

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

ATUALIZAÇÕES SOBRE O TRATAMENTO DE MELANOMA EM EQUINOS

Rayane Vivian Batista de Souza¹, Ana Carolini Montebeller¹, Anna Luisa Alves Viana¹, Karina Gerhardt Pereira¹, Letícia Gomes Maciel¹, Felipe Berbari Neto¹, Rafael Otaviano do Rego¹.

Universidade Federal do Espírito Santo/Departamento de Medicina Veterinária/CCAUE/UFES, – Caixa postal 16, Alto Universitário - 29500-000 - Alegre-ES, Brasil, rayanegos@gmail.com, vetcarolini@gmail.com, anna.viana@edu.ufes.br, karina.ufes@hotmail.com, lelegomesmaciel@gmail.com, berbarineto@hotmail.com, rafael.rego@ufes.br.

Resumo

O melanoma é uma forma maligna de tumor originado a partir de melanócitos e representa entre 5% e 14% dos tumores cutâneos na espécie equina. A ocorrência de melanomas está intimamente ligada à coloração, raça e idade dos animais. Embora possam surgir em cavalos de qualquer coloração, é mais frequente observá-los em equinos de pelagem tordilha. O melanoma assume uma significativa relevância patológica, uma vez que sua detecção nos estágios iniciais é desafiadora e mesmo após a identificação, o tratamento e a cura enfrentam prognósticos desfavoráveis. Como tratamento, a excisão cirúrgica associada à quimioterapia local ou sistêmica são os métodos mais utilizados, porém, atualmente há diversos outros métodos terapêuticos que auxiliam no tratamento. Dessa forma, o objetivo do presente artigo é mostrar novos tratamentos utilizados na terapêutica do melanoma em equinos.

Palavras-chave: equino, melanoma, neoplasia cutânea, tratamento.

Área do Conhecimento: Ciências da Saúde - Medicina Veterinária.

Introdução

O melanoma é uma forma maligna de tumor originado a partir de melanócitos e representa entre 3% e 15% dos tumores cutâneos na espécie equina. Inicialmente, a maioria dos tumores é benigna, mas aproximadamente dois terços deles evoluem para uma forma maligna ao longo do tempo (KNOTTENBELT, 2016). O melanoma é considerado um dos tipos de câncer com prognóstico mais desfavorável, frequentemente apresentando uma elevada taxa de disseminação para outras regiões do corpo (LIMA, 2021).

A ocorrência de melanomas está intimamente ligada à coloração, raça e idade dos animais. Embora possam surgir em cavalos de qualquer coloração, é mais frequente observá-los em equinos de pelagem tordilha, mais de 80% dos equinos com esta pelagem costumam desenvolver a doença (KNOTTENBELT, 2016). Isso acontece devido a uma alteração no processo metabólico da melanina, o que leva à geração de novos melanoblastos ou ao aumento da atividade dessas células, resultando na criação de uma região de excesso de produção de pigmentos na camada dérmica (MACKAY, 2019).

Neste tumor, as lesões normalmente apresentam uma coloração preta ou cinza e tendem a ser solitários e discretos. Com consistência firme, podendo surgir como nódulos esféricos ou planos na pele ou no tecido subcutâneo, podendo também estar conectados por um pedículo. Além disso, esses tumores podem resultar na perda de pelos na área afetada e evoluir para úlceras (YI *et al.*, 2023). Em algumas ocasiões, seu crescimento é lento por vários anos, seguido por uma fase de aumento rápido, muitas vezes associada à transformação maligna. Consequentemente, tornam-se localmente invasivos e podem disseminar-se para outras regiões, causando metástases (WEYDEN *et al.*, 2020; LIMA, 2021).

Esse tipo de tumor é mais frequentemente encontrado em regiões como a periocular, ânus, vulva e cauda (MACKAY, 2019). No entanto, também é possível sua ocorrência nos lábios, úbere, tecido linfático e glândulas salivares, como a parótida. Outras áreas menos frequentemente afetadas compreendem a orelha, pálpebra, pescoço, bolsas gútrais e membros (AMARAL e ATAIDE, 2017).

