

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**NEOPLASIAS PALPEBRAIS
REVISÃO DE LITERATURA**

Michelle Becker Petersen
Graduanda em Medicina Veterinária

**PORTO ALEGRE
2015**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**Neoplasias palpebrais
Revisão de literatura**

Autor: Michelle Becker Petersen

**Trabalho apresentado à Faculdade de
Veterinária como requisito parcial para a
obtenção da graduação em Medicina
Veterinária**

**Orientador: Prof. Dr. João Antonio Tadeu
Pigatto**

**PORTO ALEGRE
2015**

AGRADECIMENTOS

Aos que fizeram parte desta importante caminhada e a todos aqueles que não estão presentes entre essas palavras, podem estar certos que fazem parte do meu pensamento e de minha gratidão.

Aos meus pais, Andréia Becker Petersen e Carlos Eurico Petersen, que sempre estiveram ao meu lado durante esta trajetória, e juntamente com meus irmãos Carlos Eurico Petersen Júnior e Vinícius Becker Petersen me encheram de amor. Agradeço também a Pedro Henrique Silva, pela dedicação, compreensão e apoio sempre, já que sem seu suporte este trabalho não seria possível.

Agradeço ao meu professor orientador João Antônio Pigatto, pela sua dedicação e orientação deste trabalho. Também pela sua inspiração, aprendizados e pelas oportunidades que me foram oferecidas durante toda essa caminhada. Agradeço também meu co-orientador Eduardo Ghiggi, pelo suporte necessário para a realização deste trabalho. Por meio deles eu me reporto a toda comunidade da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), pelo apoio constante e as oportunidades que pude usufruir.

*“The mind that opens to new idea
never returns to its original size”*

Albert Einstein

RESUMO

As neoplasias que acometem as pálpebras são as neoplasias oculares mais comuns. Elas ocorrem principalmente em cães, equinos e bovinos, e são raramente encontradas nos felinos. A terceira pálpebra é menos acometida do que as pálpebras superior e inferior. Clinicamente apresentam-se de forma, tamanho, extensão, invasão tecidual e coloração variáveis. O exame de diagnóstico mais comum é a histopatologia, entretanto outros testes como imunohistoquímica podem ser necessários para confirmar o diagnóstico. O tratamento das massas depende das características apresentadas pelas mesmas. No entanto, a suspeita clínica, a escolha do melhor teste de diagnóstico e a escolha do tratamento mais indicado dependem de conhecimento básico das neoplasias que acometem as pálpebras dos animais domésticos.

Palavras-chaves: neoplasias palpebrais, pálpebras, terceira pálpebra.

ABSTRACT

The eyelid neoplasms are the most common neoplasms of the eye. They occur mostly in dogs, horses and cattle, and rarely found in cats. The third eyelid is less affected than superior and inferior eyelids. The clinical appearance it varies in format, size, extension, tissue invasion, and coloration. The diagnostic teste more common it is histopathology, though other tests how immunohistochemistry may be required to confirm the diagnosis. The treatment of the masses depends on the characteristics presented by the same. However, the clinical suspicion, the choosing the best diagnostic test, and the choosing the right treatment request basic knowledge of neoplasms that occur in the domestic animals eyelids.

Key-words: eyelids neoplasms, eyelids, third eyelid.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Esquema da terceira pálpebra de um canino.....	15
Figura 2	Adenoma da glândula de Meibomius em cão com idade avançada.....	21
Figura 3	CCE na terceira pálpebra inferior em um equino.....	24
Figura 4	CCE ulcerado na pálpebra inferior de um bovino Hereford.....	24
Figura 5	Adenocarcinoma de terceira pálpebra em um equino, 5 anos de idade.....	26
Figura 6	Hemangiossarcoma na terceira pálpebra de um cão, Boxer, 5 anos de idade.....	28
Figura 7	Hemangiossarcoma na terceira pálpebra de um cão, macho, Fila Brasileiro, 9 anos de idade.....	28
Figura 8	Papiloma induzido por vírus em um Rottweiler jovem.....	29
Figura 9	Papilomas em um bovino.....	29
Figura 10	Histiocitoma na pálpebra superior de um cão adulto.....	30
Figura 11	Mastocitoma na base da membrana nictitante em um felino, Himalaia, fêmea, 3 anos de idade.....	32
Figura 12	Linfossarcoma difuso na conjuntiva palpebral de um equino.....	33
Figura 13	Linfossarcoma nodular na conjuntiva palpebral de um equino.....	33
Figura 14	Schwanoma na pálpebra superior do OD, em um felino de 6 anos de idade.....	35
Figura 15	Schwanoma na pálpebra superior do OE, em um felino de 9 anos de idade.....	35
Figura 16	Schwanoma na terceira pálpebra do OD, em um cão com 3 anos de idade	35
Figura 17	Sarcóide periobital oculto em um equino.....	38
Figura 18	Sarcóide periobital verrucoso em um equino.....	38
Figura 19	Sarcóides periorbitais nodulares em equinos.....	38
Figura 20	Sarcóides periorbitais fibroblásticos em equinos.....	39
Figura 21	Sarcóide periorbital misto em um equino.	39
Figura 22	Melanoma palpebral em um cão, Golden Retriever, idade avançada.....	40
Figura 23	TVT na conjuntiva da palpebral inferior em um cão.	43
Figura 24	Hidrocistoma pigmentado em um felino Persa, macho, 8 anos de idade....	45
Figura 25	Múltiplos hidrocistomas em um felino SRD, fêmea, 12 anos de idade.....	45

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Resultados dos exames histopatológicos das neoplasias palpebrais atendidas no SOV.....	47
Quadro 2	Resultados, método de diagnóstico e local acometido dos felinos atendidos no SOV.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS

ATC - Ácido tricloro-acético

BAAF – Biópsia aspirativa por agulha fina

BPV-1 – Papilomavírus bovino

CBC – Carcinoma basocelular

CCE – Carcinoma de células escamosas

cm – Centímetro

COPLOW - *Comparative Ocular Pathology Laboratory of Wisconsin*

FHV-1 – Herpes vírus felino

mm – Milímetro

OD – Olho direito

OE – Olho esquerdo

PCR - *Polymerase Chain Reaction* (Reação em cadeia da polimerase)

SOV – Serviço de Oftalmologia Veterinária da UFRGS

SPV – Setor de Patologia Veterinária da UFRGS

TVT – Tumor venéreo transmissível

UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

UV – Ultravioleta

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	CARACTERÍSTICAS GERAIS DAS PÁLPEBRAS.....	13
2.1	Pálpebra superior e inferior.....	13
2.1.1	Anatomia das pálpebras.....	13
2.1.2	Fisiologia das pálpebras.....	14
2.2	Terceira pálpebra.....	15
2.2.1	Anatomia da terceira pálpebra.....	15
2.2.2	Fisiologia da terceira pálpebra.....	16
3	NEOPLASIAS PALPEBRAIS.....	18
3.1	Neoplasias da glândula de Meibomius.....	19
3.1.1	Adenomas meibomianos.....	20
3.1.2	Epiteliomas meibomianos.....	21
3.1.3	Adenocarcinomas meibomianos.....	21
3.1.4	Carcinomas meibomianos.....	22
3.2	Carcinomas palpebrais.....	22
3.2.1	Carcinoma de células escamosas.....	22
3.2.2	Carcinoma basocelular.	24
3.3	Adenocarcinoma da glândula da terceira pálpebra.....	25
3.4	Neoplasias do endotélio vascular.....	27
3.4.1	Hemangioma.....	27
3.4.2	Hemangiossarcoma.....	27
3.5	Papilomas.....	28
3.6	Histiocitoma.....	29
3.7	Mastocitoma.....	30
3.8	Linfossarcoma.....	32
3.9	Schwanoma.....	33
3.10	Sarcóide.....	35
3.11	Melanoma.....	39
3.12	Tumor venéreo transmissível.....	41
3.13	Hidrocistomas.....	43

4	ESTUDO RETROSPECTIVO DO SOV.....	46
4.1	Resultados do estudo retrospectivo do SOV.....	46
4.2	Discussão dos resultados.....	47
5	CONCLUSÃO.....	50
	REFERÊNCIAS.....	51

1 INTRODUÇÃO

Na maioria das espécies animais, as pálpebras são divididas em superior, inferior e membrana nictitante ou terceira pálpebra, e todas são passíveis de serem acometidas por neoplasias de diferentes origens. A principal função das pálpebras é a proteção do globo ocular, especialmente a camada superficial que inclui a córnea. Contudo, alterações tumorais nestas estruturas geralmente provocam deformações nas pálpebras que potencialmente podem causar lesões de córnea.

As apresentações clínicas são extremamente variáveis, e muitas vezes podem estar associadas a outras sintomatologias, conseqüentes ou não, da neoformação. Os nódulos ou massas que surgem nas pálpebras além de provocarem deformidades nestas estruturas, podem metastizar para outros órgãos colocando a vida do paciente em risco. Dessa forma o diagnóstico do tecido neoplásico se torna uma importante ferramenta que visa preservar a vida do paciente.

O principal exame confirmatório indicado é o histopatológico. Contudo, alguns tipos neoplásicos não podem ser confirmados através deste exame, e neste caso são indicados testes de imunohistoquímica, PCR e microscopia eletrônica. Ainda existem outros métodos menos invasivos, como citologia de impressão indicada nos casos de suspeita de TVT e resposta ao tratamento inicial indicado quando a suspeita é sarcóide.

As opções de tratamento dependem do tipo, localização e extensão do tumor, das estruturas acometidas, do grau de invasão tecidual e do estado geral do animal. Os principais métodos indicados são excisão cirúrgica e criocirurgia. Contudo, em algumas neoplasias não é recomendada a manipulação cirúrgica devido ao risco de disseminar o tumor para outros sítios, como é o caso de sarcóide equino. Sendo assim, outros métodos são descritos na literatura como radioterapia, braquiterapia, quimioterapia, bioterapia, fármacos sistêmicos ou intralesionais, e entre outros. Ainda existem algumas neoplasias auto limitantes em que não há necessidade de tratamento, como o histiocitoma.

A presente revisão bibliográfica visa compilar as propriedades dos principais tipos neoplásicos que acometem as pálpebras das principais espécies de animais domésticos. Além disso, foi realizado um estudo retrospectivo do SOV da UFRGS que visa exemplificar a ocorrência dos tipos neoplásicos que acometem as pálpebras dos animais atendidos no setor.

2 CARACTERÍSTICAS GERAIS DAS PÁLPEBRAS

Na maioria dos animais domésticos as pálpebras são divididas em superior, inferior e terceira pálpebra ou membrana nictitante. Para a realização do estudo das neoplasias que acometem as pálpebras, é necessário antes conhecê-las. As principais características anatômicas e fisiológicas estão descritas nos itens seguintes.

2.1 Pálpebra superior e inferior

O bordo livre de ambas as pálpebras se encontram e formam os cantos medial e lateral. A abertura entre elas é denominada fissura palpebral.

2.1.1 Anatomia das pálpebras

Segundo Samuelson (2013), as pálpebras são constituídas basicamente por quatro camadas: a mais externa corresponde à pele facial, seguida do músculo orbicular, após o estroma e por último a conjuntiva palpebral. Próximo à fissura palpebral há o músculo orbicular, que é responsável pela movimentação das pálpebras. Já no tarso superior, também chamado de lâmina tarsal, há o músculo elevador palpebral superior. O fechamento da fissura palpebral ocorre através da contração do músculo orbicular, enquanto que a abertura ocorre através do relaxamento do músculo orbicular e contração do músculo elevador palpebral superior (TURNER, 2010). No cão as pálpebras se encontram no canto medial e lateral para que descansam sobre a córnea. No gato ocorre a mesma situação, porém pode haver uma pequena parte da conjuntiva bulbar e da esclera que fiquem expostas. Contudo, no equino há uma protuberância no canto medial que corresponde à carúncula lacrimal que pode ser pigmentada ou não (GELATT, 2014). Além disso uma pequena quantidade de conjuntiva bulbar e da esclera também podem ficar expostas tanto no canto medial, como no canto lateral.

