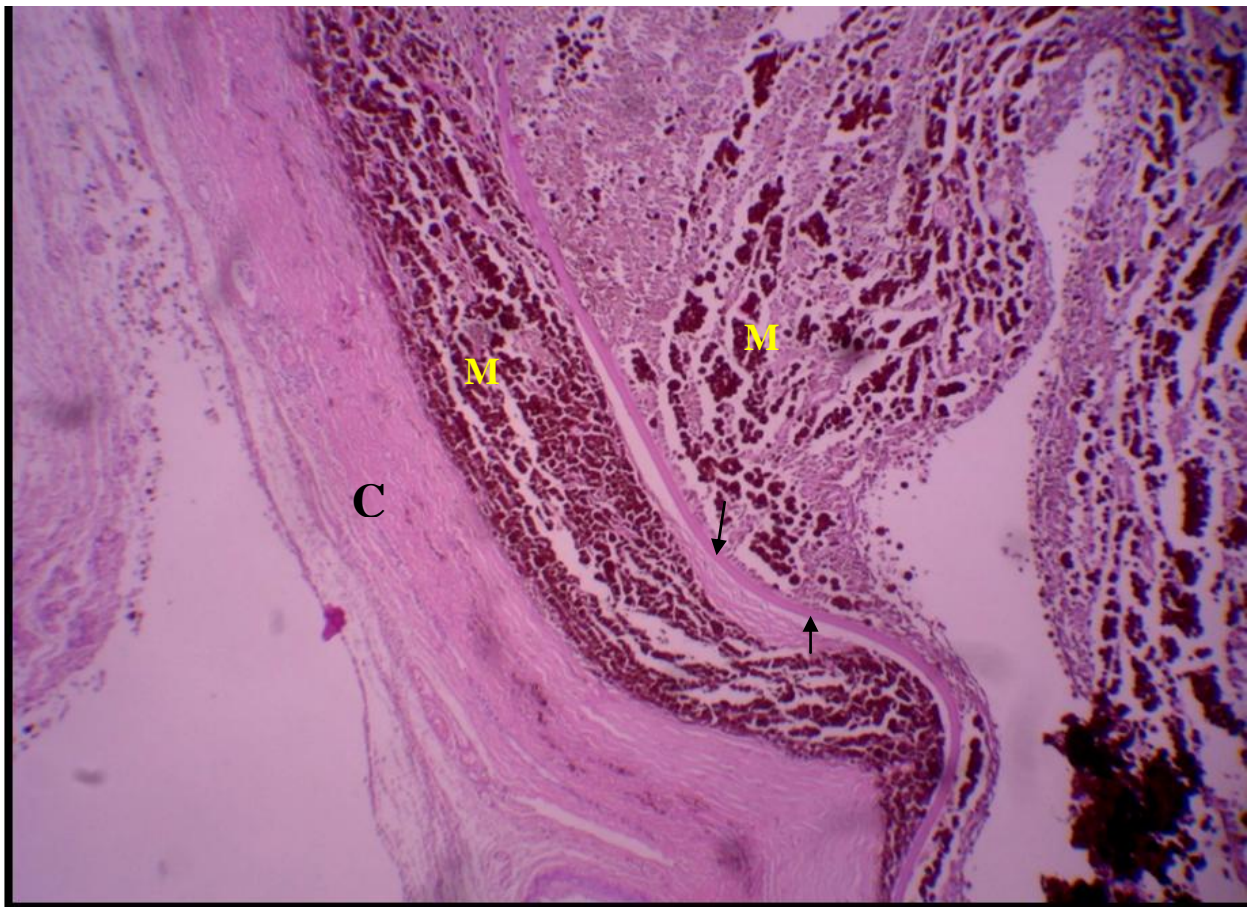


Figura 11 - Fotomicrografia de corte histológico mostrando invasão do melanoma (M) na córnea (C). Observe o tecido neoplásico em relação à membrana de Descemet (setas) (HE, 100x)

