

Melanomas em cães no Sertão do Nordeste do Brasil - epidemiologia, fatores de risco e achados clinicopatológicos

Melanoma in Dogs in the Backlands of Northeastern Brazil
- Epidemiology, Risk Factors and Clinicopathological Findings

André Lopes de Lima¹, Erick Platiní Ferreira de Souto¹, Lucas Norberto de Oliveira¹,
Rosileide dos Santos Carneiro², Gabriela Noronha de Toledo¹,
Glauco José Nogueira de Galiza¹ & Antônio Flávio Medeiros Dantas¹

ABSTRACT

Background: Melanoma is a malignant neoplasm that arises from melanocytes and melanoblasts. It is also more frequently reported in dogs than in other species. They may arise from melanocytes in the skin, on the surfaces of the mucous membranes, and eyes. The aim of this study was to describe the epidemiological aspects, risk factors and clinicopathological findings of melanoma in dogs in the backlands, northeastern Brazil.

Materials, Methods & Results: A retrospective study was carried out in all biopsy samples and necropsy examinations of dogs, from January 2003 to December 2021, at the Animal Pathology Laboratory of the Federal University of Campina Grande, Patos, Paraíba, northeastern Brazil. Epidemiological data, clinical signs, and gross lesions were reviewed from the diagnostic laboratory reports. Samples of the skin, lymph nodes, central nervous system and organs of the thoracic and abdominal cavities were fixed in 10% buffered formalin, processed routinely for histopathology, embedded in paraffin wax, cut into 4 µm sections, and stained with hematoxylin and eosin (HE). Histological sections were also submitted to immunohistochemistry with the primary antibody anti-Melan A. Of the 4717 records found, 1158 (24.5%) were diagnosed with neoplasms, of which 48 (4.14%) cases were of melanoma. Of this total, 28 (58.3%) dogs were elderly, 19 (39.6%) were adults, and 1 (2.1%) was young. Mixed breed animals were the most affected (42.6%), followed by the pinscher breed (19.1%). According to the anatomical region, the most affected site was the skin (38/53=71.7%), followed by the oral cavity (12/53=22.65%) and the eyes (3/53=5.7%). Grossly, the skin lesions were characterized by exophytic and usually blackened, sometimes irregular and firm, nodules. At cut, they had a smooth, compact and blackened surface. Lesions in the oral cavity were characterized by blackened, irregular and infiltrating nodules or masses. The ocular lesions were always unilateral and were characterized by an enlarged and diffusely blackened eyeball, with areas of ulceration and subversion of tissue architecture. In 5 animals there was more than one anatomical site affected, totaling 53 lesions. In 9 (17%) cases, metastases were identified, 8 in regional lymph nodes and 1 in the lung. Histopathology showed a densely non-encapsulated, poorly delimited, expansive and infiltrative neoplasm, composed of neoplastic cells arranged in islands or nests and supported by fibrovascular stroma, containing a variable amount of brownish pigment (melanin). Immunohistochemistry showed strong immunostaining of the neoplastic cells in brown by the anti-Melan A antibody.

Discussion: The diagnosis of melanoma was established based on epidemiological, clinical, anatomopathological, and immunohistochemical findings. Gender is not a predisposing factor, and although there was no statistically significant relationship, males were more affected. Senescence is a conditioning risk factor. Elderly animals were more affected ($P < 0.0001$) than adult ones, with OR = 4.38; and young ones ($P = 0.0051$), with OR = 12.65. Some breeds, especially those with marked skin pigmentation, were more affected, however the most affected ones in this survey were pinscher and poodle. Cutaneous melanoma accounted for almost 72% of cases, contesting recent studies where oral cavity melanoma was more frequent. Therefore, it is believed that the climatic conditions of the backlands sub-region, in northeastern Brazil, associated with the individual characteristics of the dogs, are involved in the development of these neoplasms, since the climate is predominantly dry, with high temperatures throughout the year, with maximums that can reach 40°C, favoring the exposure to high incidence of ultraviolet radiation.

Keywords: dog disease, dermatopathy, neoplasm, melanocytes.

Descritores: doença de cão, dermatopatia, neoplasma, melanócitos.