As pálpebras ainda possuem cílios. A pálpebra superior pode conter uma quantidade variável de fileiras de cílios que estão direcionados ao oposto da córnea, enquanto que a pálpebra inferior é desprovida de cílios na maioria das espécies. O canto lateral também é desprovidos de pelos, ao contrário do canto medial que possui pelos faciais. Os felinos possuem menos cílios na pálpebra superior do que os cães, contudo nos equinos estes cílios são mais desenvolvidos (SAMUELSON, 2013). Além dos cílios na pálpebra superior, existem ainda

pelos táticos adicionais, que são maiores e mais grossos e correspondem a sobrancelha em humanos (TURNER, 2010).

Existem glândulas que auxiliam a lubrificação dos bordos palpebrais e evitam o extravasamento de lágrima. Na raiz dos grandes cílios há as glândulas de Zeis e de Moll. A glândula de Zeis é do tipo sebácea, enquanto que a de Moll é do tipo sudorípara. A glândula de Moll pode ser chamada também de glândula ciliar e ela produz algumas proteínas antimicrobianas (STOECKELHUBER *et al.*, 2004). Samuelson, (2013) sugere que as glândulas de Moll podem fornecer a defesa das margens palpebrais e da lágrima. Próximo às margens de ambas as pálpebras há as glândulas tarsais, também conhecidas como glândulas de Meibomius. Elas estão em maior quantidade na pálpebra superior, principalmente nos felinos. Estas glândulas são do tipo sebácea, além disso são lobulares e possuem um ducto que desemboca próximo à margem palpebral (TURNER, 2010). As glândulas de Meibomius produzem parte da porção oleosa do filme lacrimal. Ainda existem glândulas lacrimais acessórias que são conhecidas como glândulas conjuntivais pois são encontradas na conjuntiva. Estas glândulas são do tipo mucosa e elas possuem um sistema de ductos que desembocam através de um tecido linfóide associado à conjuntiva. O volume lacrimal produzido por essas glândulas é quase insignificante nas espécies domésticas (SAMUELSON, 2013).

2.1.2 Fisiologia das pálpebras

O filme lacrimal pré-ocular é responsável principalmente por manter a uniformidade da superfície óptica da córnea. Isto ocorre devido a remoção de sujidades, suavização de pequenas irregularidades, lubrificação e nutrição (GELATT, 2014). A conjuntiva adjacente também é beneficiada pelo filme lacrimal, por meio da remoção de corpos estranhos e lubrificação.

A lágrima pode ser corretamente produzida e espalhada sobre a superfície anterior do globo ocular em virtude das pálpebras. Elas possuem as glândulas de Meibomius que são, segundo Gum e MacKay (2013), responsáveis pela produção da camada oleosa da lágrima, enquanto que as glândulas conjuntivais e a glândula nictitante são responsáveis pela produção da porção aquosa.

O movimento de piscar das pálpebras ajuda a espalhar a lágrima sobre o olho, mantém a espessura fisiológica do filme lacrimal e auxilia a direcionar a lágrima para o sistema de drenagem nasolacrimal (TURNER, 2010). Além disso esse movimento é responsável pela eliminação de partículas pequenas que estejam depositadas sobre a superfície do olho e por

controlar a entrada de luminosidade. Os movimentos reflexos são responsáveis por proteger o olho de traumas.

2.2 Terceira pálpebra

A terceira pálpebra também é chamada de membrana nictitante ou *plica semilunaris*. Ela está presente na maioria das espécies animais e está localizada no canto medial do globo ocular.

2.2.1 Anatomia da terceira pálpebra

É considerada uma dobra da conjuntiva e é rica em tecido elástico. Por ser uma dobra da conjuntiva, a terceira pálpebra possui duas superfícies, a bulbar e a palpebral. Ela está localizada no canto medial do globo ocular, e se projeta sobre a superfície anterior do olho. O bordo livre geralmente é pigmentado. Ela ainda possui uma lâmina de cartilagem e uma glândula lacrimal (Figura 1).

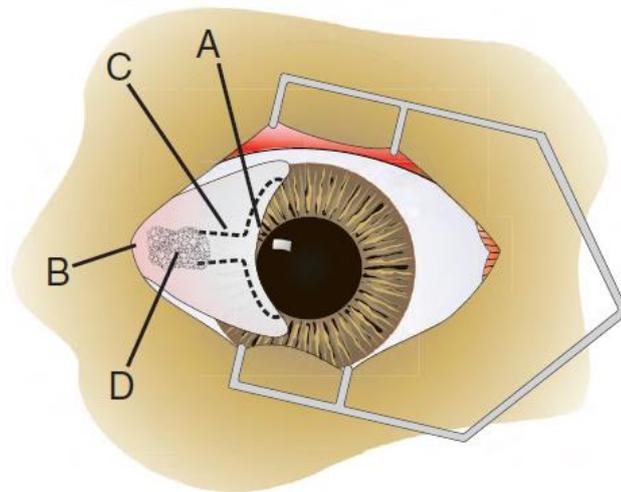


Figura 1 - Esquema da terceira pálpebra de um canino. A imagem mostra o bordo livre (A), a base da membrana nictitante (B), a lâmina de cartilagem em formato de T (C) e a glândula nictitante (D). Fonte: GELATT, 2013. p. 961

A lâmina de cartilagem possui formato de T, e fica no interior paralela a terceira pálpebra. É constituída principalmente por tecido elástico no equino, e por tecido hialinizado no canino e felino (SAMUELSON, 2013). O formato da cartilagem varia entre as espécies (SCHLEGEL; BREHM; AMSELGRUBER, 2001). Nos felinos, a barra da lâmina de

cartilagem parece um S ao inverso, no canino em formato crescente, e em equinos formato de anzol (SAMUELSON, 2013). O apêndice é circundado por tecido glandular.

A glândula lacrimal é considerada proeminente e acessória, e é conhecida também como glândula nictitante ou glândula superficial da terceira pálpebra (MURPHY *et al.*, 2012). Na maioria das espécies ela circunda a lâmina de cartilagem. As glândulas possuem tipos diferentes entre as espécies. Nos bovinos, felinos e caninos a glândula é do tipo seromucosa (secreção mista), já nos equinos ela é do tipo serosa, enquanto que nos suínos é mucosa. Algumas espécies como suínos, roedores e alguns ruminantes (GUM e MACKAY, 2013), podem apresentar um tecido glandular adicional. Segundo Samuelson (2013), este tecido, também conhecido como glândula de Harder, pode ser considerado uma extensão da glândula nictitante, porém mais enraizado. O tamanho, a quantidade e o tipo de secreção variam consideravelmente nas espécies animais. Samuelson, (2013), ainda afirma que a glândula de Harder possui funções como defesa imunológica, foto proteção, síntese de lipídeos para termorregulação, osmoregulação, influências reprodutivas e produção de ferormônios.

A terceira pálpebra se movimenta sobre a córnea de forma indireta, através da contração do músculo óculo retrator do bulbo ocular. Quando este músculo se contrai o globo ocular é retraído para dentro da órbita, e a terceira pálpebra é empurrada sobre a superfície anterior do olho. Na ausência completa do músculo óculo retrator, pode haver ligamentos anteriores dos músculos retos medial e inferior. Segundo Samuelson (2013), os gatos domésticos possuem nove feixes pequenos de músculo liso que auxiliam a protrusão da terceira pálpebra sobre a córnea. Esses pequenos feixes atuam como um auxílio adicional à protrusão e retração da membrana nictitante (NUYTTENS e SIMOENS, 1995). Além disso, o músculo óculo retrator no gato é menos desenvolvido do que no cachorro, portanto estes nove pequenos feixes facilitam o movimento da terceira pálpebra frente a um sinal endócrino, com adrenalina por exemplo (SAMUELSON, 2013).

2.2.2 Fisiologia da terceira pálpebra

A membrana nictitante ajuda a proteger a córnea e a conjuntiva através de seu movimento quando o músculo óculo retrator estiver contraído, possibilitando assim sua protrusão sobre a superfície anterior do globo ocular. Além disso ela auxilia a eliminar sujidades da córnea e da conjuntiva. Estas partículas são eliminadas com o auxílio do filme lacrimal e do sistema nasolacrimal. A glândula nictitante é responsável pela produção de parte da porção aquosa do filme lacrimal pré-ocular.

Devido a sua localização no canto medial do globo ocular e por ocupar o espaço ventromedial, a membrana nictitante permite que pálpebra inferior permaneça no seu local de origem (GUM e MACKAY, 2013). Além disso, ela compõe a piscina lacrimal formada no canto medial.

Segundo Gum e MacKay (2013), os felinos possuem a terceira pálpebra maior e mais ativa, do que nas demais espécies. A córnea pode ter até dois terços de sua superfície coberta pela membrana nictitante de forma passiva, como por exemplo durante excitação. Os feixes de músculo liso presentes nesta espécie animal, são inervados por fibras nervosas simpáticas pós-ganglionares adrenérgicas o que possibilita a atividade espontânea da terceira pálpebra (GUM e MACKAY, 2013). As células musculares destes feixes são inervadas por um ou mais axônios, portanto a atuação destes feixes musculares é de origem neurogênica, diferentemente dos músculos lisos viscerais em que a atuação é de origem miogênica. Apesar das terminações nervosas serem adrenérgicas, estes músculos podem responder à administração de acetilcolina e histamina. Devido à presença dos feixes de músculo liso, os felinos estão aproximadamente 10% mais adaptados à passagem da luz do que as outras espécies domésticas (CRAWFORD e MARC, 1976).

3 NEOPLASIAS PALPEBRAIS

Segundo Dubielzig (2002), as neoplasias oculares são consideradas relativamente raras, porém são importantes pois podem alterar a visão e funções do globo ocular. Elas podem ser divididas de acordo com sua origem: primária ou metastática. As neoplasias de origem primária são originárias do próprio tecido envolvido, enquanto que as metastáticas são originárias de outros tecidos e ganham acesso através de vasos sanguíneos ou por extensão de tecido adjacente. A maioria das neoplasias oculares são benignas, na maior parte das espécies animais (GRAHN; PEIFFER, 2013). Porém o crescimento invasivo e a localização do tumor podem provocar alterações irreparáveis no globo ocular, podendo levar a cegueira e até mesmo a enucleação (MILLER; DUBIELZIG, 2013). Apesar de os casos de neoplasias primárias malignas serem menos comuns, elas são importantes pois podem provocar metástase.

“Embora estes tumores supostamente afetarem apenas 0,87% de cães e 0,34% de gatos de acordo com Veterinary Medical Data Base (VMDB) em um período de mais de dez anos, a frequência atual é, sem dúvida, maior pois muitos tumores oculares provavelmente benignos não são histologicamente examinados.” (MILLER; DUBIELZIG, 2013) (tradução da autora)

As neoplasias que acometem as pálpebras são mais comuns em caninos, equinos e bovinos (GRAHN; PEIFFER, 2013). Estas massas dependendo do seu tamanho e localização, podem levar à irritação, blefarospasmos, lacrimejamento e até úlceras de córnea (BARNETT, 2006). Muitas dessas neoplasias possuem fatores predisponentes, como por exemplo exposição aos raios ultravioletas, falta de pigmentação nas pálpebras e espécies suscetíveis (GRAHN; PEIFFER, 2013). A problemática das neoplasias palpebrais é a recorrência local após a excisão cirúrgica (TURNER, 2010).

Nos cães cerca de 75% das neoplasias palpebrais são benignas, e as 25% malignas raramente provocam metástase (MARTIN, 2010). No entanto, mesmo as neoplasias que são histologicamente malignas normalmente possuem um curso benigno (GRAHN; PEIFFER, 2013). As neoplasias de terceira pálpebra são raras em cães, contudo são mais frequentes em cães velhos e normalmente são malignas (AQUINO, 2007 *apud* MILO; SNEAD, 2014). O mesmo autor destaca os tipos neoplásicos mais comuns na terceira pálpebra canina: adenocarcinoma, hemangiossarcoma, mastocitoma, CCE, hemangioma, fibrossarcoma e melanoma maligno.