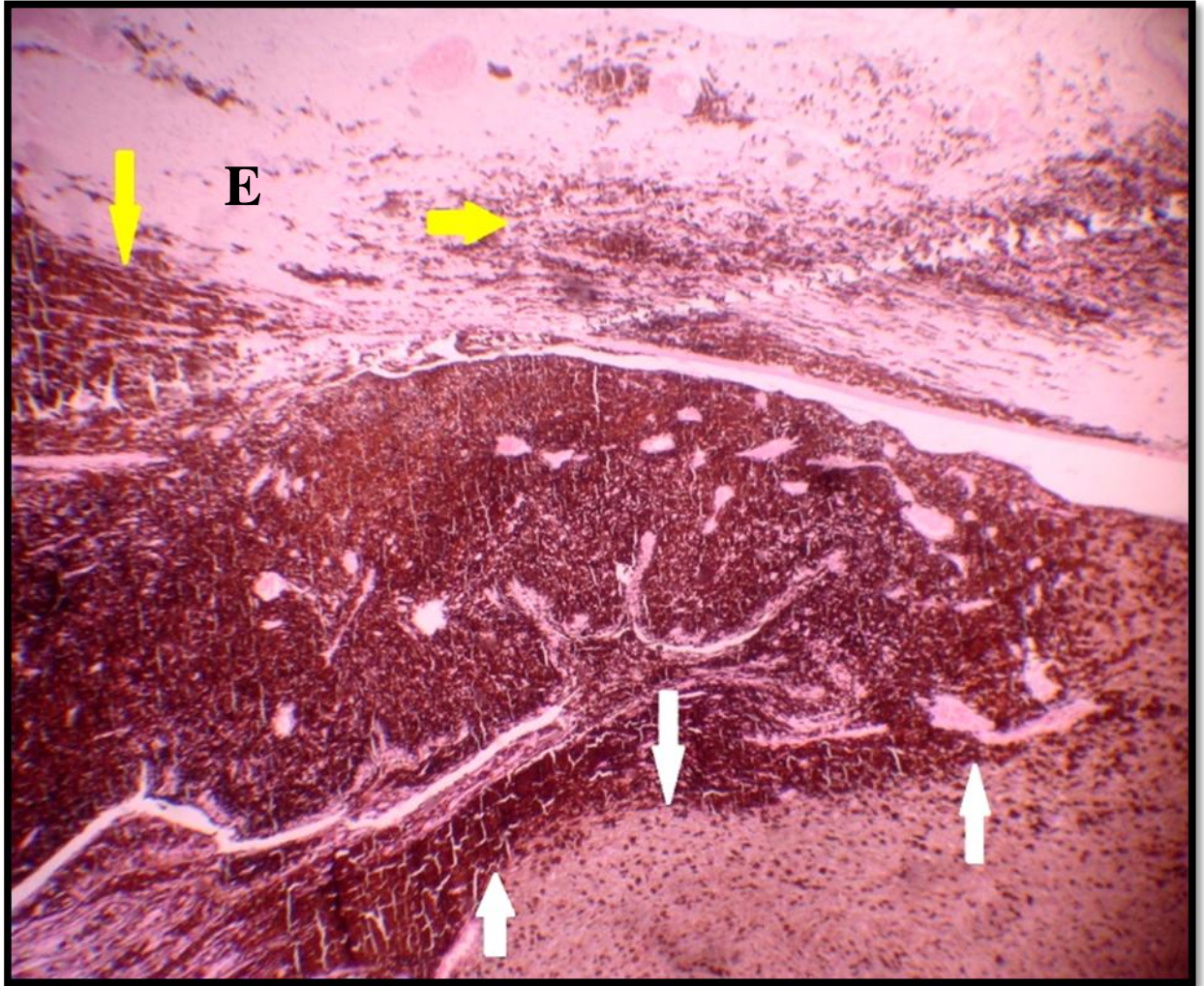


Figura 12 - Fotomicrografia de corte histológico mostrando melanocitoma invadindo a esclera (E) (setas amarelas). Observe a área de transição entre melanocitoma e melanoma (seta branca). (HE, 100x)

6 DISCUSSÃO

Alguns autores consideram o melanoma a neoplasia intra-ocular mais comum no cão (DITERS et al., 1983; FRIEDMAN; MILLER; DUBIELZIG, 1989), entretanto o presente estudo revelou maior prevalência, entre as neoplasias melanocíticas, do melanocitoma. Apesar disso, a proporção dos melanomas foi maior do que a encontrado por Dubielzig et al. (2010), onde 76,5 % eram melanocitomas e 23,5 % eram melanomas. Os achados do presente estudo revelaram 51,7 % melanocitomas e 48,2 % melanomas. Em estudo de Perrone (2001), também houve predomínio de melanocitomas cutâneos em relação aos melanomas. A proporção de melanocitomas da úvea canina é muito maior comparada àquela relatada em seres humanos (PERLMANN et al., 2010).

Na literatura, alguns autores (DITERS et al., 1983; RYAN; DITERS, 1984; BUSSANICH et al., 1987) não referem a presença de melanocitomas em suas amostras. Isso se deve ao fato de não usarem essa classificação. No caso de Bussanich et al (1987), os tecidos neoplásicos compostos por células redondas, núcleo pequeno, densamente pigmentadas e ausência de figuras de mitose, foram classificadas como melanoma de grupo 1, em um total de três grupos. Weiss, Frese e Myer (1985) classificaram uma neoplasia melanocítica da coróide de um cão como melanoma benigno. Wilcock e Peiffer (1986) foram os primeiros a usarem o termo melanocitoma para as neoplasias melanocíticas histologicamente benignas da úvea canina. Alguns desses autores consideram o melanocitoma apenas como melanoma de baixo grau de diferenciação. Porém o melanocitoma tem comportamento biológico diferente do melanoma e é histologicamente distinto, sendo importante diferenciar ambos (GIULIANO et al., 1999). No presente estudo, foi utilizada a nomenclatura usada na literatura mais recente (GIULIANO et al., 1999; PERRONE, 2001; DUBIELZIG et al., 2010), não usando os termos maligno e benigno.