DOI: 10.22456/1679-9216.123666

Received: 20 March 2022

Accepted: 25 June 2022

Published: 13 July 2022

¹Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Hospital Veterinário Universitário Prof. Ivon Macêdo Tabosa (HUVIMT), Centro de Saúde e Tecnologia Rural (CSTR) & ²Clínica Médica e Cirúrgica de Grandes Animais, HUVIMT, Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Campus de Patos, Patos, PB, Brazil. CORRESPONDENCE: A.L. Lima [a.lopes.lima@hotmail.com]. Av. Universitária s/n. CEP 58708-110 Patos, PB, Brazil.

INTRODUÇÃO

O melanoma é um neoplasma de comportamento maligno que surge a partir dos melanócitos e melanoblastos e são relatados com maior frequência em cães [32,35]. Podem surgir de melanócitos situados na pele, localizados nas superfícies das mucosas e dos olhos [13].

Embora todos os subtipos sejam derivados de melanócitos e, portanto, compartilhem a mesma origem embrionária e função celular, a etiologia, patogênese e o comportamento biológico desses subtipos de melanoma são muito diferentes, com manifestações distintas de alterações genéticas e diferentes rotas metastáticas [18,19,37].

Nos cães, as neoplasias melanocíticas são relativamente comuns compreendendo 4 a 20% de todas as neoplasias cutâneas dessa espécie, sendo que menos de 5% são malignas [6]. Acometem preferencialmente animais com idade entre 9 a 13 anos e não há predisposição sexual [23]. Alguns fatores, em especial genéticos e moleculares, além de consanguinidade, trauma, exposição a produtos químicos e hormonais e exposição à radiação ultravioleta têm sido associados ao desenvolvimento desses neoplasmas [11,36].

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

MATERIAIS E MÉTODOS

População e amostra

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

Informações referentes aos dados epidemiológicos (sexo, raça, idade e procedência), além dos sinais clínicos e achados anatomopatológicos foram incluídos para o estudo. Também foram resgatados os registros fotográficos. Para descrição microscópica foram revisadas as lâminas histológicas dos casos, além de confeccionadas novas lâminas a partir de fragmentos teciduais arquivados em blocos de parafina. Todas as secções foram processadas rotineiramente e coradas por hematoxilina e eosina (HE)¹.

Imunohistoquímica

Para confirmação do diagnóstico foi realizado o teste imuno-histoquímico (IHQ). Os cortes histológicos de 4 micra foram desparafinizados em xilol, hidratados em concentrações decrescentes de etanol e lavados em água destilada. Em seguida foram submetidos à recuperação antigênica pelo calor em solução de citrato 10 mM (pH 6.0) na panela de pressão (Dako PascalR)². Posteriormente, as lâminas foram colocadas em temperatura ambiente por 20 min para resfriamento e lavadas com água deionizada. O bloqueio da peroxidase endógena foi feito com a imersão das lâminas em peróxido de hidrogênio pronto para uso Peroxide Block - Cell Marque (925B-09®)³. Os sítios inespecíficos foram bloqueados com solução bloqueadora de reação inespecífica protein block serum-free (Dako X0909®)². A incubação com anticorpo primário anti-Melan A (clone A103®)⁴, na diluição 1:100 por 18 h a 4°C. Como sistema de amplificação e detecção utilizou-se o Envision Dual Link (Dako K4065®)² e o cromógeno diaminobenzidina (Dako K3468®)². As lâminas foram contra-coradas com Hematoxilina de Harris¹.

Análise estatística

Para mensuração dos fatores de risco associados ao surgimento do neoplasma, em relação ao sexo e a idade, foi utilizada a medida de associação (Odds Ratio) e para avaliar se houve associação estatística, foi aplicado o Teste Exato de Fisher. Todos os cálculos foram realizados em software BioEstat⁵ 5.3®.

RESULTADOS

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

Dos cães acometidos, 22 (45,8%) eram fêmeas e 26 (54,2%) machos. A proporção de fêmeas para machos foi de 1:1,18. A idade variou de 11 meses a 20 anos, com média de 9,8 anos (IC 8,7 - 11). As fêmeas tiveram média de idade de 11,2 anos e os machos 8,3 anos. Os neoplasmas foram mais frequentes em animais idosos ($P < 0.0001$) do que em animais adultos, com OR = 4,38, e do que em animais jovens ($P = 0.0051$) com OR = 12,65. Os cães sem raça definida foram mais frequentemente afetados (20/48 =

41,7%) do que os cães com de raça definida (28/48 = 58,3%). A Tabela 1 detalha a faixa etária dos animais atendidos, dos acometidos por neoplasias e dos casos de melanoma. A Tabela 2 detalha as raças acometidas por melanomas nesse estudo.