As neoplasias que afetam as pálpebras ou a conjuntiva, são raras em felinos, exceto o carcinoma de células escamosas (MULTARI; VASCELLARI; MUTINELLI, 2002).

Entretanto, esta espécie animal é mais afetada por neoplasias malignas do que os cães (TURNER, 2010). Os tumores palpebrais em felinos são representados basicamente por CCE, fibrossarcomas e adenocarcinomas (SIVAGURUNATHANA; GOODHEAD; PLESSIS, 2010). Contudo, outros tipos neoplásicos já foram relatados. A terceira pálpebra dos felinos comumente pode ser acometida por massas não neoplásicas, como por exemplo xantogranulomas, complexo granuloma eosinofílico, cistos epiteliais e granulomas (MULTARI; VASCELLARI; MUTINELLI, 2002).

Os equinos, principalmente os de corrida ou de equitação, dependem da visão para reconhecer o ambiente circundante com precisão. A maioria das neoplasias que os acometem são cutâneas, dentre estas as mais comuns são o sarcóide e o carcinoma de células escamosas, e também são os principais tumores que acometem a região ocular. Entretanto, hemangiossarcoma, linfangioma, linfangiosarcoma, papiloma, carcinoma sólido, adenoma sebáceo e tumor de células basais também ocorrem com certa frequência na região ocular dos equinos. Nesta espécie animal, a maioria das neoplasias oculares acometem a terceira pálpebra, e isso se deve as características anatômicas dessa estrutura. (CHOI *et al.*, 2013)

Em bovinos, o tumor palpebral mais comum é o carcinoma de células escamosas (PEARCE; MOORE, 2013). Entretanto, um caso de carcinoma de glândula de Meibomius foi relatado em uma vaca na Turquia por Gokhan *et al.* (2010). Infecções por BPV podem predispor a lesões neoplásicas, como papilomas (PEARCE; MOORE, 2013).

3.1 Neoplasias das glândulas de Meibomius

As glândulas de Meibomius, ou glândulas tarsais, podem ser a origem primária de adenomas, epiteliomas e, menos comum, adenocarcinomas e carcinomas. Os tumores com esta origem representam 44-70% dos tumores palpebrais em cachorros (WILCOCK, 2007 *apud* GOKHAN *et al.*, 2010). Em cães e humanos, estas neoplasias são mais comuns na pálpebra superior, o que pode ser explicado pela maior quantidade de glândulas de Meibomius nas pálpebras superiores (CHOI *et al.*, 2013). Os adenomas e epiteliomas, correspondem a 10% dos casos no COPLOW, o que provavelmente é subestimado pois geralmente possuem a mesma aparência e não são enviados para exame histopatológico (DUBIELZIG; KETRING; ALBERT, 2010). Tumores como estes são mais comuns em cães, e raro em outras espécies. Contudo, existem relatos de neoplasias meibomianas em dois bovinos e em um equino (CHOI *et al.*, 2013).

Estas massas surgem a partir do orifício da própria glândula. Mesmo que estas neoplasias possuam características histologicamente malignas, ou que apresentem rápido crescimento, normalmente elas cursam clinicamente de forma benigna (MAGGS, 2008). Estas neoplasias podem ser diferenciadas, através de exame histopatológico. O principal problema envolvendo esses tipos neoplásicos, é a irritação da córnea podendo inclusive ocasionar ceratites ulcerativas (SABERI; KHIERANDISH; AZARI, 2012).

3.1.1 Adenomas meibomianos

Os adenomas da glândula de Meibomius são neoplasias benignas, mais comuns em cães velhos (GRAHN; PEIFFER, 2013), e incomum em outras espécies (MAGGS, 2008). Entretanto, Yuksel, Gulbahar e Aslan (2005) relataram um caso de adenoma da glândula tarsal em uma novilha de 1,5 mês de idade.

As massas podem ser pedunculadas, ou se estender por toda a pálpebra (figura 2) (TURNER, 2010). Contudo, normalmente se apresentam como um ou mais focos papilares, projetando-se para fora da margem palpebral (DUBIELZIG, 2002). Segundo Dubielzig, Ketring e Albert (2010) os adenomas de forma geral são menores, mais superficiais e externos do que os epiteliomas. Granulomas e inflamação são comumente encontrados na região exposta (DUBIELZIG, 2002), o que pode ser explicado pelo fato de que, durante o crescimento neoplásico uma quantidade de secreção lipídica sai das glândulas e induz resposta granulomatosa (GRAHN; PEIFFER, 2013). Ainda quanto as características macroscópicas, os adenomas sebáceos podem ser pigmentados de preto a marrom, ou serem rosa pálidos (YUKSEL, GULBAHAR, e ASLAN, 2005).

Segundo Grahn e Peiffer (2013), durante o exame histopatológico se observam células glandulares totalmente diferenciadas. Além disso, são encontradas estruturas lobulares de diferentes tamanhos, circundadas por células basais indiferenciadas (YUKSEL, GULBAHAR, e ASLAN, 2005). No diagnóstico diferencial podem ser incluídas blefarite crônica, calázio, piogranulomas palpebrais e trauma (OGILVE; MOORE, 1996 *apud* FAGANELLO, 2013).



Figura 2 – Adenoma da glândula de Meibomius em cão com idade avançada. Apresenta hábito de crescimento que envolve a margem palpebral, e se estende para a conjuntiva e pele palpebrais. Fonte: GRAHN; PEIFFER, 2013. p. 497

3.1.2 Epiteliomas meibomianos

Os epiteliomas se apresentam normalmente pigmentados e mais profundos na margem palpebral (DUBIELZIG; KETRING; ALBERT, 2010). Segundo Choi *et al.* (2013), os epiteliomas meibomianos são semelhantes à epiteliomas sebáceos e epiteliomas de células basais. Eles são originados principalmente por células basais da glândula de Meibomius, com pequena proporção de diferenciação sebácea, e além disso possuem um componente melanocítico (DUBIELZIG, 2002). Apresentam múltiplas ilhas irregulares de células de reservas basais, que podem conter figuras mitóticas (SABERI; KHIERANDISH; AZARI, 2012). Além disso, estas ilhas são separadas por tecido fibroso e circundadas por células inflamatórias, como linfócitos e plasmócitos (CORDY, 1990 *apud* CHOI *et al.*, 2013). Lipogranulomas são comumente observados ao redor dos epiteliomas e adenomas das glândulas tarsais (DUBIELZIG; KETRING; ALBERT, 2010).

3.1.3 Adeocarcinomas meibomianos

Os adenocarcinomas são uma variante maligna dos tumores da glândula de Meibomius, que podem facilmente metastizar em tecidos adjacentes através de via linfática ou sanguínea (TAVASOLI *et al.*, 2012). Contudo, eles também podem ser originados nas glândulas de Zeis (BEDFORD, 1999 *apud* FAGANELLO, 2013). São mais comuns em cães idosos, e não há predileção racial ou de sexo. Considerados raros, eles se apresentam de forma invasiva e

agressiva, com recorrência local após excisão incompleta (DUBIELZIG, 2002). Devido a estas características, os adenomas meibomianos são considerados a neoplasia palpebral mais maligna. Clinicamente o diagnóstico é difícil pois são semelhantes à calázio, conjuntivite palpebral e carcinoma de células basais (TAVASOLI *et al.*, 2012).

No exame histopatológico, observam-se características invasivas locais, células epiteliais e basais dispostas em um único alinhamento com vacúolos de gotículas lipídicas no citoplasma (YUKSEL, GULBAHAR, e ASLAN, 2005). Ainda é possível observar ácinos que são separados um do outro por tecido conectivo rico em capilares (TAVASOLI *et al.*, 2012), porém raramente há secreção meibomiana (DUBIELZIG; KETRING; ALBERT, 2010).

3.1.4 Carcinomas meibomianos

Os carcinomas da glândula de Meibomius, são neoplasias malignas raras que acometem cães e gatos principalmente. Entretanto, Gokhan *et al.* (2010), relatou um caso de carcinoma meibomiano em um bovino da raça Simmental, fêmea com 7 anos de idade. Normalmente este tipo de tumor apresenta infiltração e invasão local, e as metástases são raras (GROSS *et al.*, 2005 *apud* GOKHAN *et al.*, 2010). Histologicamente apresenta lóbulos irregulares compostas de células basais pleomórficas pouco diferenciadas (CHOI *et al.*, 2013). As células possuem vacúolos lipídicos intracitoplasmáticos, com núcleo hipercromático e nucléolo proeminente, além de atividade mitótica (SABERI; KHIERANDISH; AZARI, 2012).

3.2 Carcinomas palpebrais

3.2.1 Carcinoma de células escamosas

Os carcinomas de células escamosas (CCE), ou carcinoma espinocelular, são mais comuns em felinos, equinos e bovinos. Este tipo neoplásico acomete principalmente a terceira pálpebra e a região do limbus, seguido das pálpebras (COTOVIO *et al.*, 1999 *apud* PIGATTO *et al.*, 2011). Quando localizados na margem palpebral geralmente acometem também a pele palpebral e a conjuntiva (DUBIELZIG; KETRING; ALBERT, 2010). Animais mais velhos são mais acometidos, e os principais fatores predisponentes são a falta de pigmentação palpebral e a exposição excessiva à raios ultravioletas (UV). Os efeitos nocivos da radiação UV podem ser mediados através da expressão exacerbada ou disfunção do gene que codifica a proteína p53,

que normalmente é um fator regulatório da transcrição do ciclo celular (SIRONI *et al.*, 1999). Segundo Grahn e Peiffer (2013), o papiloma vírus pode estar associado ao desenvolvimento do CCE. A ocorrência do CCE geralmente é unilateral, mas cerca de 16% dos pacientes apresentam a forma bilateral (GIONFRIDDO *et al.*, 2009 *apud* PIGATTO *et al.*, 2011). Contudo, devido ao fato de os raios UV influenciarem a ocorrência do CCE, o olho contralateral bem como a extremidade das orelhas está em risco nos animais de pelagem clara, especialmente felinos (DUBIELZIG, 2002). Quando acomete a terceira pálpebra a massa se apresenta de forma espessada e ondulada, diferentemente de quando acomete as pálpebras, em que o CCE é friável e frequentemente ulcerado (BROOK, 1999; CHAHORY *et al.*, 2002 *apud* PIGATTO *et al.*, 2011). Contudo, a apresentação destas massas pode ser variável (CRISPIN, 2004 *apud* PAYNE, LEAN, GREET, 2009).

Apesar de ser mais comum em bovinos, é a principal neoplasia que acomete os equinos (DUBIELZIG, 2002) e nesta espécie acomete principalmente a terceira pálpebra e a conjuntiva (GIONFRIDDO *et al.*, 2009 *apud* PIGATTO *et al.*, 2011). Em cães e gatos frequentemente está associado a conjuntivite crônica, e a massa apresenta-se de forma agressiva podendo infiltrar e destruir o tecido periorbital e o globo ocular, sendo assim, nestas espécies recomenda-se a enucleação (DUBIELZIG, 2002).

O CCE pode ser dividido em quatro estágios: lesões em placas (11%), papilomas (7%), carcinoma não invasivo (3%) e carcinoma invasivo (79%). As lesões em placas são o estágio mais inicial e podem progredir para qualquer outro estágio citado a cima. Caracterizam-se por pequenas massas com superfície de translúcida à opaca, e histologicamente se observam hiperplasia epitelial com atipia e frequentemente hiperqueratose. Os papilomas se apresentam como um crescimento externo que pode ser múltiplo e confluyente. Contudo, o carcinoma não invasivo possui crescimento irregular externo que pode levar a distorção do globo ocular por pressão exógena. Além disso, pode acometer a esclera. Por outro lado, o carcinoma invasivo é o estágio mais avançado e apresenta crescimento externo e invasivo, porém metástases são raras. Deste modo ele possui características como invasão profunda do estroma subconjuntival, esclera e outras estruturas intraoculares. (DUBIELZIG, 2002)

As margens do tecido neoplásico apresentam epitélio displástico e desorganizado, e é melhor identificado no epitélio folicular (DUBIELZIG; KETRING; ALBERT, 2010). Histologicamente podem ser observadas ilhas de células epiteliais pleomórficas, com presença de pérolas de queratina (PIGATTO *et al.*, 2011). Conforme o avanço dos estágios lesionais do CCE, a quantidade de pérolas de queratina diminui e a taxa mitótica aumenta, bem como o

aparecimento de ilhas de células neoplásicas (GRAHN; PEIFFER, 2013). Em equinos há uma variante morfológica que invade o estroma lamelar da córnea provocando opacidade sem o crescimento de nódulos tumorais (DUBIELZIG, 2002).