Assim como no estudo de Dubielzig et al. (2010), não houve predisposição racial para as neoplasias uveais, diferentemente dos melanomas epibulbares, onde existe uma forte predisposição do Pastor Alemão e do Labrador Retriever (WILLIS; WILKIE, 2001).

Houve uma maior prevalência nos melanocitomas de fêmeas, e nos melanomas de machos. No entanto, não existe grande diferença entre esses dois grupos, mostrando que não há predisposição sexual. Curiosamente esse dado é similar ao estudo de Perrone (2001) entre os melanomas cutâneos.

A idade variou de 6 a 15 anos, média de 10,3 anos. Esse valor é maior que o descrito por Mould et al. (2002), que relatou média de 7 anos no momento do diagnóstico. As neoplasias melanocíticas são neoplasias de animais mais velhos, porém o melanocitoma pode afetar cães com menos de 2 anos (DUBIELZIG et al., 2010), fato não observado no presente estudo. A média de idade entre os melanocitomas e melanomas foi levemente diferente, 11 e 9,7 anos, respectivamente.

A úvea anterior foi a localização mais comum das neoplasias melanocíticas somando 28 casos, onde apenas 1 caso acometia somente a coróide, sendo este um melanoma. A localização mais comum foi a íris associada ao corpo ciliar. Esses dados mostram a grande diferença entre cães e seres humanos, onde a grande maioria acomete apenas a coróide (MCLEAN et al., 1993).

Em 5 casos onde o tumor ocupava todo espaço intra-ocular, todos eram melanomas, não sendo possível identificar o tecido de origem. Isso mostra que alguns melanomas têm crescimento mais rápido que os melanocitomas e podem estar, quando detectados, em estágio mais avançado. Em apenas 3 melanocitomas, os tumores estavam localizados apenas na íris, isso se deve, provavelmente, ao diagnóstico e tratamento cirúrgico precoce.

Todos os tumores tinham apresentação nodular, diferentemente dos melanomas felinos, onde o mais comum é a apresentação difusa na íris (DUBIELZIG et al., 2010; PATNAIK; MOONEY, 1988).

A totalidade dos melanocitomas apresentou aspectos histológicos similares, como células grandes, redondas ou poliédricas, densamente pigmentadas, com núcleo pequeno. A técnica histológica de *bleaching* foi importante para o diagnóstico dos tumores onde a densa pigmentação impossibilitava a avaliação dos núcleos.

Todos melanocitomas apresentaram pigmentação grau 2, tratando-se de tumores densamente pigmentados. Além disso, 12 melanocitomas apresentaram necrose grau 2, 12 apresentaram invasão escleral e 8 invadiam a córnea. Esses resultados mostram a agressividade local do melanocitoma, podendo ocorrer extensão extra-ocular e necrose, mesmo apresentando características histológicas benignas. Esses dados mostram a importância do diagnóstico histopatológico, pois não é possível diferenciar ambas as neoplasias clinicamente, uma vez que o melanocitoma pode invadir tecidos oculares adjacentes tanto quanto o melanoma.

Os melanomas com menor grau de pigmentação geralmente são mais agressivos (RYAN; DITERS, 1984; ESSON et al., 2007). No presente estudo, todos os casos onde as

neoplasias ocupavam todo espaço intra-ocular apresentaram menor grau de pigmentação (grau 1), comprovando que quanto mais agressivo e invasivo, menor o grau de pigmentação, mesmo assim não houve melanomas amelanicos (grau 0) na amostra. Comparado com os melanocitomas, os melanomas apresentaram menor grau de pigmentação diminuindo a necessidade do uso da técnica histológica de *bleaching* nesses tumores, entretanto isso não significa que todos os tumores densamente pigmentados, impossibilitando a avaliação do núcleo das células, seja sempre melanocitoma.

A extensão extra-ocular dos melanomas pode piorar o prognóstico do paciente (TRUCKSA; MCLEAN; QUINN, 1985), por esse motivo, o corte do bulbo ocular para preparação histológica, como realizado no presente estudo, deve ser feito de maneira a abranger todas as túnicas do olho, assim facilitando a detecção de invasão de tecidos oculares adjacente pela formação tumoral.