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

De acordo com a região anatômica, o local mais acometido foi a pele (38/53 = 71,7%), seguido da cavidade oral (12/53 = 22,65%) e globo ocular (3/53 = 5,65%). Em 5 animais houve mais de um sítio anatômico acometido, totalizando 53 lesões. Além disso, em 3 (5,66%) o diagnóstico de melanoma amelanótico foi estabelecido com base nos achados histopatológicos e confirmados por imuno-histoquímica [Figura 2F]. Na Tabela 3 estão disponíveis as localizações dos neoplasmas em ordem decrescente de frequência.

Foram observados sinais clínicos (n = 53) associados às lesões neoplásicas, como, nódulos com aspectos enegrecidos (56,6%), com úlceras drenando secreção serossanguinolenta (39,6%), mucosas enegrecidas (22,6%). Além disso, foram observados sinais clínicos inespecíficos, como, anorexia (15%), caquexia (5,66%), mucosas congestionadas (5,66%) e tosse (3,77%).

Macroscopicamente, as lesões cutâneas se caracterizavam por nódulos exofíticos e enegrecidos [Figura 1A], por vezes irregulares e firmes [Figura 1B]. Ao corte apresentavam superfície lisa, compacta e enegrecida. As lesões na cavidade oral caracterizavam-se por nódulos ou massas enegrecidas, irregulares e infiltrativas [Figura 1C]. As lesões oculares foram sempre unilaterais e caracterizavam-se por globo ocular aumentado de tamanho, difusamente enegrecido, com áreas de ulceração e subversão da arquitetura tecidual [Figura 1D].

Das complicações associadas ao melanoma (n = 53), foram observadas metástases para sítios distantes em 17% dos casos, sendo afetados os linfonodos regionais (15%) [Figura 1E] e pulmões (1,88%) [Figura 1F].

Tabela 1. Casos de melanoma em cães de acordo com a idade diagnosticados no Laboratório de Patologia Animal (LPA) da Universidade da Federal de Campina Grande (UFCG), durante o período de janeiro de 2003 a dezembro de 2021.

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

¹Em relação aos jovens; ²Em relação aos adultos; ³Em relação aos idosos; *Não houve associação estatística.

Tabela 2. Casos de melanomas em cães de acordo com as raças diagnosticados no Laboratório de Patologia Animal (LPA) da Universidade da Federal de Campina Grande (UFCG), durante o período de janeiro de 2003 a dezembro de 2021.

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

Tabela 3. Localização anatômica dos melanomas diagnosticados em cães no Laboratório de Patologia Animal (LPA) da Universidade da Federal de Campina Grande (UFCG), durante o período de janeiro de 2003 a dezembro de 2021.