O CCE é um tumor agressivo que frequentemente provoca recorrência local, porém as taxas de metástase são baixas. A recorrência local é mais comum quando acomete a terceira pálpebra, canto nasal ou o limbus, porém a ocorrência de metástase é mais comum quando as pálpebras ou a membrana nictitante são acometidas (KAPS *et al.*, 2005 *apud* PAYNE, LEAN, GREET, 2009). Deste modo, é recomendado a excisão cirúrgica com margem de segurança, e quando necessário a utilização de terapias complementares para eliminar as células tumorais residuais, como por exemplo crioterapia, β -radiação, γ -radiação, hipertermia de rádio frequência, imunoterapia e quimioterapia intralesional (DUGAN *et al.*, 1991; GIONFRIDDO *et al.*, 2009 *apud* PIGATTO *et al.*, 2011).



Figura 3 – CCE na terceira pálpebra inferior em um equino. Apresenta-se como uma massa proliferativa rosa, situada no bordo livre da membrana nictitante. Fonte: PAYNE, LEAN, GREET, 2009. p. 741



Figura 4 – CCE ulcerado na pálpebra inferior de um bovino Hereford. Foi tratado com excisão cirúrgica. Fonte: MOORE, 1984 *apud* PEARCE; MOORE, 2013. p. 1631

3.2.2 Carcinoma basocelular

O carcinoma basocelular (CBC), é originado a partir de células da epiderme ou de células pluripotentes que são mantidas na derme durante o desenvolvimento embrionário (GOLDSCHMIDT, 1984). Em estudos mais recentes (ISHI *et al.*, 2004), os autores afirmam que o tumor se forma por deficiência na maturação e queratinização da célula. Em animais domésticos, a ocorrência é dita rara (GRAHN, PEIFFER) contudo, na literatura há relatos em felinos, cães e equinos (STILES, 2013; BARIL, 1973). Em felinos as massas geralmente

aparecem entre 8 e 13 anos de idade e são mais comuns em machos, e nos cães ocorre entre 4 e 8 anos de idade e não há predisposição de gênero (GOLDSCHMIDT, 1984).

O CBC é semelhante ao CCE em vários aspectos, entretanto o CBC é benigno (STILES, 2013). Dentre os fatores predisponentes está a exposição excessiva aos raios UV, porém são necessários outros fatores para a ocorrência deste tumor, como por exemplo predisposição genética, imunossupressão e estímulos carcinogênicos, entre eles trauma crônico, irritação, inflamação, entre outros (ERBAGCI; ERBAGCI; ERKILIÇ, 2003). Clinicamente apresentam-se através de massas redondas bem circunscritas, mas geralmente ulceram como o CCE (STILES, 2013). Em um estudo de Erbagci, Erbagci e Erkiliç (2003), constatou-se a presença exacerbada de ácaros do gênero *Demodex* sp nas pálpebras acometidas com CBC. Entretanto os autores não conseguiram explicar se os ácaros já estavam presentes e levavam à imunossupressão local, ou se o aumento da vascularização provocada pelo tumor atraía os ácaros para o local acometido.

O CBC caracteriza-se por crescimento lento e baixa taxa de metástase, porém apresentam taxas de recidiva de até 22% (ISHI *et al.*, 2004). No exame histopatológico observam-se células arranjadas em cordões, lâminas e espirais o que mimetiza o desenvolvimento folicular, além disso há figuras mitóticas intensas além de infiltração de neutrófilos, linfócitos, plasmócitos e eosinófilos (BARIL, 1973). Deve-se diferenciar de epiteloma de células basais, que é uma lesão benigna multilobulada e geralmente pigmentada, além disso são massas de epitélio acantótico e pontes intercelulares proeminentes (GRAHN; PEIFFER, 2013). Recomenda-se a excisão cirúrgica com margem de segurança, contudo mesmo realizando o procedimento corretamente algumas células tumorais podem permanecer na margem cirúrgica e não necessariamente irão causar a recidiva do tumor, pois geralmente são destruídos pela reação inflamatória e de reparação cicatricial (ISHI *et al.*, 2004).

3.3 Adenocarcinoma da glândula da terceira pálpebra

Este tipo neoplásico é considerado raro e maligno, pois pode provocar metástase em pulmões e linfonodos (MARTIN, 2010), ou por extensão de seu tecido adjacente (DUBIELZIG, 2002). O tumor localiza-se na base da membrana nictitante, na conjuntiva ventromedial, de forma invasiva e sólida que pode deslocar o globo ocular (DUBIELZIG, 2002). Caracteriza-se por ser uma massa lobulada, firme, macia e de coloração rósea (HEADRICK; BENTLEY; DUBIELZIG, 2004). Além disso, as margens da massa possuem infiltração local o que dificulta

a delimitação do tumor (DUBIELZIG, 2002). Histologicamente o tumor apresenta células neoplásicas que mantêm as características das células da glândula da terceira pálpebra, como formação de ácinos e material secretório intracitoplasmático (MATHES *et al.*, 2011).

Deve-se diferenciar de cistos lacrimais, inflamação granulomatosa e CCE. Os cistos lacrimais são diferenciados por exame histopatológico, onde se observam ácinos dilatados e ductos revestidos de epitélio cuboidal achatado (HEADRICK; BENTLEY; DUBIELZIG, 2004). A inflamação granulomatosa pode ser diferenciada do adenocarcinoma por imunohistoquímica através de marcadores de células epiteliais, como citoqueratinas (DUBIELZIG, 2002). Já o CCE pode ser diferenciado deste tumor através de achados no exame histopatológico, como a presença de pérolas de queratina (MATHES *et al.*, 2011). Tanto o CCE como o adenocarcinoma apresentam reação inflamatória do tipo linfoplasmática, que pode diminuir com o uso de anti-inflamatórios antes da remoção cirúrgica (MATHES *et al.*, 2011). Recomenda-se a remoção da terceira pálpebra, devido ao fato de que remoção total da massa é difícil por ser infiltrada, contribuindo assim para recorrência local e possíveis metástases (MARTIN, 2010). Entretanto, a remoção total da terceira pálpebra pode levar ao desenvolvimento de ceratoconjuntivite seca no futuro, visto que a glândula da terceira pálpebra é responsável pela produção de 25 – 40% do total da lágrima (PIGATTO *et al.*, 2015).



Figura 5 – Adenocarcinoma de terceira pálpebra em um equino, 5 anos de idade. A lesão apresenta múltiplos focos de ulceração e presença de secreção nasal mucopurulenta e hemorragia. A massa grande causava moderada enoftalmia. Fonte: MATHES *et al.*, 2011. p. 49

3.4 Neoplasias do endotélio vascular

Neste grupo estão incluídos dois tipos neoplásicos principais hemangioma e hemangiossarcoma. É sabido que estas neoplasias podem acometer qualquer local do corpo. São mais comuns em cães e equinos, e podem acometer a conjuntiva, a terceira pálpebra e até mesmo a córnea (DUBIELZIG, 2002). Contudo, os sítios mais comuns para estes tipos tumorais são a terceira pálpebra e a conjuntiva bulbar temporal (MARTIN, 2010). Clinicamente, apresentam-se como uma massa vermelha, pequena, enraizada na conjuntiva (DUBIELZIG, 2002). Acredita-se que a exposição aos raios UV é o um fator predisponente devido a maior frequência destes tumores em sítios despigmentados, raças que geralmente permanecem à exposição solar e maior ocorrência em estados com alta luminosidade (MARTIN, 2010).

A diferença entre hemangioma e hemangiossarcoma é realizada utilizando exame histopatológico. Contudo, também é possível realizar imunohistoquímica com marcadores do fator VIII do fator de von Willebrand, que está presente em células do endotélio vascular (MULTARI; VASCELLARI; MUTINELLI, 2002). O tratamento depende da localização do tumor e do grau de invasão tecidual (PIGATTO *et al.*, 2015). Contudo, a remoção cirúrgica com margem de segurança pode ser curativa, no entanto, a enucleação pode ser indicada em casos grave de invasão tecidual e extensão tumoral (DUBIELZIG, 2002).

3.4.1 Hemangioma

O hemangioma é uma neoplasia benigna das células do endotélio vascular. Há relatos desta neoplasia em equinos, porém é incomum (MARTIN, 2010). Este tipo neoplásico apresenta capilares bem diferenciados, eixos de células hipercromáticas pleomórficas, e proeminentes feixes de colágeno hialinizado (GRAHN; PEIFFER, 2013).

3.4.2 Hemangiossarcoma

O hemangiossarcoma é uma neoplasia maligna das células do endotélio vascular, que frequentemente provoca metástase nos linfonodos regionais (MARTIN, 2010). Ainda é possível causar metástase no fígado, omento, mesentério, pulmões e olhos através da via hematogena (PIGATTO *et al.*, 2015). Histologicamente caracteriza-se por apresentar

proliferação de células endoteliais vasculares com frequentes eritrócitos intraluminais (PIGATTO *et al.*, 2015). Geralmente é agressivo e invasivo, o que geralmente provoca recorrência local após a remoção cirúrgica (GRAHN; PEIFFER, 2013). Recomenda-se a excisão cirúrgica ampla com margem de segurança e se não for possível a enucleação é indicada, visto que as células neoplásicas residuais são resistentes a maioria das terapias coadjuvantes (MARTIN, 2010). Contudo, excisão cirúrgica associada à crioterapia vem sendo indicada visando diminuir a ocorrência de recidivas (PIGATTO *et al.*, 2015).



Figura 6 – Hemangiossarcoma na terceira pálpebra de um cão, Boxer, 5 anos de idade. As conjuntivas palpebrais e bulbares da membrana nictitante apresentavam-se hiperêmicas. A massa vermelha foi excisada cirurgicamente e enviada para histopatologia, que confirmou diagnóstico de hemangiossarcoma. Fonte: PIGATTO *et al.*, 2015. p. 3



Figura 7 – Hemangiossarcoma na terceira pálpebra de um cão, macho, Fila Brasileiro, 9 anos de idade. Apresentava secreção serosanguinolenta a quatro meses. A massa vermelha estava localizada na conjuntiva palpebral da terceira pálpebra, e foi removida cirurgicamente. Fonte: LAUS *et al.*, 2008. p. 1415

3.5 Papilomas

Os papilomas são lesões benignas que acometem principalmente animais jovens com menos de um ano de idade, e são mais comuns em cães, equinos e ruminantes (GRAHN; PEIFFER, 2013). Este tipo tumoral é induzido por papilomas vírus (SAEGUSA *et al.*, 1995). Na literatura humana (KANSKI; BOWLING, 2012) os papilomas podem ser originados de células escamosas, ou de células basais. Geralmente apresentam-se clinicamente como massas pedunculadas de crescimento lento com superfície rugosa com aspecto de couve-flor (MARTIN, 2010).

De modo geral, no exame histopatológico os papilomas apresentam acantose, paraqueratose e hiperqueratose (SAEGUSA *et al.*, 1995). Contudo, os papilomas de células escamosas apresentam projeções digitiformes de tecido conjuntivo fibrovascular recobertas por epitélio escamoso irregular; e os papilomas de células basais apresentam hiperplasia de epitélio escamoso por proliferação de células basais, que contém inclusões císticas (KANSKI; BOWLING, 2012). Além disso as partículas víricas se manifestam através de coilócitos, que são achados celulares patognomônicos de infecção por papilomas vírus (GRAHN; PEIFFER, 2013).