O presente estudo apresentou 7 melanoma contendo áreas de melanocitomas. Esse achado é compatível com recentes observações de Dubielzig et al. (2010) e Perlmann et al. (2010) sugerindo que o melanocitoma pode tornar-se maligno.

Os melanomas apresentaram 2 tipos celulares distintos, o epitelióide e o fusiforme. Houve maior número de melanomas epitelióides, seguido dos padrões misto e fusiforme. No estudo de Ryan e Diters (1984), o padrão epitelióide foi o menos encontrado, e juntamente com o padrão misto, foram os mais agressivos e menos pigmentados em seu estudo. No estudo de Perrone (2001), o padrão celular epitelióide foi o mais comum entre os melanomas cutâneos em cães. Entre os melanomas orais, o padrão misto é o mais encontrado (RAMOS-VARA et al., 2000).

Em um melanoma, células balonosas estavam presentes, uma variante das células epitelióides, sendo esse um achado raro na úvea do cão, porém já descrito na literatura (WILKERSON et al., 2003). No presente estudo, não houve nenhum melanoma onde células arranjavam-se em ninhos, como nos achados de Ryan e Diters (1984).

As células fusiformes A descritas por Callander (1931) em seres humanos e por Diters et al. (1983) e Ryan e Diters (1984) em cães, não estavam presentes na amostra do presente estudo. Wilcock e Peifer (1986) e Dubielzig et al. (2010) descreveram essa tipo celular como sendo componentes de alguns melanocitomas caninos, onde há presença de células fusiformes com baixo grau de pleomorfismo e atipia nuclear, explicando assim a classificação equivocada dessas células por alguns autores. A descrição aqui feita das células epitelióides e

fusiformes foram compatíveis com a realizada por Wilcock e Peifer (1986), Dubielzig et al. (2010) e Mould et al. (2002).

Dubielzig et al. (2010) afirmam que a presença de mitose já é indicativa de melanoma. No presente estudo, a taxa de mitose não foi levada em conta na diferenciação, e sim, características histológicas como pleomorfismo e atipia celular. No estudo de Wilcock e Peiffer (1986), o padrão celular não foi indicativo prognóstico, diferentemente dos melanomas uveais em seres humanos, onde o padrão epitelióide tem maior probabilidade de metástase (MCLEAN et al., 1993). Infelizmente não foi possível realizar o acompanhamento dos animais para a comparação com a literatura, que apresenta resultados variáveis. Os achados epidemiológicos e histopatológicos no presente estudo foram semelhantes aos descritos na literatura mais recente (GIULIANO et al., 1999; MOULD et al., 2002; DUBIELZIG et al., 2010).

7 CONCLUSÃO

Baseados nos resultados obtidos, podemos concluir que:

- O melanocitoma foi ligeiramente mais comum que o melanoma, porém a proporção de melanomas foi maior que a descrita na literatura.
- A úvea anterior foi a localização mais comum das neoplasias melanocíticas.
- O melanocitoma pode ser localmente invasivo assim como o melanoma.
- O melanocitoma pode tornar-se maligno.

REFERÊNCIAS

- BANERJEE, S. S.; HARRIS, M. Morphological and immunophenotypic variations in malignant melanoma. **Histopathology**, v. 36, n. 5, p. 387-402, 2000.
- BAPTISTA, C. S.; VILLAGRASA, M.; MARINHO, A. A. Standardised B-scan and A-scan echographic evaluation of spontaneous anterior uveal melanomas in the dog. **The Veterinary Journal**, v. 171, n. 2, p. 322–330, 2006.
- BARNHILL, R. L. **Pathology of melanocytic nevi and malignant melanoma**. USA: Library of Congress, 1995. 294 p.
- BARROS, P. S. M.; BURNIER JR, M.; RIGUEIRO, M.; SAFATLE, A. M. V.; Melanoma bilateral da úvea em cão. In: CONGRESSO BRASILEIRO DA ANCLIVEPA, 12., Belo Horizonte, 1989. **Anais...** Belo Horizonte: Anclivepa, 1989. p.71.
- BARROS, P. S. M. ; PERLMANN, E. ; MARTINS, C. ; ALVES, L. F. A.; ANTECKA, E.; BURNIER JR, M. N. Immunohistochemical study on pigmented intraocular canine lesions. **Investigative Ophthalmology and Visual Science**, v. 51, p. 5160, 2010.
- BERRINGTON, A.; JIMBOW, K.; HAINES, D. M. Immunohistochemical detection of melanoma-associated antigens on formalin-fixed paraffin embedded canine tumours. **Veterinary Pathology**, v. 31, n. 4, p. 455-461, 1994.
- BLANCO, P. L.; MARSHALL, J. C. A.; ANTECKA, E.; CALLEJO, S. A.; FILHO, J. P. S.; SARAIVA, V.; BURNIER JR., M. N. Characterization of ocular and metastatic uveal melanoma in an animal model. **Investigative Ophthalmology and Visual Science**, v. 46, n. 12, p. 4376-4382, 2005.
- BOLON, B.; CALDERWOOD, M. B.; HALL, B. J. Characteristics of canine melanomas and comparison of histology and DNA ploidy to their biologic behavior. **Veterinary pathology**, v. 27, n. 2, p. 96-102, 1990.
- BRUNELLI, A. T. J.; ORIÁ, A. P.; MARTINS, B. C.; CHAHUD, F.; ALMEIDA, D; LAUS, J. L. Melanoma uveal bilateral em um cão da raça boxer: Relato de caso. In: CONGRESSO PAULISTA DE CLÍNICOS VETERINÁRIOS DE PEQUENOS ANIMAIS, 5., 2004, São Paulo. **Anais...** São Paulo: ANCLIVEPA, 2004p. 123.
- BUSSANICH, N. M.; DOLMAN, P. J.; ROOTMAN, J.; DOLMAN, C. L. Canine uveal melanomas: series and literature review. **Journal of American Animal Hospital Association**, v. 23, n. 4, p. 15-422, 1987.
- CALLENDER, G. R. Malignant melanotic tumors of the eye: a study of histologic types in 111 cases. **Transactions of the American Academy of Ophthalmology & Otolaryngology**, v. 36, p. 131-42, 1931.