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

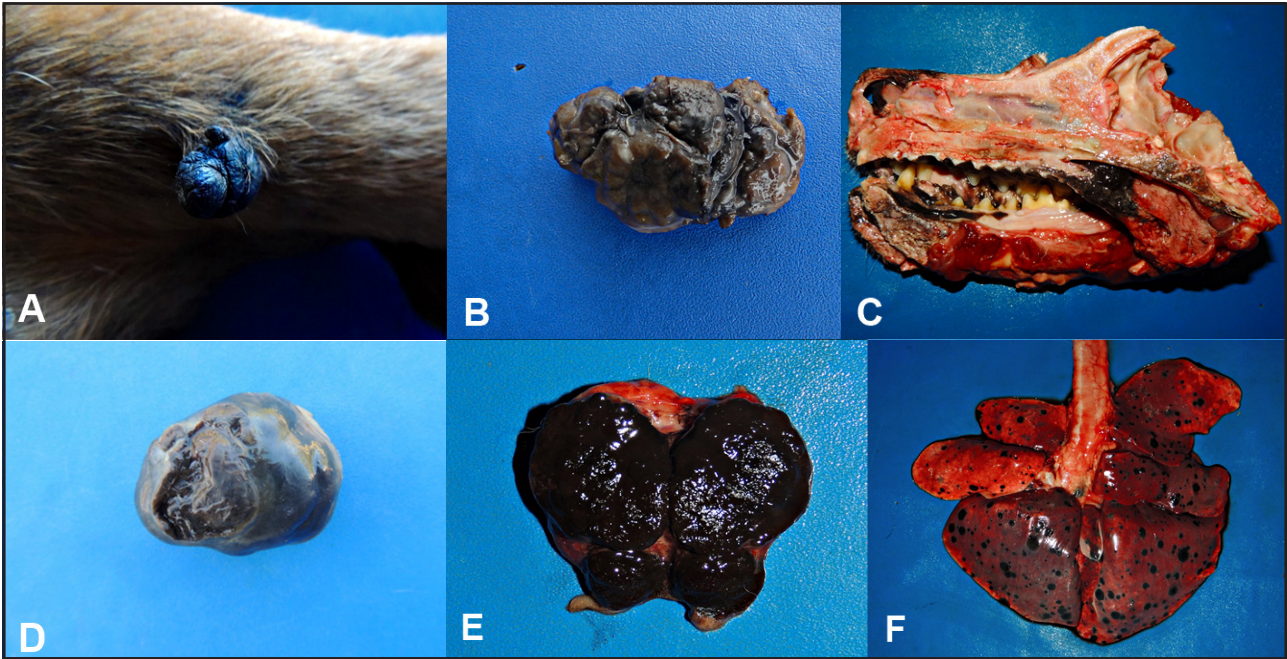


Figura 1. Melanoma em cães no Sertão, Nordeste do Brasil. A- Membro pélvico direito: Nódulo exofítico, bem delimitado, irregular e enegrecido. B- Pele: Fragmento cutâneo com superfície difusamente irregular e enegrecida. C- Cabeça, secção longitudinal: Área nodular enegrecida e friável na região do palato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

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

mente verificavam-se áreas multifocais de ulceração da epiderme e túnica mucosa, respectivamente, por vezes associada a infiltrado inflamatório neutrofílico.