Um caso de papiloma recorrente foi relatado em um felino de 4 anos de idade, que apresentou recorrência três vezes após excisão cirúrgica (CARPENTER *et al.*, 1992). Normalmente as massas regredem espontaneamente, e a manipulação cirúrgica não é recomendada pois pode resultar em múltiplos focos de papilomas, como na córnea e na conjuntiva (MARTIN, 2010).



Figura 8 – Papiloma induzido por vírus em um Rottweiler jovem. A lesão regrediu naturalmente no mês seguinte. Fonte: MARTIN, 2010. p. 173



Figura 9 – Papilomas em um bovino. Múltiplos nódulos de papilomas na pálpebra do OE e na região periocular. Fonte: PEARCE; MOORE, 2013. p. 1615

3.6 Histiocitoma

O histiocitoma palpebral é uma neoplasia benigna e é originado das células de Langerhans, os macrófagos apresentadores de antígenos (DUBIELZIG; KETRING; ALBERT, 2010). Acomete principalmente cães jovens, com menos de três anos de idade. As raças mais acometidas são Pastor de Bernese, Galgo Irlandês, Rottweillers, Retrievers, e Basset Hounds (MAGGS, 2008 *apud* FAGANELLO, 2013). Existe a forma sistêmica e a forma cutânea que podem provocar lesões oculares como: massas na pele palpebral ou esclera, exoftalmia, uveíte,

descolamento de retina e glaucoma (DUBIELZIG; KETRING; ALBERT, 2010). Os cães da raça Pastor de Bernese que apresentam histiocitose sistêmica, apresentam múltiplos nódulos pelo corpo sendo as pálpebras o sítio mais comum (MARTIN, 2010). Entretanto, o histiocitoma fibroso tem predileção pela órbita, e as pálpebras são um local incomum de ocorrer (KARGI *et al.*, 2004).

As massas da pele palpebral apresentam-se clinicamente forma redonda, lisa, de coloração rosa claro e causam alopecia local (GRAHN; PEIFFER, 2013). Além disso, possui crescimento rápido (TURNER, 2010) e frequentemente apresenta uma depressão central que pode ulcerar (DUBIELZIG; KETRING; ALBERT, 2010). Histologicamente, apresenta uma massa larga rodeada de histiócitos poliédricos que se estendem através da epiderme e invadem a derme (GRAHN; PEIFFER, 2013). Ademais, os histiócitos estão misturados à infiltração de linfócitos, e são frequentemente observados na epiderme ou no epitélio folicular, como células isoladas ou em pequenos grupos (DUBIELZIG; KETRING; ALBERT, 2010). Este tipo neoplásico é benigno e regride naturalmente em alguns meses, sem a necessidade de tratamentos (GRAHN; PEIFFER, 2013).



Figura 10 – Histiocitoma na pálpebra superior de um cão adulto. Diagnosticado por BAAF. Regrediu naturalmente Fonte: MARTIN, 2010. p. 173

3.7 Mastocitoma

É uma neoplasia rara e facilmente diagnosticada através de BAAF (MARTIN, 2010). É originado de mastócitos e pode acometer a conjuntiva e as pálpebras (GRAHN; PEIFFER, 2013). Os aspectos macroscópicos não diferem dos mastocitomas em outros sítios do corpo

(DUBIELZIG; KETRING; ALBERT, 2010). No exame histopatológico observa-se células redondas com citoplasma granular basofílico, geralmente acompanhados de eosinófilos e degeneração de colágeno (GRAHN; PEIFFER, 2013).

Os mastocitomas nos cães são diferenciados em diferentes graus, devido as suas características como diferenciação celular, atividade mitótica, tamanho do núcleo e nucléolo, e invasão tecidual (GRAHN; PEIFFER, 2013). Dubielzig, Ketring e Albert (2010) diferenciaram os mastocitomas em três graus diferentes. O grau um consiste em um nódulo circunscrito, bem delimitado, localizado inteiramente na derme palpebral. As características microscópicas principais do grau um incluem: células ovais, com núcleo centralizado, abundantes grânulos metacromáticos no citoplasma, pouco a não existente pleomorfismo celular e ausência de atividade mitótica. O grau dois consiste em uma categoria intermediária entre o grau um e três. O grau três caracteriza-se por infiltrar profundamente o tecido subcutâneo e nem sempre acomete a derme. Microscopicamente apresenta núcleos com tamanhos e formatos diferentes, poucos grânulos metacromáticos no citoplasma, atividade mitótica evidente e intensa remodelagem do estroma. Na maioria das espécies, o curso clínico é benigno, porém o cão apresenta o pior prognóstico dentre todas as neoplasias palpebrais (MARTIN, 2010).

Em felinos os mastocitomas geralmente são comuns e benignos. Mastocitomas primários da pálpebra geralmente são pequenos e acometem apenas a derme, semelhantes ao grau um dos cães (DUBIELZIG; KETRING; ALBERT, 2010). Segundo Wilcockj, Yagera e Zink (1986), os mastocitomas felinos podem ser divididos em duas classificações: mastocitoma típico e mastocitoma histiocítico. O primeiro acomete cerca de 75% dos felinos, os nódulos são únicos e discretos com comportamento aparentemente benigno e são compostos por mastócitos atípicos, porém apresentam maior taxa de metástase e recorrência. Já o mastocitoma histiocítico, acomete principalmente siameses jovens, os nódulos são múltiplos localizados no tecido subcutâneo e caracterizam-se por apresentarem células neoplásicas semelhantes a histiócitos, com abundante citoplasma e pouco grânulos citoplasmáticos. Contudo, o mastocitoma histiocítico é de rara ocorrência e regressam espontaneamente, sem a necessidade de tratamento. Diferentemente dos mastocitomas caninos, os felinos apresentam maior recorrência em outros locais e envolvimento visceral, porém este último é menos frequente (DUBIELZIG; KETRING; ALBERT, 2010). Existem especulações sobre a relação entre a ocorrência de mastocitomas em felinos com infecção concomitante por Herpes vírus (FHV-1), porém ainda não foram confirmadas (LAROCCA, 2000).

Após a confirmação do diagnóstico, recomenda-se aspirar conteúdo dos linfonodos para determinar a causa primária da neoplasia (GRAHN; PEIFFER, 2013). O tratamento cirúrgico de massas grandes é complicado, visto que é difícil realizá-lo com ampla margem de segurança reservando a fisiologia ocular (DUBIELZIG; KETRING; ALBERT, 2010).



Figura 11 – Mastocitoma na base da membrana nictitante em um felino, Himalaia, fêmea, 3 anos de idade. Massa rosa pálida, anexada na conjuntiva bulbar da terceira pálpebra. Fonte: LAROCCA, 2000. p. 223

3.8 Linfossarcoma

Linfossarcoma primário nas pálpebras é raro, geralmente são uma manifestação do linfoma maligno sistêmico (HONG *et al.*, 2011). Macroscopicamente apresenta-se como um inchaço difuso ou focal na pálpebra, com ou sem inflamação (GRAHN; PEIFFER, 2013). A diferenciação de linfossarcoma, hiperplasia linfóide, e lesões inflamatórias da conjuntiva é difícil, e deve ser baseada nos achados histológicos e na avaliação imunohistoquímica (HONG *et al.*, 2011). Segundo Grahn e Peiffer (2013), o diagnóstico dos linfossarcomas é baseado no tipo de arquitetura encontrado, que pode ser difusa ou folicular. Os linfossarcomas com arquitetura difusa são categorizados de acordo com o tamanho do núcleo, em pequeno, misto e grande. Os de arquitetura folicular caracterizam-se por apresentar células do manto, marginais e variantes grandes. A imunohistoquímica é utilizada para diferenciar linfócitos T e B, e variantes leucêmicas (GRAHN; PEIFFER, 2013).

Dubielzig, Ketring e Albert (2010), descreveram uma variante que acomete as pálpebras de cães, chamada de linfoma epiteliotrópico. Caracteriza-se por ser um linfoma de células T

que causa blefaro-conjuntivite. Microscopicamente apresenta invasão da epiderme e/ou o epitélio folicular, por células neoplásicas frequentemente aglomeradas, conhecidas como microabscessos de Pautrier.

Em equinos acomete animais de 4 a 10 anos, e é a neoplasia do sistema hemolinfático mais comum. Nesta espécie a animal, o linfoma pode ser dividido em quatro categorias: multicêntrico, alimentar, cutâneo e torácico. Os animais acometidos apenas pelo linfoma cutâneo apresentam melhor prognóstico, e a progressão da doença é lenta, muitas vezes sem necessidade de tratamento. Acredita-se que o linfossarcoma palpebral é uma forma do linfoma cutâneo, e quando acomete conjuntiva, terceira pálpebra e o limbus se trata de outro tipo de linfoma. Entretanto, quando acomete estas estruturas oculares, o linfossarcoma equino pode ser dividido em nodular e difuso (figuras 12 e 13). O linfoma difuso geralmente causa quemose e hiperemia, que pode bloquear a visão devido ao aumento de volume. A forma nodular inicia como um pequeno nódulo que pode envolver a conjuntiva, e progride à múltiplos nódulos ou aumento de tamanho. Macroscopicamente estes nódulos apresentam-se como uma massa rosa, lisa e bem vascularizada. De forma geral ambas as apresentações são inicialmente observadas através de inchaço e edema palpebral e quemose conjuntival, e conforme a progressão da doença se tornam firmes, podem ulcerar e afetar uma ou mais pálpebras (SCHNOKE *et al.*, 2013).

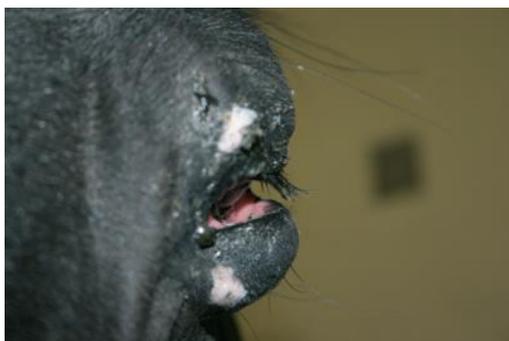


Figura 12 – Linfossarcoma difuso na conjuntiva palpebral de um equino. Fonte: SCHNOKE *et al.*, 2013. p. 40.



Figura 13 – Linfossarcoma nodular na conjuntiva palpebral de um equino. Fonte: SCHNOKE *et al.*, 2013. p. 39.

3.9 Schwannoma

É uma neoplasia mesenquimal da bainha de nervos periféricos. Schwannomas palpebrais são raros, benignos, de crescimento lento (TIZÓN *et al.*, 2007) e geralmente não provocam

metástases (DUBIELZIG; KETRING; ALBERT, 2010). São originados da proliferação das células de Schwan, que normalmente são encontradas em qualquer nervo periférico mielinizado (PATIL *et al.*, 2010). Macroscopicamente, apresentam-se como massas bem demarcadas, mas não encapsuladas (TIZÓN *et al.*, 2007), localmente agressivas, e firmes à palpação (GRAHN; PEIFFER, 2013).

Histologicamente apresentam células fusiformes tumorais com organização celular Antoni A ou Antoni B (DUBIELZIG; KETRING; ALBERT, 2010). O padrão Antoni A, caracteriza-se por células fusiformes arranjadas de modo que os núcleos fiquem alinhados em colunas, deixando os bordos livres de núcleos. Ao contrário disso, o padrão Antoni B possui padrão de disposição aleatório, misturando corpos celulares difusos, colágeno e estroma misto. Além disso, a presença de figuras mitóticas é rara, e eventualmente pode-se observar sinais de degeneração que podem ser explicados pelo longo tempo de desenvolvimento do tumor (TIZÓN *et al.*, 2007). Outro método de diagnóstico importante é a imunohistoquímica, que é usada para diferenciar Schwannoma de outras neoplasias com células fusiformes, como fibrossarcoma, leiomioma/leiomiossarcoma, hemangiopericitoma, melanoma e meningioma (HOFFMAN *et al.*, 2005. p. 155). Na imunohistoquímica o Schwannoma apresenta reação positiva com a proteína S-100 e vimentina (TIZÓN *et al.*, 2007). A reação com vimentina também é positiva nos casos de fibrossarcomas, enquanto que a reação com a proteína S-100 é positiva nos casos de Schwannoma e negativa para fibrossarcoma, o que sugere que o tecido é de origem neural (Hagen *et al.*, 2015).