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

O diagnóstico de melanoma em equinos frequentemente se baseia na observação visual das características das lesões e pode ser corroborado por meio de análise histológica. As lesões são predominantemente constituídas por melanócitos e melanófagos (LIMA *et al.*, 2020).

As opções de tratamento para o melanoma em equinos podem ser divididas em terapias locais e sistêmicas. Dentre esses tratamentos, estão a excisão cirúrgica; a quimioterapia tópica e sistêmica; a radioterapia, a eletroquimioterapia e a criocirurgia. Atualmente, a cirurgia em conjunto da quimioterapia é a opção mais utilizada no tratamento desta neoplasia cutânea (KNOTTENBELT, 2016; YI *et al.*, 2023).

O melanoma assume uma significativa relevância patológica, uma vez que sua detecção nos estágios iniciais é desafiadora e mesmo após a identificação, o tratamento e a cura enfrentam prognósticos desfavoráveis (NOVELLO *et al.*, 2017).

Dessa forma, o objetivo do presente artigo é mostrar os tratamentos mais atuais utilizados na terapêutica do melanoma em equinos.

Metodologia

O presente trabalho consiste em uma revisão de literatura abordando os tratamentos utilizados no melanoma em equinos. Foram realizadas buscas utilizando os termos em português (brasileiro) e inglês (americano). As sentenças utilizadas para busca foram: melanoma em equinos, tratamento melanoma equino, *equine melanoma*, *equine cutaneous melanoma*, *equine melanoma therapies*, *equine melanoma treatment*, *equine melanoma chemotherapy*, *equine melanoma surgical excision*, que possibilitaram a obtenção de materiais para realização do presente trabalho.

As buscas foram realizadas nas plataformas como PUBMED (PubMed Central®), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Google Scholar*, *Iowa State University Digital Repository*, além de outras fontes de publicações nacionais como Revista Ciência Animal Brasileira e obras literárias. Em relação ao idioma não foram colocados impedimentos para os materiais selecionados, mas em relação ao tempo de publicação foram selecionadas obras dos últimos 10 anos (2014-2023).

Resultados

Os trabalhos selecionados foram agrupados na tabela 1 e organizados em ordem cronológica.

Tabela 1 – Organização dos trabalhos utilizados em ordem crescente para a respectiva confecção do trabalho sobre os tratamentos de melanoma em equinos.

Autor(es)/Ano	Periódico	Título da obra
Bradley, Schilpp e Khatibzadeh, 2015	<i>Equine Veterinary Education</i>	<i>Electronic brachytherapy used for the successful treatment of three different types of equine tumours.</i>
Knottenbelt, 2016	<i>Veterinary Clinics: Equine Practice</i>	<i>Integumentary disorders including cutaneous neoplasia in older horses.</i>
Viracachá, 2016	Repositório da <i>Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales</i>	<i>Carcinoma escamocelilar en dos equinos de raza belga reporte de casos clínicos.</i>
Amaral e Ataíde, 2017	Repositório do Centro Universitário CESMAC	Melanoma Maligno em Equino Mestiço: relato de caso.
Civita, 2017	Repositório da Universidade de São Paulo	Avaliação da cimetidina como tratamento de melanomas em equinos tordilhos.