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

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

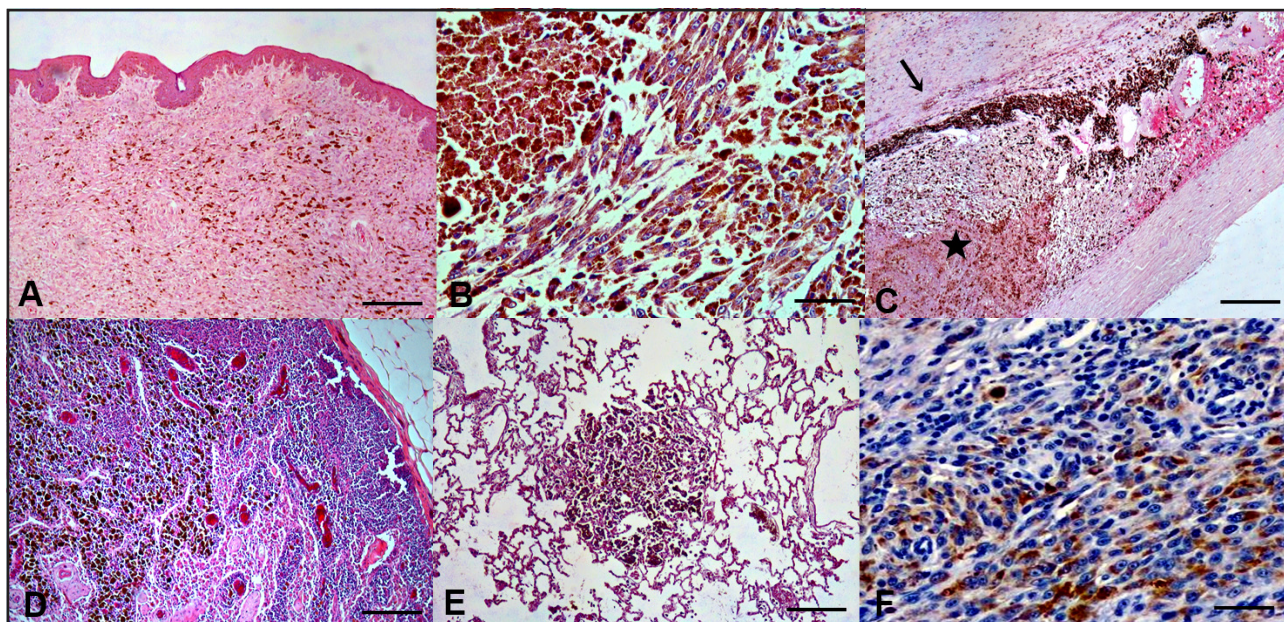


Figura 2. Melanoma em cães no Sertão, Nordeste do Brasil. A- Pele, derme profunda: Proliferação de células neoplásicas, dispostas em ilhas ou ninhos [HE; 10x]. B- Mucosa oral: Células neoplásicas variando de fusiforme a ovaladas com pigmentação citoplasmática amarronzada (melanina) [HE; 25x]. C- Melanócitos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

DISCUSSÃO

O diagnóstico do melanoma foi estabelecido com base nos achados epidemiológicos, clínicos, anatomopatológicos e imuno-histoquímicos. Em estudos recentes, o melanoma apresentou prevalências de 2,4% [14], 3,4% [22] e 4,3% [25] e dos neoplasmas cutâneos. Nesse estudo, a prevalência foi de 4,1%.

É provável que a elevada prevalência encontrada nesse estudo esteja relacionada às características

da sub-região do Sertão, Nordeste do Brasil, onde o clima é predominantemente seco, com temperaturas elevadas ao longo do ano, com máximas que podem chegar a 40°C, além de exposição a altas incidências de radiação ultravioleta, que é um reconhecido fator oncogênico [1,10].

O sexo parece não influenciar no surgimento do melanoma [30]. Entretanto, os tumores melanocíticos malignos apresentam uma prevalência maior em fême-

as [16]. Nesse estudo, embora não tenha apresentado relação estatística significativa em relação ao sexo, os machos foram mais acometidos.

Com relação à idade, a faixa etária mais comum para o aparecimento desse tipo de neoplasia em cães varia de 9 a 15 anos [20], semelhante ao encontrado nesse estudo, onde 58,3% dos animais tinha mais de 9 anos, com média de 9,8 anos, o que demonstra que o risco de desenvolvimento do melanoma em cães aumenta de acordo com a idade [4]. Para associar o risco de desenvolvimento do melanoma em relação à idade, analisamos a razão de probabilidade (“odds ratio”) em comparação aos grupos etários classificados nesse estudo, onde os animais jovens demonstraram possuir fator protetor quando comparados aos adultos ($P < 0.0001$) e idoso ($P = 0.0051$). Apenas um animal tinha menos de um ano, o que demonstra que essa neoplasia é bastante rara nessa faixa etária [23].

As neoplasias melanocíticas são mais comuns em algumas raças, principalmente aquelas que apresentam marcada pigmentação cutânea, como Terrier Escocês, Airedale, Boston Terrier, Cocker Spaniel, Springer Spaniel, Boxer, Golden Retriever, Setter Irlandês, Schnauzer miniatura, Doberman Pinscher, Chihuahua e Chow Chow [20], o que é considerado um fator de risco para o melanoma em cães [8,27]. Não foi possível resgatar a característica pigmentar de todos os cães, uma vez que esse dado não foi coletado no atendimento clínico do animal, porém alguns achados fotográficos demonstraram um acometimento maior de animais com pele pigmentada, contudo as raças mais acometidas no nosso levantamento foram pinscher e poodle.

Cães SRD foram mais acometidos. Isso pode ter sido em razão da população canina local. Geralmente, a diferença entre os perfis das raças pode simplesmente refletir mudanças na popularidade de uma raça em um determinado momento ou refletir a população local [31]. Além disso, por se tratar de um hospital veterinário público, de assistência à população de baixo poder socioeconômico, pode ter havido influência na seleção de animais sem procedência racial definida [15].

Nesse estudo (71,7%) dos cães apresentou melanoma com sítio primário na pele. Isso demonstra predisposição ao surgimento do melanoma em regiões mais expostas a radiação ultravioleta, com risco de desenvolver o neoplasma quando há exposição solar

intensa de forma crônica ou ocasional [1] ou queimaduras solares [26].

Em relação ao melanoma de cavidade oral, estudos demonstraram que na espécie canina esse neoplasma é o mais comum nesse sítio anatômico [23,35]. A cavidade oral e junção mucocutânea dos lábios são os locais onde a maioria dos casos de melanoma ocorre em cães. Somente cerca de 10% de melanomas em cães surgem da pele hirsuta e há predileção pela pele da cabeça e escroto [12], e tende a se localizar mais na gengiva e palato [6,20,36], diferente do que foi estabelecido por esse estudo, onde a maioria dos casos de melanoma acometeu a pele.