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

CAZALOT, G.; RAYMOND-LETRON, I.; REGNIER, A. Choroidal melanoma presented as glaucoma in a dog: case report and review of the literature. **Revue de Medecine Veterinaire**, v. 159, n. 2, p. 74-78, 2008.

CHOI, C.; KUSEWITT, D. F. Comparison of tyrosinase-related protein-2, S-100, Melan A immunoreactivity in canine amelanotic melanomas. **Veterinary Pathology**, v. 40, n. 6, p. 713-718, 2003.

CUNHA, A. A. F.; RODRIGUES, N. H. T.; ALMEIDA, G. A.; PICACO B. C.; NETO, J. A. Melanoma de corpo ciliar e coróide: relato de caso. **Arquivo Brasileiro Oftalmologia**, v. 73, n. 2, p. 193-196, 2010.

DI CESARE, S.; MALONEY, S.; FERNANDES, B. F.; MARTINS, C.; MARSHALL, J. C.; ANTECKA, E.; ODASHIRO, A. N.; DAWSON, W. W.; BURNIER, M. N. The effect of blue light exposure in an ocular melanoma animal model. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 7, p. 28-48, 2009.

DITERS, R. W.; DUBIELZIG, R. R.; AGUIRRE, G. D.; ACLAND, G. M. Primary ocular melanoma in dogs. **Veterinary Pathology**, v. 20, n. 4, p. 379-395, 1983.

DUBIELZIG, R. R. Ocular neoplasia in small animals. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 20, n. 3, p. 837-848, 1990.

DUBIELZIG, R. R.; AGUIRRE, G. D.; GROSS, S. L.; DITERS, R. W. Choroidal melanomas in dogs. **Veterinary Pathology**, v. 22, n. 6, p. 582-585, 1985.

DUBIELZIG, R. R.; KETRING, K. L.; McLELLAN, G. J.; ALBERT, D. M. **Veterinary ocular pathology: a Comparative review**. 1 ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2010. p. 472.

DUNCAN, D. E.; PEIFFER, R. L. Morphology and prognostic indicators of anterior uveal melanomas in cats. **Progress in Veterinary & Comparative Ophthalmology**, v. 1, n.1, p. 25-32, 1991.

ESSON, D.; FAHRER, C.; ZARFOSS, M. K.; DUBIELZIG, R. R. Suspected uveal metastasis of a nail bed melanoma in a dog. **Veterinary Ophthalmology**, v. 10, n.4, p. 262-266, 2007.

FARAGONE, L. T. **Neoplasias oculares em cães: aspectos clínicos, cirúrgicos, histopatológicos e imunohistoquímicos**. 1999. 99 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1999.

FERNANDES, B. F.; ANTECKA, E.; PASSOS, G.; BURNIER, M. N. Pesquisa de células malignas circulantes em pacientes com melanoma maligno de coróide. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, São Paulo, v. 70, n. 4, p. 593-598, 2007.

FERREIRA, J. L. M.; ROLIM, M. S. F. B.; LEITE, C. M. N.; MONTE, F. Q.; MEMORIA, R. M. Evidências obtidas de um caso de melanoma de íris recidivado. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 68, n. 1, p. 37-41, 2009.

FINEMAN, M. S.; EAGLE, R. C.; SHIELDS, J. A.; SHIELDS, C. L.; POTTER P. Melanocytomalytic glaucoma in eyes with necrotic iris melanocytoma. **Ophthalmology**, v. 105, n. 3, p. 492-496, 1998.