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

Groom e Sullins, 2017	<i>Equine Veterinary Education</i>	<i>Surgical excision of large melanocytic tumours in grey horses: 38 cases (2001–2013).</i>
Novello <i>et al.</i> , 2017	<i>Ciência Animal</i>	Melanoma metastático em equino-relato de caso.
Mackay, 2019	<i>Vet Clin North Am Equine Pract</i>	<i>Treatment options for melanoma of gray horses.</i>
Billi <i>et al.</i> , 2020	<i>Veterinary Medicine and Science</i>	<i>Surgical excision of a malignant metastatic melanoma located in a skeletal muscle of the lateral thorax of a horse.</i>
Lima <i>et al.</i> , 2020	<i>Animals</i>	<i>Skin diseases in donkeys and mules—An update.</i>
Weyden <i>et al.</i> , 2020	<i>The Journal of Pathology</i>	<i>Spontaneously occurring melanoma in animals and their relevance to human melanoma.</i>
Deleon, 2021	<i>Iowa State University (Digital Repository)</i>	<i>Cutaneous Melanoma: A Comparative Study Between Gray Horses, Canines, and Humans.</i>
Lima, 2021	Repositório da Universidade Federal de Sergipe	Ressecção cirúrgica de melanoma em equino da raça Quarto de Milha-relato de caso.
Spugnini <i>et al.</i> , 2021	<i>Open Veterinary Journal</i>	<i>Electrochemotherapy for the treatment of cutaneous solid tumors in equids: A retrospective study.</i>
Pimenta, Prada e Cotovio, 2023	<i>Animals</i>	<i>Equine Melanocytic Tumors: A Narrative Review</i>
Yi <i>et al.</i> , 2023	<i>Veterinary Research Communications</i>	<i>Interventions for treatment of cutaneous melanoma in horses: a structured literature review.</i>

Fonte: Os autores.

Foram selecionados 16 documentos, dentre eles estão artigos científicos e revisões de literatura que se enquadram no período estipulado de últimos 10 anos (2014-2023).

Discussão

No cenário atual, a inclusão da quimioterapia torna-se uma consideração essencial no tratamento pós-operatório, visto que o melanoma possui um alto potencial de metástase. Sua eficácia é significativamente maior contra neoplasias em estágio microscópico, sendo, portanto, frequentemente empregada após a remoção cirúrgica do tumor. Pesquisadores constatam que a abordagem cirúrgica, quando utilizada de maneira exclusiva, apresenta resultados insatisfatórios, associada à recorrência comum após a remoção parcial do tumor (PIMENTA; PRADA; COTOVIO, 2023).

A aplicação de agentes quimioterápicos diretamente na lesão é conhecida como quimioterapia intralésional, e frequentemente é empregada como uma técnica coadjuvante ou alternativa à remoção cirúrgica de neoplasias cutâneas em equinos, como o melanoma (GROOM; SULLINS, 2017). Nessa técnica há o benefício terapêutico derivado da administração direta de medicamentos no tecido

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

tumoral, ou seja, através de aplicação tópica ou intratumoral de agentes citotóxicos. No entanto, é crucial que a formulação dos medicamentos seja de liberação gradual. Essa modalidade de tratamento demonstra elevada eficácia no combate a tumores cutâneos e não ocasiona danos permanentes ao tecido saudável, ao mesmo tempo em que elimina a necessidade de atingir altas concentrações no sistema circulatório.

A cisplatina tem demonstrado eficácia notável no tratamento de melanoma em equinos (DELEON, 2021). Esta substância consiste em um composto inorgânico com uma molécula que contém platina, a qual se insere no DNA, formando ligações que prejudicam tanto a transcrição quanto a replicação. Deve-se observar que a cisplatina é excretada ainda ativa através dos rins, o que frequentemente resulta em efeitos nefrotóxicos significativos. De acordo com Pimenta (2023), a dose recomendada de cisplatina intratumoral, em meio oleoso, para equinos é de 1 miligrama de cisplatina (10 mg/mL) por cm³, sendo administrada a cada duas semanas, totalizando aproximadamente quatro ciclos de tratamento.

No estudo de Groom e Sullins (2017), é apresentada uma abordagem inovadora para a aplicação intratumoral da cisplatina em equinos, por meio da introdução de microesferas diretamente no tumor. Essas microesferas são constituídas por materiais biodegradáveis prontamente disponíveis no mercado, tais como sulfato de cálcio e sulfato de dextrose. A cisplatina é incorporada a essas microesferas, alcançando uma concentração final de 7%. Cada microesfera, com um diâmetro de três milímetros, contém aproximadamente 1,6mg de cisplatina.