Neste trabalho foram descritos três casos de melanoma ocular, semelhante ao encontrado em outros estudos [21]. Os neoplasmas de origem melanocíticas são os mais comuns do globo ocular de cães [2,3,9] e todos estavam localizados na úvea, região citada na literatura com maior probabilidade de ocorrência [5,33].

Melanomas fatais em cães geralmente se originam na cavidade oral e nos locais acrais (almofadas das patas e aparelho das unhas) [34]. Nesse estudo, os animais acometidos por metástases tiveram uma maior prevalência quando o neoplasma estava localizado na cavidade oral.

Quanto aos aspectos clínicos, semelhante ao observado nesse estudo, o aspecto nodular da lesão com ulceração local do epitélio estava predominantemente presente nos casos de melanoma, além de necrose multifocal [29]. Geralmente o animal apresenta massa nodular cutânea localizada, ulcerada e de superfície irregular com coloração enegrecida e consistência macia [28].

Em relação ao seu aspecto histopatológico, o melanoma pode se assemelhar a carcinomas, sarcomas, linfomas e tumores osteogênicos, por isso, para um método diagnóstico definitivo é necessário a realização de exame histopatológico [17].

Os achados histopatológicos apresentam-se macroscopicamente com lesões características desse neoplasma: nodulares, de aspecto ulcerado e com ocorrência de necrose, e com coloração enegrecida [17-20]. Microscopicamente as células neoplásicas geralmente se apresentam com citoplasma repleto de melanina, com pleomorfismo moderado e baixo índice mitótico e células com aspecto morfológico de redondo a poligonal, núcleo com localização paracentral, arredondado a oval, cromatina grosseira e nucléolo evidente, por

vezes múltiplos nucléolos e de formato irregular, como visualizado nesse estudo [17,28].

Nos casos de melanoma Amelanótico, o diagnóstico de melanoma deve ser feito pela avaliação histopatológica e confirmado com o auxílio da imuno-histoquímica [7,24,27]. O melanoma é positivo para vimentina, para a proteína S-100 e melan-A. Destes marcadores, a vimentina é o mais consistente, pois é observado em praticamente todos os casos, no entanto, é o marcador menos útil em termos de diagnóstico, pois os sarcomas também se mostram positivos [32], com isso optou-se pela imunomarcagem pelo anticorpo melan-A.

CONCLUSÃO

O melanoma ocorre com relativa frequência em cães domésticos na sub-região do Sertão, Nordeste do Brasil. Acomete principalmente cães adultos e idosos, de ambos os sexos, em sua maioria sem raça definida. As lesões localizavam-se principalmente na pele, seguido por cavidade oral e a úvea e caracterizavam-se por padrão ulcerativo ou nodular, sendo observada maior mortalidade associada a apresentação oral. Di-

ferente do que foi descrito na literatura até o presente, esse estudo trouxe dados discordantes quando à localização e o tipo de melanoma, uma vez que a pele foi mais acometida. Diante disso, acredita-se que as condições climáticas da sub-região do Sertão, associadas à características individuais dos cães, estejam implicadas no desenvolvimento dessas neoplasias.

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

MANUFACTURERS

¹Laborclin Produtos para Laboratórios Ltda. Pinhais, PR, Brazil.

²Dako North America Inc. Carpinteria, CA, USA.

³Merck KGaA, Darmstadt, Germany.

⁴ThermoFisher Scientific, Waltham, Massachusetts, EUA.