Em um estudo de Hoffman *et al.* (2005), com seis felinos apresentando Schwannoma palpebral, cinco foram acometidos na pálpebra superior, e todos apresentarem recorrência pelo menos uma vez (figuras 14 e 15). Hagen *et al.* (2015), relataram um caso de Schwannoma na terceira pálpebra de um cão com 3 anos de idade, da raça Rhodesian Ridgeback. A massa media 2,3 X 2,7 cm (figura 16), que segundo o proprietário recidivou 7 meses após a remoção.

Apesar de não causar metástase, mas por ser um tumor infiltrativo com alta taxa de recorrência, recomenda-se excisão cirúrgica com ampla margem de segurança, e se não for possível, a enucleação (DUBIELZIG; KETRING; ALBERT, 2010). A presença de células residuais após a excisão cirúrgica resulta em recidiva local, porém de forma mais agressiva, apresentando crescimento rápido e invasão em tecidos adjacentes (PATIL *et al.*, 2010).



Figura 14 – Schwannoma na pálpebra superior do OD, em um felino de 6 anos de idade. Demonstra uma grande massa rosa, que envolve significativamente a pálpebra superior. O animal apresentou recorrência tumoral duas vezes, e após foi realizado exenteração. Fonte: HOFFMAN *et al.*, 2005. p. 155



Figura 15 – Schwannoma na pálpebra superior do OE, em um felino de 9 anos de idade. Demonstra uma massa firme que distorce a pálpebra superior. O animal apresentou recorrência tumoral três vezes, e após foi realizado enucleação. Fonte: HOFFMAN *et al.*, 2005. p. 155

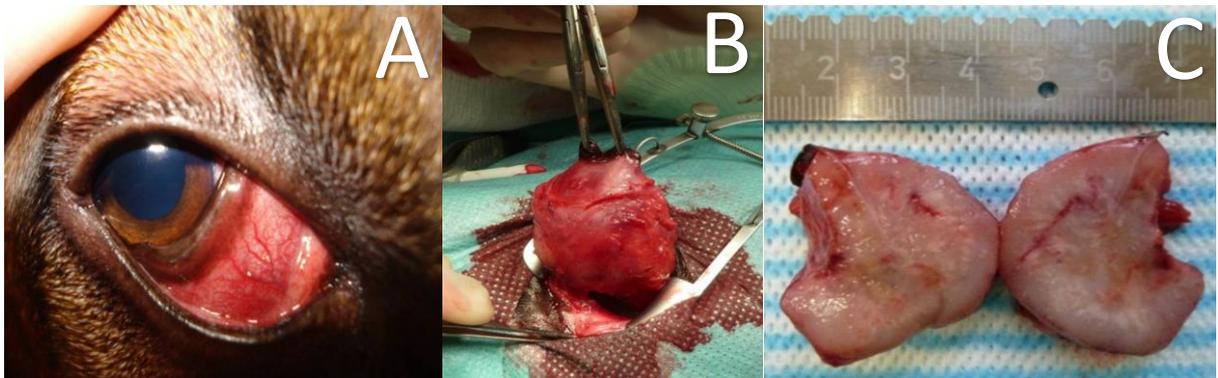


Figura 16 – Schwannoma na terceira pálpebra do OD, em um cão com 3 anos de idade. (A) Demonstra uma grande massa rosa na terceira pálpebra, que prova protrusão da mesma e desvio do globo ocular. (B) Remoção cirúrgica da terceira pálpebra contendo a massa tumoral. (C) Massa tumoral medindo 2,3X2,7cm. Fonte: HAGEN *et al.*, 2015. p. 51 e 52.

3.10 Sarcóide

O sarcóide é um tumor benigno do tecido fibroso, e é encontrado apenas no tecido cutâneo (KNOTTENBELT, 2005). Os sarcóides perioculares são comuns em equinos, principalmente os da raça Puro Sangue (GRAHN; PEIFFER, 2013), e existem predisposição genética em algumas famílias (KNOTTENBELT; KELLY, 2000). Acredita-se fortemente que a etiologia do sarcóide em equinos é viral, principalmente o BPV-1 (NASIR; REID, 1999),

causado pela ativação e expressão do gene E5 do BPV-1 (CARR *et al.*, 2001). Entretanto, existem relatos do envolvimento de retrovírus tipo C também (Cheevers *et al.*, 1982 *apud* GRAHN; PEIFFER, 2013). A indução viral geralmente origina fibromas benignos que normalmente respondem ao tratamento inicial (GRAHN; PEIFFER, 2013). Apesar de serem ditos benignos, os sarcóides são altamente invasivos e possuem alta capacidade de invasão dos tecidos adjacentes, o que é ainda mais perigoso quando se trata de sarcóide palpebral (KNOTTENBELT, 2005). A aparência macroscópica das lesões é muito variável (DUBIELZIG; KETRING; ALBERT, 2010).

Knottenbelt e Kelly (2000), classificaram as lesões neoplásicas perioculares em seis diferentes tipos: oculto, verrucoso, nodular, fibroblástico, misto e maligno ou agressivo. O sarcóide oculto (figura 17) é uma lesão inicial que se caracteriza principalmente por uma área de alopecia, como pequenos nódulos subcutâneos percebidos durante a palpação. O sarcóide verrucoso (figura 18) também apresenta área de alopecia, no entanto a derme está engrossada e escamosa com pequenos nódulos, que podem ulcerar facilmente. O sarcóide nodular (figura 19) caracteriza-se por apresentar uma massa sólida, esférica ou oval e bem delimitada, no entanto ele é subdividido em dois tipos: o tipo A está localizado apenas no tecido subcutâneo e não envolve a pele, o que difere do tipo B em que há envolvimento da pele em extensão variável. O sarcóide fibroblástico (figura 20) apresenta uma aparência ulcerada, e também é dividido em dois tipos: o tipo A é pedunculado e a base é pequena, já o tipo B possui uma base mais ampla e difusa. Contudo, o sarcóide misto (figura 21) é uma mistura de qualquer outro tipo, e a apresentação mais comum é a mistura da forma verrucosa e nodular. Por fim, o sarcóide maligno ou agressivo é uma forma incomum, que apresenta crescimento rápido e frequentemente ulcera. Afim de facilitar a classificação, Grahn e Peiffer (2013) resumiram os seis tipos de sarcóide descritos por Knottenbelt e Kelly (2000), em apenas três grupos: o primeiro agrupa os tumores fibroblásticos grandes, medindo mais de 20 cm de diâmetro; o segundo engloba os tumores com aspecto verrucoso, medindo menos de 6 cm de diâmetro; e o terceiro grupo contém tumores mistos, com aspecto verrucoso e fibroblástico simultaneamente.

A manipulação cirúrgica, o que inclui biópsias, é capaz de provocar a disseminação do tumor para outras áreas cutâneas do corpo, o que dificulta o diagnóstico (KNOTTENBELT, 2005). Entretanto, histologicamente observam-se fascículos de células fusiformes entrelaçadas entre si, que estão localizados na derme e em toda a extensão do epitélio (GRAHN; PEIFFER, 2013). Além disso, na junção da derme com a epiderme apresenta crescimento exagerado para baixo do epitélio formando picos angulares característicos (DUBIELZIG; KETRING;

ALBERT, 2010). Contudo, o diagnóstico pode ser baseado através da resposta ao tratamento inicial ou através do teste de PCR para PVB, em que o material pode ser coletado com suabe superficial da lesão (KNOTTENBELT, 2005).

Knottenbelt e Kelly (2000), descreveram métodos de tratamento para o sarcóide periocular equino. O primeiro método é chamado de “negligência benigna”, que consiste em apenas observar o animal acometido, e se aplica as lesões mais iniciais. A excisão cirúrgica pode ser aplicada apenas nas massas verrucosas ou nodulares tipo A, o procedimento deve ser realizado cuidadosamente e a ferida cirúrgica é suturada. A criocirurgia pode ser utilizada nos casos de sarcóide oculto ou verrucoso que apresentem pequenos nódulos, e consiste em utilizar cerca de três ciclos de congelamento e descongelamento com nitrogênio líquido. O tratamento por hipertermia com radiofrequência foi utilizado em dois pacientes dos autores, que receberam o aquecimento à 64°C em quatro ocasiões com intervalos diários. Tratamento por imunomodulação com BCG possui diversos protocolos, o mais utilizado pelos autores foi a aplicação de vacinas intradérmicas de BCG, e os melhores resultados foram nos pacientes em que a aplicação foi de forma intralesional. Quanto ao tratamento por braquiterapia, os autores utilizaram a emissão de radiação gama e beta. A radiação gama foi liberada através de um implante de irídio, enquanto que a radiação beta foi liberada através de um implante de estrôncio. Ambos os implantes são colocados diretamente no tecido lesional, e liberam doses de radiação de acordo com a necessidade da lesão. Outro método de tratamento descrito pelos autores é a aplicação intralesional de emulsão de cisplatina com óleo de amêndoas, contudo a aplicação em nódulos pequenos é difícil. A aplicação tópica de AW4, apesar de não ser indicada no tratamento de sarcóide periocular, foi utilizada nos casos de pequenos nódulos que não apresentavam invasão tecidual e nem ulceração. O AW4 é uma emulsão de 10% de 5-fluoracil e óleo de alecrim, de baixo custo e foi aplicada de forma tópica diariamente, por durante 5 dias. Por fim, o último método de tratamento descrito pelos autores é a aplicação tópica de 5-fluoracil a 5%, nos pacientes que apresentavam pequenos nódulos distantes da margem palpebral. O protocolo utilizado foi aplicação tópica duas vezes ao dia por cinco dias, após uma vez ao dia por mais cinco dias, e por fim uma vez ao dia em dias alternados até completar cinco aplicações.

A terapia depende do tipo de lesão, extensão, localização, quantidade de nódulos, e deve ser escolhida de acordo com o caso clínico, contudo a braquiterapia tem mostrado melhores resultados de forma geral. Muitos cavalos após serem tratados apresentam melhora significativa no seu comportamento e desempenho, o que pode significar a existência de fatores, provavelmente químicos visto que não há disseminação celular sistêmica, que provocam

consequências metabólicas. O prognóstico é melhor, quando mais cedo diagnosticado e tratado, pois a maioria das lesões tornam-se mais agressivas com o passar do tempo. Mesmo a forma mais maligna de sarcóide não é capaz de causar metástases em linfonodos locais, ou outros órgãos do corpo (KNOTTENBELT, 2005).