A cimetidina, fármaco antagonista do receptor H₂, é bastante utilizada na quimioterapia sistêmica para o tratamento do melanoma equino, a dose empregada para esse propósito pode variar de 2 a 18mg/kg via oral, duas vezes ao dia, durante um período de dois a três meses, adaptado conforme os resultados obtidos (CIVITA, 2017; DELEON, 2021). A teoria subjacente ao mecanismo de ação desses antagonistas reside na possibilidade de que animais com tumores possam exibir um excesso de células T supressoras, as quais comprometem a habilidade do paciente em instigar uma resposta antineoplásica. Nesse contexto, a histamina poderia desempenhar um papel como agonista das células T, agravando ainda mais a incapacidade do organismo em desenvolver uma reação imunológica eficaz. Sendo assim, a introdução de um antagonista do receptor H₂ poderia potencialmente reduzir a atividade das células T, ampliando a probabilidade de uma resposta antitumoral bem-sucedida (MACKAY, 2019).

A excisão cirúrgica é frequentemente recomendada como medida para reduzir o tamanho do tumor e, assim, aprimorar a eficácia na indução da morte das células tumorais, especialmente quando combinada com terapias complementares. Ao empregar essa técnica, é aconselhável adotar uma margem de segurança de 0,5 a 1 cm de tecido normal aparente ao redor do tumor. A recorrência do tumor está intrinsecamente relacionada à sua natureza invasiva, ao tipo de tumor e à sua localização, bem como à obtenção da margem de segurança adequada. Em algumas situações, a recorrência pode ocorrer em questão de dias após uma excisão incompleta, sendo subsequentemente seguida por uma rápida separação das suturas da ferida e, consequentemente, pela incapacidade de cicatrização adequada (GROOM; SULLINS, 2017; BILLI *et al.*, 2020).

Uma alternativa terapêutica adicional é a radioterapia, cujo princípio biológico reside na aplicação de radiação ionizante, gerando uma dispersão de energia nos tecidos. Após completar uma ou mais divisões celulares normais, ocorre uma falha no processo de mitose. Ambas as células neoplásicas e normais são afetadas, no entanto, as células normais possuem uma capacidade de reparação mais acentuada, conduzindo a uma resposta seletiva ao estímulo da radiação. O procedimento ocorre por meio da braquiterapia, que envolve a inserção direta de uma fonte radioativa, como iodo ou irídio, na região afetada pelo tumor. Nesse método, a dose de radiação pode ser aplicada com maior exatidão e segurança (BRADLEY; SCHILPP; KHATIBZADEH, 2015).

A eletroquimioterapia envolve a utilização de eletropulsos para aumentar consideravelmente o impacto das drogas antitumorais *in vivo*, combinando a aplicação de pulsos elétricos direcionados aos tumores com a administração de agentes quimioterápicos, como a cisplatina mencionada previamente. A ação dos pulsos elétricos facilita a entrada dessas drogas nas células, promovendo a abertura dos poros da membrana (SPUGNINI *et al.*, 2021).

A crioterapia empregando nitrogênio líquido (-185°C) ou óxido nitroso (-80°C) representa uma abordagem terapêutica com uma relação custo-benefício vantajosa em diversas situações. Esse

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

método resulta na destruição das células tumorais através da formação de cristais de gelo em seu interior, ocasionando a ruptura das membranas e a morte do tecido afetado (VIRACACHÁ, 2016).

Conclusão

Dado o exposto, é possível perceber que os tratamentos para o melanoma equino tem evoluído notavelmente ao longo do tempo, visto que abordagens comumente utilizadas, como a excisão cirúrgica isolada, frequentemente resultam em resultados insatisfatórios, com a recorrência das neoplasias. No entanto, é importante ressaltar que cada caso deve ser avaliado individualmente, considerando fatores como o tipo e estágio do tumor, bem como a saúde geral do animal. O avanço constante nesse campo reflete a dedicação dos pesquisadores em busca de alternativas terapêuticas mais eficazes e menos invasivas para o tratamento do melanoma em equinos, proporcionando uma esperança renovada para um prognóstico mais positivo.