⁵Instituto Mamirauá. Belem, PA, Brazil.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

- 1 **Armstrong B.K. & Kricker A. 2001.** The epidemiology of UV induced skin cancer. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 63(1): 8-18.
- 2 **Baptista A.C., Marchiori E., Boasquevisque E. & Cabral C.E.L. 2003.** Proptose ocular como manifestação clínica de tumores malignos extra-orbitários: Estudo pela tomografia computadorizada. *Radiologia Brasileira*. 36: 81-88.
- 3 **Bastian B.C. 2014.** The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annual Review of Pathology*. 9(1): 239-271.
- 4 **Bedoya S.A. 2019.** Estudo retrospectivo de neoplasias melanocíticas cutâneas espontâneas em cães: caracterização histopatológica, morfométrica e sequenciamento de TP53. 82f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal de Viçosa.
- 5 **Bistner S.I. 2007.** Olho e órbita. In: Slatter D.H. (Ed). *Manual de Cirurgia de Pequenos Animais*. 3.ed. Barueri: Manole, pp.2430-2432.
- 6 **Camargo L.P., Conceição L.G. & Costa P.R.S. 2008.** Neoplasias melanocíticas cutâneas em cães: estudo retrospectivo de 68 casos (1996-2004). *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*. 45: 138-152.
- 7 **Chénier S. & Doré M. 1999.** Oral Malignant Melanoma with Osteoid Formation in a Dog. *Veterinary Pathology*. 36: 74-76.
- 8 **Dobson J.M. 2013.** Breed-predispositions to cancer in pedigree dogs. *ISRN Veterinary Science*. 2013: 941275.
- 9 **Dubielzig R.R. 2002.** Tumors of the eye. In: Meuten D.J. (Ed). *Tumors of Domestic Animals*. 4th edn. Ames: Iowa State Press, pp.739-754.
- 10 **Farias Neto J.R. 2020.** Caracterização e tendências climáticas da cidade de Patos (Paraíba) e consequências para a energia fotovoltaica. 94f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Mecânica) - Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica, Universidade Federal da Paraíba.
- 11 **Freitas S.H., Dória R.G.S., Pire M.A.M., Mendonça F.S., Camargo L.M. & Evêncio Neto J. 2007.** Melanoma oral maligno em cadela relato de caso. *Veterinária em Foco*. 5: 16-21.