Figura 17 – Sarcóide periobital oculto em um equino. Apresenta alopecia e dois nódulos pequenos. Fonte: KNOTTENBELT; KELLY, 2000. p. 171



Figura 18 – Sarcóide periobital verrucoso em um equino. Apresenta superfície hiperqueratótica. Fonte: KNOTTENBELT; KELLY, 2000. p. 171



Figura 19 – Sarcóides periorbitais nodulares em equinos. (A) Sarcóide nodular tipo A. Não apresenta envolvimento da pele. (B) Sarcóide nodular tipo B. Apresenta envolvimento da pele, ulceração e deformação da palpebral. Fonte: KNOTTENBELT; KELLY, 2000. p. 172

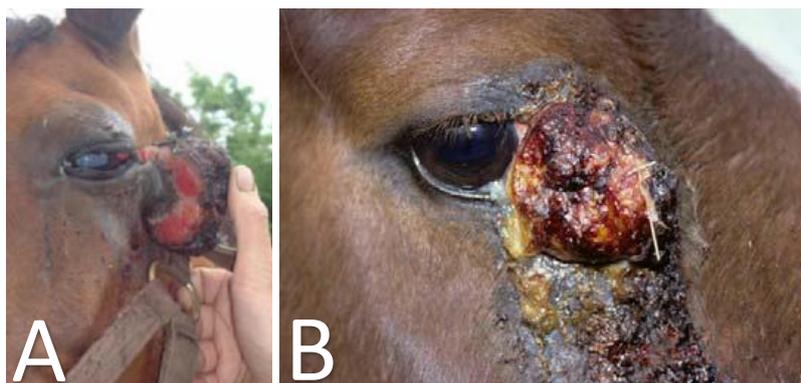


Figura 20 – Sarcóides periorbitais fibroblásticos em equinos. (A) Sarcóide fibroblástico tipo A. É pedunculado e apresenta uma base pequena. (B) Sarcóide fibroblástico tipo B. Apresenta uma base difusa, e superfície ulcerada. Fonte: KNOTTENBELT, *In: The clinical challenges of the equine periorbital sarcoid.* p. 5



Figura 21 – Sarcóide periorbital misto em um equino. Apresenta características do sarcóide nodular tipo B e sarcóide verrucoso. Fonte: KNOTTENBELT, *In: The clinical challenges of the equine periorbital sarcoid.* p. 5

3.11 Melanoma

É uma neoplasia de melanócitos que geralmente ao acometer as pálpebras, é benigna, também podendo ser chamada de melanocitoma (GRAHN; PEIFFER, 2013). Os melanomas palpebrais acometem principalmente cães velhos (GRAHN; PEIFFER, 2013), e raramente acometem os felinos, porém quando ocorre é mais agressivo (DUBIELZIG; KETRING; ALBERT, 2010). Equinos também são raramente afetados, no entanto há relatos de melanocitoma palpebral em uma potra de 1 ano e 3 meses (FOLEY; VALENTINE; KINCAID, 1991). Clinicamente apresentam-se como lesões nodulares na pele palpebral de formato

redondo a oval, e coloração escura variando de preto à marrom (GRAHN; PEIFFER, 2013). Devido ao seu carácter mais agressivo os melanomas malignos geralmente estão acompanhados de ulceração e inflamação (GRAHN; PEIFFER, 2013).

Histologicamente observam-se células neoplásicas normalmente pigmentadas infiltrando a derme, de formato fusiforme, poligonal, ou células redondas gigantes (DUBIELZIG; KETRING; ALBERT, 2010). Entretanto, os melanomas malignos apresentam células pleomórficas com alta atividade mitótica, e crescimento para dentro da derme e do tecido subcutâneo (GRAHN; PEIFFER, 2013). Contudo, pode-se encontrar células isoladas ou em pequenos grupos no epitélio folicular ou abaixo da epiderme, o que não confere grau de malignidade (DUBIELZIG; KETRING; ALBERT, 2010). Os melanomas pouco pigmentados são difíceis de diagnosticar, e nestes casos pode-se utilizar teste de imunohistoquímica com a proteína S-100, tirosinase, HMSA5 e melanina A (GRAHN; PEIFFER, 2013).

De modo geral os melanomas são tratados com excisão cirúrgica. No entanto os melanomas que acometem as margens palpebrais, são mais difíceis de manejar cirurgicamente sem alterar a fisiologia das pálpebras, e possuem maior taxa de recorrência. Além disso, estes melanomas apresentam características mais agressivas localmente, e tendem a se estender pela pálpebra. Nestes casos, recomenda-se a combinação de excisão cirúrgica e crioterapia. (DUBIELZIG; KETRING; ALBERT, 2010). Ainda pode-se utilizar no tratamento dos melanomas cimetidina oral, ou injeção sistêmica ou intralesional de agentes fotossintetizantes (MARTIN, 2010).



Figura 22 – Melanoma palpebral em um cão, Golden Retriever, idade avançada. Nódulo escuro pedunculado. Fonte: GRAHN; PEIFFER, 2013. p. 501

3.12 Tumor Venéreo Transmissível

O tumor venéreo transmissível (TVT) é um tumor de células redondas, que também pode ser chamado de tumor de Sticker, granuloma venéreo, sarcoma venéreo transmissível, tumor venéreo infeccioso ou linfossarcoma transmissível (RODRIGUES; ALESSI; LAUS, 2001). É uma neoplasia que acomete a genitália de cães machos e fêmeas sexualmente maduros, geralmente entre dois e cinco anos de idade, e é um problema mundialmente endêmico devido a população de cães errantes (PIGATTO *et al.*, 2011). A transmissão do TVT geralmente ocorre durante o coito, no entanto também pode resultar do comportamento social normal dos cães através de lambeduras, arranhões ou até mesmo mordidas na própria genitália, o que é chamado de autoimplantação (RODRIGUES; ALESSI; LAUS, 2001). É o único tumor que não surge espontaneamente, mas é transmitido entre cães acometidos e suscetíveis (DAS; DAS, 2000 *apud* MILO; SNEAD, 2014). O TVT não é causado por células neoplásicas originadas das células do próprio animal acometido, mas sim por células neoplásicas enxertadas de outro animal (RODRIGUES; ALESSI; LAUS, 2001). Além disso, o TVT é categorizado como um tumor imunogênico, ou seja, ocorrência, metástases e recorrência dependem do sistema imune do animal acometido (MARTINS; SOUZA; GOBELLO, 2005).

A ocorrência das lesões de TVT em sítios extragenitais normalmente ocorre de forma primária, ou seja, através de auto ou heteroimplantação, no entanto pode ser oriunda de metástases por via sanguínea ou linfática (RODRIGUES; ALESSI; LAUS, 2001). Contudo, os casos de metástases representam menos de 5% das lesões de TVT extragenital, e normalmente acometem os linfonodos (MILO; SNEAD, 2014). Inicialmente as lesões se caracterizam por serem pequenas pápulas hiperêmicas, que se tornam nodulares, multilobuladas, friáveis, com aspecto de couve-flor ou proliferações pedunculadas que podem chegar a medir 15 cm de diâmetro (DAS; DAS, 2000 *apud* MILO; SNEAD, 2014). Normalmente a superfície da massa ulcera e apresenta infecção secundária (RODRIGUES; ALESSI; LAUS, 2001). Quando acomete o olho, os sinais variam de quemose a episclerite, uveíte severa, edema corneal e glaucoma (ABBOTT, 1966 *apud* MILO; SNEAD, 2014). No entanto, o envolvimento da superfície ocular por TVT é incomum (PIGATTO *et al.*, 2011).

A suspeita de TVT é baseada nos fatores epidemiológicos, associados a presença de lesões na genitália (MILO; SNEAD, 2014). Contudo, o diagnóstico confirmatório é realizado através de citologia de impressão, ou por suabes, ou por BAAF (AMARAL *et al.*, 2007). Os

mesmos autores afirmam que deve-se preconizar o diagnóstico através de citologia de impressão, pois é minimamente invasivo, e altamente sensível. Outros métodos de diagnóstico descritos na literatura incluem histopatologia, imunohistoquímica e microscopia eletrônica. Na histopatologia observam-se células redondas uniformes com núcleos grandes e nucléolo central bem definido, além de figuras mitóticas frequentes (PIGATTO *et al.*, 2011). O fato de ser uma enfermidade transmissível sugere uma etiologia infecciosa, no entanto não são encontradas partículas infecciosas nas células tumorais (IBRAHIM; PORTER, 2012 *apud* MILO; SNEAD, 2014). Deve-se diferenciar o TVT de outros tumores de células redondas como mastocitoma, histiocitoma e linfossarcoma (RODRIGUES; ALESSI; LAUS, 2001).

Os principais protocolos de tratamento para TVT são baseados na aplicação de sulfato de vincristina uma vez por semana, por geralmente quatro a oito semanas para cura eficaz (MILO; SNEAD, 2014). Os efeitos colaterais da vincristina acometem cerca de 5 – 7% dos animais, e incluem distúrbios gastrointestinais, mielosupressão e paresia devido a neuropatia periférica (PIGATTO *et al.*, 2011). Devido a possibilidade de o tratamento com vincristina causar mielosupressão, recomenda-se realizar exames para contagem de células brancas antes de cada aplicação do quimioterápico, e se necessário pode-se suspender o tratamento por alguns dias (PIGATTO *et al.*, 2011), ou diminuir a dose em até 25% (CALVERT; LEIFER; MACEWEN, 1982 *apud* PIGATTO *et al.*, 2011)

Outros tratamentos incluem excisão cirúrgica, radioterapia, imunoterapia, bioterapia, quimioterapia com doxirrubicina (PIGATTO *et al.*, 2011). A excisão cirúrgica é uma opção de tratamento, porém devido as características do tumor e o risco de disseminar a doença para outros sítios do corpo, a taxa de recorrência é alta (DAS; DAS, 2000 *apud* MILO; SNEAD, 2014). Contudo, apesar de apresentar alta taxa de recorrência, o padrão de crescimento do tumor é por expansão das lesões já existentes, e não apresenta características de crescimento invasivo (RODRIGUES; ALESSI; LAUS, 2001).

Pigatto *et al.* (2011) relataram um caso de TVT na conjuntiva da pálpebra inferior de um cão macho que não apresentava outras lesões nas genitálias ou em qualquer outra parte do corpo, o que leva a acreditar que o tumor era primário e que provavelmente teria sido implantado na conjuntiva através de contato direto com outro animal infectado. Milo e Snead (2014) relataram um caso semelhante a este, porém em uma fêmea acometida na conjuntiva da terceira pálpebra.



Figura 23 – TVT na conjuntiva da palpebral inferior em um cão. (A) Aparência macroscópica da lesão causada por TVT, antes do tratamento. (B) Lesão reduzida após 7 dias de tratamento com sulfato de vincristina. (C) Regressão total da lesão após 21 dias de tratamento com sulfato de vincristina. Fonte: PIGATTO *et al.*, 2011. p. 1141 e 1142.

3.13 Hidrocistomas

Nos felinos a pele e a margem palpebral contêm glândulas sudoríparas apócrinas, e as da margem palpebral são chamadas glândulas de Moll. Em humanos, além das glândulas sudoríparas apócrinas existem as écrinas, no entanto não são observadas nos felinos (CANTALOUBE; LETRON; REGNIER, 2004). Tumores nestas glândulas são incomuns em pequenos animais, no entanto são mais frequentes em felinos da raça Persa (GIUDICE *et al.*, 2009). Contudo, existem relatos em felinos das raças Himalaia e Shorthair. A idade média dos felinos acometidos por hidrocistomas é de 9 anos de idade (CANTALOUBE; LETRON; REGNIER, 2004).

Alguns adenomas apócrinos apresentam estruturas lobulares neoplásicas que formam espaços císticos, e por isso são chamados de cistoadenomas ou hidrocistomas apócrinos, e quando afetam a glândula de Moll podem ser chamados de cistos da glândula de Moll (SIVAGURUNATHANA; GOODHEAD; PLESSIS, 2010). Os hidrocistomas apócrinos são raros em gatos, e ocorrem mais frequentemente na cabeça, pavilhão auricular, pescoço, axila, membros e rabo (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001 *apud* CANTALOUBE; LETRON; REGNIER, 2004). Clinicamente apresentam-se como estruturas nodulares lisas, bem circunscritas, de consistência tensa a flutuante, de coloração escura e medem em média 2 - 10 mm de diâmetro (CHAITMAN; WOERDT; BARTICK, 1999). A coloração escura pode ser oriunda da presença de sangue, hemossiderina e pigmentos ceróides na cavidade cística (GIUDICE *et al.*, 2009). Com o aumento da temperatura ambiente os cistos podem aumentar de tamanho (EUSEBIO *et al.*, 1996 *apud* CHAITMAN; WOERDT; BARTICK, 1999).