FRIEDMAN, D. S.; MILLER, L.; DUBIELZIG, R. R. Malignant canine anterior uveal melanoma. **Veterinary Pathology**, v. 26, n. 6, p. 523-525, 1989.

GALÁN, A.; MARTÍN-SUÁREZ, E. M.; MOLLEDA, J. M.; RAYA, A.; GÓMEZ-LAGUNA, J.; MARTÍN DE LAS MULAS, J. Presumed primary uveal melanoma with brain extension in a dog. **Journal of Small Animal Practice**, v. 50, n.6, p. 306-310, 2009.

GIULIANO, E. A.; CHAPPELL, R.; FISCHER, B.; DUBIELZIG, R. R. A matched observational study of canine survival with primary intraocular melanocytic neoplasia. **Veterinary Ophthalmology**, v. 2, n. 3, p. 185-190, 1999.

GOLDSCHMIDT, M. H. Pigmented lesions of the skin. **Clinical Dermatology**, v. 12, p. 507-514, 1994.

GOLDSCHMIDT, M. H.; DUNSTAN, R. W.; STANNARD, A. A.; VON TSCHARNER, C.; WALDER, E. J.; YAGER, J. A. Melanocytic tumors and tumor-like lesions. In: _____. **Histological classification of epithelial and melanocytic tumors of the skin of domestic animals**. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1998. p. 38-40.

GROSS, T. L.; IHRKE, P. J.; WALDER, E. J. **Veterinary dermatology: A macroscopic and microscopic evaluation of canine and feline skin disease**. Missouri: Mosby, Year Book 1992. 520 p.

HEINDL, L. M.; HOFMANN, T. N.; KNORR, H. L.; RUMMELT, C.; SCHRÖDL, F.; SCHLÖTZER-SCHREHARDT, U.; HOLBACH, L. M.; NAUMANN, G. O.; KRUSE, F. E.; CURSIEFEN, C. Intraocular lymphangiogenesis in malignant melanomas of the ciliary body with extraocular extension. **Investigative Ophthalmology and Visual Science**, v. 50, n. 5, p. 1988-1995, 2009.

HENFRIX, D. Diseases and surgery of the canine anterior uvea. In: GELATT, K. N. **Veterinary ophthalmology**, 4th ed. Ames: Blackwell Publishing, 2007, p. 812-850.

HU, D. N. Photobiology of ocular melanocytes and melanoma. **Photochemistry and Photobiology**, v. 81, n. 3, p. 506-509, 2005.

HU, D. N.; SIMON, J. D.; SARNA, T. Role of ocular melanin in ophthalmic physiology and pathology. **Photochemistry and Photobiology**, v. 84, n. 3, p. 639-644, 2008.

HYMAN, J. A.; KOCH, S. A.; WILCOCK, B. P. Canine choroidal melanoma with metastases. **Veterinary Ophthalmology**, v. 5, n. 2, p. 113-117, 2002.

KATO, K.; NISHIMURA, R.; SASAKI, N.; MATSUNAGA, S.; MOCHIZUKI, M.; NAKAYAMA, H.; OGAWA, H. Magnetic resonance imaging of a canine eye with melanoma. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 67, n. 2, p. 179-82, 2005.

KONRADE, K. A.; HOFFMAN, A.; SCHUBERT, C. S.; DUBIELZIG, R. R. A histologic series of secondary uveal melanomas in eleven dogs. **Veterinary Ophthalmology**, v. 12, n. 6, p. 296, 2009. Trabalho apresentado à 40th Annual Meeting of the American College of Veterinary Ophthalmologist, Chicago, 2009 – Abstract n. 49.

MAFEE, M. F. Uveal melanoma, choroidal hemangioma, and simulating lesions: role of MR imaging. **Radiologic Clinics of North America**, v. 36, n. 6, p. 1083-99, 1998.

MCLEAN, I. W.; BURNIER, M. N. ; ZIMMERMAN, L. E.; JAKOBIEC, F. A. **Tumors of the eye and ocular adnexa**. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1993. 322 p.

MCLEAN, I. W.; ZIMMERMAN, L. E.; EVANS, R. M. Reappraisal of callender's spindle A type of malignant melanoma of choroid and ciliary body. **American Journal of Ophthalmology**, v. 86, n. 4, p. 557-564, 1978.

MICHALANY, J. **Técnica histológica em anatomia patológica**: com instrução para o cirurgião, enfermeira e citotécnico. São Paulo: Michalany, 1998. 295 p.

MIDENA, E.; BELVIS, V.; TOS, A. P. D.; ANTONINI, C. Isolated brain metastasis of malignant choroidal melanoma 27 Years After Enucleation. **Archives of Ophthalmology**, v. 117, n. 11, p. 1553- 1556, 1999.