Referências

AMARAL, A. A.; ATAIDE, R. D. M. **Melanoma Maligno em Equino Mestiço: relato de caso.** 2017. Trabalho de conclusão de curso - Centro Universitário CESMAC, Marechal Deodoro, AL, 2017.

BILLI, T.; KARADIMA, V.; TYRNENOPOULOU, P.; APOSTOLOPOULOU, P. E.; BRELLOU, D. G.; DIAKAKIS, N. Surgical excision of a malignant metastatic melanoma located in a skeletal muscle of the lateral thorax of a horse. **Veterinary Medicine and Science**, v. 7, n. 2, p. 297-302, 2020.

BRADLEY, W. M.; SCHILPP, D.; KHATIBZADEH, S. M. Electronic brachytherapy used for the successful treatment of three different types of equine tumors. **Equine Veterinary Education**, v. 29, n. 6, p. 293-298, 2015.

CIVITA, M. **Avaliação da cimetidina como tratamento de melanomas em equinos tordilhos.** 2017. Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Departamento de Clínica Médica, São Paulo, 2017.

DELEON, M. Cutaneous Melanoma: A Comparative Study Between Gray Horses, Canines, and Humans. 2021. **Iowa State University, Iowa**, 2021.

GROOM, L. M.; SULLINS, K. E. Surgical excision of large melanocytic tumors in grey horses: 38 cases (2001–2013). **Equine Veterinary Education**, v. 30, n. 8, p. 438-443, 2017.

KNOTTENBELT, D. C. Integumentary disorders including cutaneous neoplasia in older horses. **Veterinary Clinics: Equine Practice**, v. 32, n. 2, p. 263-281, 2016.

LIMA, A. T. **Ressecção cirúrgica de melanoma em equino da raça Quarto de Milha-relato de caso.** 2021. Trabalho de conclusão de curso - Universidade Federal de Sergipe, Nossa Senhora da Glória, SE, 2021.

LIMA, T. S.; SILVA, F. A. R.; PEREIRA, F. M. R.; SOARES, L. K.; SANTOS, A. T. N.; SOUSA, S. M.; MENDONÇA, S. F.; LUCENA, B. R. Skin diseases in donkeys and mules—An update. **Animals**, v. 11, n. 1, p. 65, 2020.

MACKAY, R. J. Treatment options for melanoma of gray horses. **Vet Clin North Am Equine Pract**, v. 35, p. 311-325, 2019.

NOVELLO, G.; LISBOA, F. P.; MARTINS, G. V.; RIBAS, L. M.; REGIANINI, L. D.; PANTE, N. H.; FRANÇA, R. T. F. Melanoma metastático em equino - relato de caso. **Ciência Animal**, v. 15, supl. 1, p. 309-310, 2017.

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

PIMENTA, J.; PRADA, J.; COTOVIO, M. Equine Melanocytic Tumors: A Narrative Review. **Animals**, v. 13, n. 2, p. 247, 2023.

SPUGNINI, P. E.; SCACCO, L.; BOLAFFIO, C.; BALDI, A. Electrochemotherapy for the treatment of cutaneous solid tumors in equids: A retrospective study. **Open Veterinary Journal**, v. 11, n. 3, p. 385-389, 2021.

VIRACACHÁ, R. L. Justin et al. **Carcinoma escamocelilar en dos equinos de raza belga reporte de casos clínicos**. 2016. Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales, Facultad de Ciencias Pecuarias, Bogotá, 2016.

WEYDEN, L.; BRENN, T.; PATTON, E.; WOOD, A. G; ADAMS, J. D. Spontaneously occurring melanoma in animals and their relevance to human melanoma. **The Journal of pathology**, v. 252, n. 1, p. 4-21, 2020.

YI, Z.; GAO, Y.; YU, F.; ZHU, Y.; LIU, H.; LI, J.; ESCOBAR, H. Interventions for treatment of cutaneous melanoma in horses: a structured literature review. **Veterinary Research Communications**, v. 47, n. 2, p. 347-360, 2023.