- 12 **Goldschmidt M.H. & Goldschmidt K.H. 2017.** Epithelial and Melanocytic Tumors of the Skin. In: Meuten D.J. (Ed). *Tumors in Domestic Animals*. 5th edn. Ames: John Wiley & Sons, pp.88-141.
- 13 **Goldschmidt M.H. & Hendrick M.J. 2002.** Tumors of the skin and soft tissues. In: Meuten D.J. (Ed). *Tumors in Domestic Animals*. 4th edn. Ames: Iowa State Press, pp. 44-117.
- 14 **Kok M.K., Chambers J.K., Tsuboi M., Nishimura R., Tsujimoto H., Uchida K. & Nakayama H. 2019.** Retrospective study of canine cutaneous tumors in Japan, 2008-2017. *Journal of Veterinary Science*. 81(8): 1133-1143.
- 15 **Leite-Filho R.V., Panziera W. & Bandinelli M.B. 2020.** Epidemiological, pathological and immunohistochemical aspects of 125 cases of feline lymphoma in Southern Brazil. *Veterinary and Comparative Oncology*. 2: 224-230.
- 16 **Lima S.R. 2018.** Cutaneous neoplasms in dogs: 656 cases (2007-2014) from Cuiabá, MT. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 38(7): 1405-1411.
- 17 **Lindoso J.V.S., Rufino A.K.B., Silva Luz P.M., Silva T.S., Sousa Júnior F.L., Sousa F.B. & Sales K.K.S. 2017.** Melanoma metastático em cão: Relato de caso. *Pubvet*. 11(4): 346-350
- 18 **Linós E., Swetter S.M., Cockburn M.G., Colditz G.A. & Clarke C.A. 2009.** Increasing burden of melanoma in the United States. *The Journal of Investigative Dermatology*. 129(7): 1666-1674.
- 19 **London C. 2004.** Biologia do tumor. In: Ettinger S.J. & Feldman E.C. (Eds). *Tratado de Medicina Interna Veterinária: Doenças do Cão e do Gato*. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, pp.506-512
- 20 **Manzan R.M. 2005.** Considerações sobre Melanoma Maligno em cães: uma abordagem histológica. *Boletim de Medicina Veterinária*. 1(1): 41-47.
- 21 **Martins T.B. & Barros C.S.L. 2014.** Fifty years in the blink of an eye: a retrospective study of ocular and periocular lesions in domestic animals. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 34(12): 1215-1222.
- 22 **Meirelles A.E.W.B., Oliveira E.C., Rodrigues B.A., Costa G.R., Sonne L., Tesser E.S. & Driemeier D. 2010.** Prevalência de neoplasmas cutâneos em cães da Região Metropolitana de Porto Alegre, RS: 1.017 casos (2002-2007). *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 30(11): 968-973.
- 23 **Modiano J.F., Ritt M.G. & Wojcieszyn J. 1999.** The molecular basis of canine melanoma: pathogenesis and trends in diagnosis and therapy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 13(3): 163-174.
- 24 **Nakhleh R.E. 1990.** Morphologic diversity in malignant melanomas. *American Journal of Clinical Pathology*. 93: 731-740.
- 25 **Nishiya A.T., Massoco C.O., Felizzola C.R., Perlmann E., Batschinski K., Tedardi M.V., Garcia J.S., Mendonça P.P., Teixeira T.F. & Zaidan Dagli M.L. 2016.** Comparative Aspects of Canine Melanoma. *Veterinary Sciences*. 3(1): 7-22.
- 26 **Oliveria S.A., Saraiya M., Geller A.C., Heneghan M.K. & Jorgensen C. 2006.** Sun exposure and risk of melanoma. *Archives of Disease in Childhood*. 91(2): 131-138.
- 27 **Ramos-Vara J.A., Beissenherz M.E., Miller M.A., Johnson G.C., Pace L.W., Fard A. & Kottler S.J. 2000.** Retrospective Study of 338 Canine Oral Melanomas with Clinical, Histologic, and Immunohistochemical Review of 129 Cases. *Veterinary Pathology*. 37(6): 597-608.
- 28 **Rodrigues A.C., Castro M.R., Viscone E.A., Oliveira L.A. & Medeiros A.A. 2017.** Melanoma em cão com múltiplas metástases: Relato de Caso. *Enciclopédia Biosfera*. 14: 904-910.
- 29 **Rolim V.M., Casagrande R.A., Watanabe T.T., Wouters A.T., Wouters F., Sonne L. & Driemeier D. 2012.** Melanoma amelanótico em cães: estudo retrospectivo de 35 casos (2004-2010) e caracterização imuno-histoquímica. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 32(4): 340-346
- 30 **Santos I.R., Lima A.C.M.P., Ferreira H.H., Rezende B.R., Silva A.R. & Santos A. S. 2020.** Canine cutaneous neoplasms in the metropolitan region of Goiânia, Goiás State, Brazil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 40(8): 614-620.
- 31 **Schultheiss P.C. 2006.** Histologic features and clinical outcomes of melanomas of lip, haired skin, and nail bed locations of dogs. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 18: 422-425.
- 32 **Scott D.W., Miller W.H. & Griffin C.E. 2001.** Neoplastic and Non-Neoplastic Tumors. In: Miller W.H., Griffin C.E. & Campbell K.L. (Eds). *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology*. 6th edn. Philadelphia: W.B. Saunders, pp.813-841.
- 33 **Silva A.P.T. Sawada M.L., Pinheiro A.O., Torres M.L.M. & Balieiro P.C.O. 2013.** Melanoma ocular em cães: relato de dois casos. *Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP*. 11(1): 24-31.

- 34 Simpson R.M., Bastian B.C., Michael H.T., Webster J.D., Prasad M.L., Conway C.M., Prieto V.M., Gary J.M., Goldschmidt M.H., Esplin D.G., Smedley R.C., Piris A., Meuten D.J., Kiupel M., Lee C.C., Ward J.M., Dwyer J.E., Davis B.J., Anve M.R., Molinolo A.A. & Hewitt S.M. 2014. Sporadic naturally occurring melanoma in dogs as a preclinical model for human melanoma. *Pigment Cell & Melanoma Research*. 27(1): 37-47.
- 35 Smith S.H., Goldschmidt M.H. & Mcmanus P.M. 2002. A comparative review of melanocytic neoplasms. *Veterinary Pathology*. 39: 651-678.
- 36 Teixeira T.F., Silva T.C.D., Cogliati B., Nagamine M.K. & Dagli M.L.Z. 2010. Retrospective study of melanocytic neoplasms in dogs and cats. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*. 3(2): 100-104.
- 37 van der Weyden L., Brenn T., Patton E.E., Wood G.A. & Adams D.J. 2020. Melanoma de ocorrência espontânea em animais e sua relevância para o melanoma humano. *The Journal of Pathology*. 252(1): 4-21.