MILLER, P. E. Uvea In: MAGGS, D. J.; MILLER, P. E.; OFRI, R. (Ed.) **Slatter's fundamentals of veterinary ophthalmology**, 3rd ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2008. p. 203–229.

MOULD, J. R. B.; PETERSEN-JONES, S. M.; PERUCCIO, C.; RATTO, A.; SASSANI, J. W.; HARBOUR, J. W. Uveal melanocytic tumors. In: Peiffer JR, R. L.; Jr, Simons, K. B. (Ed.). **ocular tumors in animals and humans** . Ames: Iowa State Press, Ames, 2002. p. 225–282.

MULLIGAN, R. M. Neoplastic disease of dogs. I. Neoplasms of melanin forming cells. **American Journal of Pathology**, v. 25, n. 2, p. 339-335, 1949.

PATNAIK, A. K.; MOONEY, S. Feline melanoma: A comparative study of ocular, oral, and dermal neoplasms. **Veterinary Pathology**, v. 25, n. 2, p. 105-112, 1988.

PERLMANN, E.; BARROS, P. S. M.; FERNANDEZ, L.; DI CESARE, S.; BAKALIAN, S.; BURNIER JR, M. N. Histopathological evaluation of pigmented intraocular tumors in dogs. **Investigative Ophthalmology and Visual Science**, v. 5, p. 5159, 2010.

PERRONE, E. A. **Análise histológica, imuno-histoquímica e da proliferação celular de neoplasias melanocíticas cutâneas caninas**: estudo retrospectivo. 2001. 109 f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2001.

RAMOS-VARA, J. A.; BEISSENHERZ, M. E.; MILLER, M. A.; JOHNSON, G. C.; PACE, L. W.; FARD, A.; KOTTLER, S. J. Retrospective study of 338 canine oral melanomas with clinical, histologic, and immunohistochemical review of 129 cases. **Veterinary Pathology**, v. 37, n.6, p. 597-608, 2000.

ROELS, S.; TILMANT, K.; DUCATELLE, R. p53 expression and apoptosis in melanomas of dogs and cats. **Research Veterinary Science**, v. 70, n. 1, p. 19-25, 2001.

RYAN, A. M.; DITERS, R. W. Clinical and pathologic features of canine ocular melanomas. **Journal of American Medical Association**, v. 184, n. 1, p. 60-67, 1984.

SCOTT, D. W.; YAGER, J.A. The skin and appendages. In: JUBB, K.V.F.; PALMER, B. **Pathology of Domestic Animals**. 4. ed. San Diego: Academic Press, 1993.

SHADDUCKJ, A.; ALBERT, M.; CRAFTJ, L.; NIEDERKORNJ, Y. Feline uveal melanoma model induced with feline sarcoma virus. **Investigative Ophthalmology and Visual Science**, v. 20, n. 3, p. 606- 624, 1981.

SINGH, A. D.; BERGMAN, L.; SEREGARD, S. Uveal melanoma: epidemiologic aspects. **Ophthalmology Clinics of North America**, v. 18, n. 1, p. 75-84, 2005.

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.

SOUZA, T. M.; FIGHERA, R. A.; IRIGOYEN, L. F.; BARROS, C. S. Estudo retrospectivo de 761 tumores cutâneos em cão. **Ciência Rural**, v. 36, n.2, p.555-560, 2006.

SPANGLER, W. L.; KASS, P. H. The histologic and epidemiologic bases for prognostic considerations in canine melanocytic neoplasia. **Veterinary Pathology**, v. 43, n.2, p. 136-149, 2006.

SULAIMON, S. S.; KITCHELL, E. J.; EHRHART, E. J. Immunohistochemical detection of melanoma-specific antigens in spontaneous canine melanoma. **Journal of Comparative Pathology**, v. 12, p. 162-8, 2002.

TAYLOR, G. N.; DOUGHERTTY, F.; MAYS, C. W.; LLOYD, R. D.; ATHERTOND, R.; JEE, W. S. S.: Radium-induced eye melanomas in dogs. **Radiation Research**, v. 51, n. 2, p. 261-373, 1972.

TRUCKSA, R.; MCLEAN, I. W.; QUINN, A. J. Intraocular canine melanocytic neoplasms. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 21, p. 85-88, 1985.

WEISSE, I.; FRESE, K.; MEYER, D. Benign melanoma of the choroid in a beagle: ophthalmological, light and electron microscopical investigations. **Veterinary Pathology**, v. 22, n. 6, p. 586-591, 1985.

WILCOCK, B. P.; PEIFFER JR, R. L. Morphology and behavior of primary ocular melanomas in 91 dogs. **Veterinary Pathology**, v. 23, p. 418-424, 1986.

WILKERSON, M. J.; DOLCE, K.; DEBEY, B. M.; HEEB, H.; DAVIDSON, H. Metastatic balloon cell melanoma in a dog. **Veterinary Clinical Pathology** , v. 32, n. 1, p. 31-36, 2003.

WILLIS, A. M.; WILKIE, D. A. Ocular oncology. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 16, n. 1, p. 77-85, 2001.

ZIMMERMAN, L. E. Changing concepts concerning the malignancy of ocular tumors. **Archives of Ophthalmology**, v. 78, n. 2, p. 166-173, 1967.

APÊNDICE A – Tabela relacionando os casos com raça, sexo, idade, diagnóstico, padrão celular (melanomas), tecidos afetados, graus de pigmentação e necrose e invasão tecidual.

| Caso | Raça | Sexo | Idade* | Diagnóstico | Padrão celular | Íris** | Corpo Ciliar** | Coróide** | Todo olho** | Pigmentação | Necrose | Córnea*** | Esclera*** |
|------|----------------|-------|--------|--------------|----------------|--------|----------------|-----------|-------------|-------------|---------|-----------|------------|
| 1 | Daschshund | Femêa | 10 | Melanocitoma | | x | x | | | 2 | 2 | | |
| 2 | SRD | Macho | 10 | Melanoma | Epitelióide | x | x | x | x | 1 | 1 | x | x |
| 3 | Cocker Spaniel | Femêa | 13 | Melanocitoma | | x | x | | | 2 | 2 | x | x |
| 4 | SRD | Femêa | 8 | Melanoma | Fusiforme | x | x | | | 1 | 2 | x | x |
| 5 | SRD | Macho | 12 | Melanocitoma | | x | x | | | 2 | 1 | x | |
| 6 | SRD | Femêa | 8 | Melanocitoma | | x | x | | | 2 | 2 | x | x |
| 7 | Doberman | Femêa | 7 | Melanoma | Epitelióide | x | x | x | | 2 | 2 | x | x |
| 8 | Cocker Spaniel | Macho | 10 | Melanoma | Fusiforme | x | x | | | 2 | 2 | x | x |
| 9 | Cocker Spaniel | Femêa | 12 | Melanoma | Epitelióide | x | x | x | x | 1 | 2 | x | x |
| 10 | SRD | Macho | 14 | Melanocitoma | | x | x | | | 2 | 2 | x | x |
| 11 | Daschshund | Femêa | 8 | Melanoma | Epitelióide | x | x | x | x | 1 | 2 | x | x |
| 12 | Pincher | Femêa | 11 | Melanoma | Misto | x | x | x | x | 1 | 1 | x | x |
| 13 | Poodle | Femêa | 14 | Melanocitoma | | x | x | | | 2 | 2 | | x |
| 14 | Cocker Spaniel | Macho | 10 | Melanocitoma | | x | | | | 2 | 2 | | x |
| 15 | SRD | Macho | 14 | Melanoma | Misto | x | x | x | | 2 | 2 | x | x |
| 16 | Labrador | Macho | 9 | Melanoma | Misto | x | x | | | 2 | 2 | | |
| 17 | Shih-Tzu | Femêa | 13 | Melanocitoma | | x | x | | | 2 | 2 | | x |
| 18 | SRD | Femêa | 9 | Melanocitoma | | x | x | | | 2 | 2 | x | x |
| 19 | Schnauzer | Macho | 9 | melanoma | Epitelióide | | | x | | 1 | 1 | | |
| 20 | SRD | Femêa | 15 | Melanocitoma | | x | x | | | 2 | 1 | | x |
| 21 | SRD | Femêa | 9 | Melanoma | Misto | x | x | x | x | 1 | 1 | | x |
| 22 | Labrador | Macho | 6 | Melanocitoma | | x | x | x | | 2 | 2 | | x |
| 23 | Pincher | Macho | 12 | Melanoma | Epitelióide | x | x | x | | 1 | 2 | | x |
| 24 | Labrador | Macho | 9 | Melanocitoma | | x | x | | | 2 | 2 | x | x |
| 25 | SRD | Femêa | 10 | Melanocitoma | | x | | | | 2 | 2 | x | x |
| 26 | Cocker Spaniel | Macho | 13 | Melanocitoma | | x | x | x | | 2 | 2 | x | x |
| 27 | Boxer | Femêa | 9 | Melanocitoma | | x | | | | 2 | 0 | | |
| 28 | SRD | Macho | 11 | Melanoma | Epitelióide | x | x | | | 1 | 1 | | x |
| 29 | Basset Hound | Macho | 6 | Melanoma | Epitelióide | | x | | | 2 | 2 | x | x |

* = idade em anos; ** tecido afetado; *** tecido invadido

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)