A causa dos hidrocistomas apócrinos ainda é desconhecida, no entanto existem duas teorias. Uma delas é a retenção cística por obstrução do ducto secretório, o que causa

achatamento das células (COMBEMALE *et al.*, 1997 *apud* GIUDICE *et al.*, 2009), e a outra é por proliferação neoplásica adenomatosa devido a projeções papilares na parede cística (HENDERER; TANENBAUM, 2000 *apud* GIUDICE *et al.*, 2009). No entanto Cantaloube, Letron e Regnier (2004), mostraram resultados histopatológicos em que o epitélio não é totalmente achatado, o que sugere que as lesões são oriundas de um processo proliferativo ao invés de obstrutivo. Além disso, os mesmos autores mostraram resultados de exames de imunohistoquímica com marcadores para o antígeno Ki67, revelando que as áreas dos cistos possuem dez vezes mais o antígeno do que as glândulas de Moll normais, concluindo que são focos ativos de proliferação epitelial apócrina.

O diagnóstico definitivo é baseado em biópsia excisional e exame histopatológico (SIVAGURUNATHANA; GOODHEAD; PLESSIS, 2010). No exame histopatológico é possível observar uma ou múltiplas cavidades císticas na derme definidos por uma camada de células epiteliais cuboidais ou colunares ou por múltiplas camadas de células epiteliais, e neste caso há formação de projeções papilares no lúmen cístico (CHAITMAN; WOERDT; BARTICK, 1999). Os mesmos autores mostraram que as células epiteliais apresentam abundantes vacúolos granulares eosinofílicos, e que frequentemente apresentam bolhas apicais. A camada mais periférica é composta por células mioepiteliais achatadas, e o tecido conectivo intersticial contém algumas células inflamatórias mononucleares (CANTALOUBE; LETRON; REGNIER, 2004). O lúmen cístico contém material proteico composto por múltiplos vacúolos periféricos, células sanguíneas, macrófagos, células epiteliais esfoliadas e debris nucleares (CHAITMAN; WOERDT; BARTICK, 1999).

Deve-se diferenciar de adenoma apócrino, tumor de células basais, adenocarcinoma, fibrossarcoma, mastocitoma, melanoma, blefarite fúngica e hordéolo (MCLAUGHLIN *et al.*, 1993 *apud* SIVAGURUNATHANA; GOODHEAD; PLESSIS, 2010). Quando as massas são pigmentadas deve-se diferenciar principalmente de melanoma, que pode ser realizado através de BAAF, em que não é possível confirmar hidrocistoma, mas pode-se diferenciar de melanoma (CANTALOUBE; LETRON; REGNIER, 2004).

As opções de tratamento incluem excisão cirúrgica, ablação química e crioterapia. A remoção cirúrgica nos casos de múltiplas massas, deve ser muito bem planejada para manter a fisiologia normal das pálpebras, e conseqüentemente dos olhos (SIVAGURUNATHANA; GOODHEAD; PLESSIS, 2010), além disso existe potencial para originar lesões em outros sítios das pálpebras (CHAITMAN; WOERDT; BARTICK, 1999) e a taxa de recorrência é alta (YANGA *et al.*, 2007). A criocirurgia como tratamento de tumores palpebrais, é indicada nos

casos em que os bordos são bem definidos (GAGE; BAUST, 2007 *apud* SIVAGURUNATHANA; GOODHEAD; PLESSIS, 2010). No entanto estudos recentes com ablação química dos cistos com ácido tricloro-acético (ATC) vem se mostrando uma terapia mais indicada, pois não se observam recorrências (YANGA *et al.*, 2007). O ATC é um ácido potente capaz de desnaturar proteínas e possui ação queratolítica, o que possibilita a coagulação das proteínas da derme. O tratamento com o ATC pode ser tópico através da administração da substância a 20%, ou pode ser intralesional (YANGA *et al.*, 2007). Os principais efeitos adversos do ATC quando este entra em contato com a pele são dor, bolhas, queimaduras ou descoloração, no entanto os efeitos são mínimos quando a substância é aplicada cuidadosamente (YANGA *et al.*, 2007).

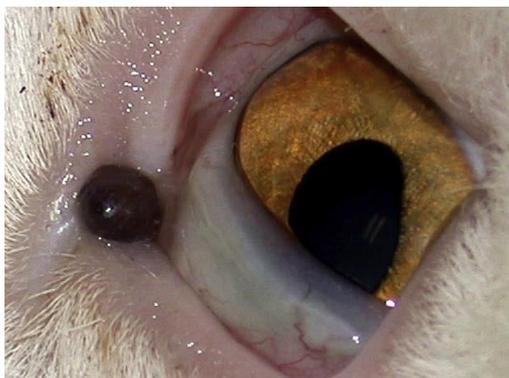


Figura 24 – Hidrocistoma pigmentado em um felino Persa, macho, 8 anos de idade. Apresenta apenas um cisto marrom, liso e tenso na margem palpebral no canto medial, há três anos sem alterações de tamanho. Fonte: GIUDICE *et al.*, 2009. p. 489.



Figura 25 – Múltiplos hidrocistomas em um felino SRD, fêmea, 12 anos de idade. Apresenta múltiplos cistos pigmentados, que se estendem localmente ao redor da margem palpebral há mais de um ano. Fonte: SIVAGURUNATHANA; GOODHEAD; PLESSIS, 2010. p. 66

4 ESTUDO RETROSPECTIVO DO SOV

Foi realizado um estudo retrospectivo do Serviço de Oftalmologia Veterinária (SOV) da UFRGS, sobre as neoplasias palpebrais. O presente estudo retrospectivo foi realizado apenas com pacientes encaminhados com nódulos palpebrais no período compreendido entre janeiro de 2007 a dezembro de 2015.

4.1 Resultados do estudo retrospectivo do SOV

São atendidos em média 1000 casos de pacientes com afecções oftálmicas por ano. Em relação aos nódulos palpebrais, a média anual de novos atendimentos está em torno de 21 casos. Entre julho de 2007 e novembro de 2015, ao todo 195 animais procuraram o setor pela primeira vez por apresentarem nódulos nas pálpebras. As espécies atendidas foram cães e gatos, e destes apenas nove eram felinos. Quanto ao sexo, entre os cães a maior prevalência foram as fêmeas, com um total de 102 animais o que representa 54,83% em relação aos machos. Contudo, os felinos machos foram mais prevalentes do que as fêmeas, com um total de cinco e quatro animais respectivamente.

Trinta e três raças diferentes de cães foram atendidas. Os cães de sem raça definida (SRD) foram os mais acometidos, representando 29,56% das raças caninas. Em seguida vieram Poodle (13,44%), Labrador (8,6%), Cocker Spaniel (5,91%) , Rottweiler (4,83%), entre outros. Segundo Martin (2010), e as raças mais predispostas às neoplasias palpebrais são Boxer, Collie, Poodle, Springer Spaniel, e Cocker Spaniel. A idade média de aparecimento das massas nos cachorros foi 9,15 anos, o que difere de Martin (2010) em que a média de aparecimento nos cães foi aos 8 anos de idade. Contudo, apenas duas raças felinas foram atendidas: SRD e Persa, em um total de seis e três respectivamente. Os felinos apresentaram os nódulos em média aos 7,91 anos de idade.

As pálpebras superiores e inferiores foram as mais acometidas, representando 89,23% dos casos novos, contra a apenas 10,76% da terceira pálpebra. Dos 195 casos atendidos durante os nove anos, 62 foram enviados para exame histopatológico no Setor de Patologia Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (SPV-UFRGS). Os resultados são apresentados no quadro 1.

Examinando os resultados dos felinos separadamente, dos nove animais acometidos apenas dois foram apresentavam lesões na terceira pálpebra, e seis foram submetidos a exames histopatológicos ou citológicos. Os resultados estão organizados no quadro 2.

RESULTADOS DOS EXAMES HISTOPATOLÓGICOS	QUANTIDADE
Adenoma Meibomiano	25
Epitelioma Meibomiano	10
Melanoma maligno	7
Hemangiossarcoma	3
Histiocitoma	2
Hemangioma	2
Carcinoma epidermoide	2
Papiloma	1
Melanoma amelanótico maligno	1
Mastocitoma	1
Linfoma	1
Inflamação granulomatosa	1
Histiocitoma maligno	1
Fibropapiloma	1
Carcinoma de células escamosas	1
Carcinoma de células basais	1
Blefarite ulcerativa granulomatosa	1
Adenocarcinoma Meibomiano	1

Quadro 1 - Resultados dos exames histopatológicos das neoplasias palpebrais atendidas no SOV.

Resultado	Exame de diagnóstico	Local acometido
Mastocitoma	Histopatologia	Pálpebra
Carcinoma epidermoide	Histopatologia	Terceira pálpebra
Hemangiossarcoma	Histopatologia	Terceira pálpebra
Hemangiossarcoma	Histopatologia	Pálpebra
CCE	Histopatologia	Orelha
Líquido cístico inconclusivo	Citologia	Pálpebra

Quadro 2 - Resultados, método de diagnóstico e local acometido dos felinos atendidos no SOV.

4.2 Discussão dos resultados

Os adenomas das glândulas de Meibomius foram o tipo neoplásico mais comum em cães. No presente estudo este diagnóstico representou 40% dos resultados dos exames histopatológicos e 12,8% de todos os casos atendidos. Ainda que este tenha sido o diagnóstico

mais prevalente, pode-se inferir que o número de animais acometidos por esta neoplasia seja ainda maior, visto que por serem clinicamente parecidos muitas vezes não são enviados para exame de histopatologia (MILLER; DUBIELZIG, 2013).

Os epitelomas da glândula de Meibomius, juntamente com os adenomas representam 17,9% dos nódulos palpebrais atendidos no setor, o que é maior do que a estimativa do COPLOW de 2010, em que estas duas neoplasias representavam 10% dos casos. Os epitelomas apresentam mesmo problema que ocorre nos adenomas, em que as lesões não são examinadas histologicamente por serem benignas, o que acaba subestimando os resultados (DUBIELZIG; KETRING; ALBERT, 2010).

Foram diagnosticados sete casos de melanoma maligno em caninos. Esta neoplasia é mais comum em cães velhos (GRAHN; PEIFFER, 2013) e devem ser tratados por excisão cirúrgica. Outros tipos neoplásicos menos comuns, foram diagnosticados conforme mostra a tabela. Dois dos diagnósticos, blefarite ulcerativa granulomatosa e inflamação granulomatosa, não eram oriundos de massas neoplásicas, porém a realização de biópsia dos nódulos é necessária para descartar a suspeita de neoplasias potencialmente malignas.

Apenas nove felinos procuraram o setor por apresentarem nódulos nas pálpebras, o que representa 4,6% de todos os atendimentos. Este dado confere com a ocorrência rara das neoplasias palpebrais em felinos descritas na literatura (MULTARI; VASCELLARI; MUTINELLI, 2002). O quadro 2 mostra os diagnósticos dos nódulos que acometiam felinos.

O paciente diagnosticado com mastocitoma era um felino, fêmea, da raça Persa, com dois anos de idade. Em felinos os mastocitomas podem ser divididos em típico e histiocítico, e geralmente possuem curso benigno (WILCOCKJ; YAGER; ZINK, 1986). O carcinoma epidermóide também pode ser chamado de CCE, e é o tipo neoplásico mais comum nas pálpebras de felinos (MULTARI; VASCELLARI; MUTINELLI, 2002). Dois animais apresentavam lesões de CCE, porém um deles não realizou exame histopatológico do nódulo palpebral, mas sim de uma lesão semelhante na orelha. Contudo, devido as características de desenvolvimento do CCE existe uma forte suspeita que os nódulos palpebrais recebessem o mesmo diagnóstico.

Dois animais apresentavam lesões malignas do endotélio vascular. Estas neoplasias são mais comuns em cães e equinos (DUBIELZIG, 2002), são agressivas e por isso recomenda-se a excisão cirúrgica com ampla margem de segurança. O último resultado é de um exame de citologia, em que revelou a presença de líquido cístico inconclusivo. O animal que apresentou este diagnóstico era um felino, fêmea, da raça Persa, com cinco anos de idade. A suspeita

principal é de hidrocistoma devido a maior ocorrência desta neoplasia em felinos da raça Persa, e da presença do líquido cístico inconclusivo, que provavelmente é oriundo de um líquido inflamatório geralmente presente em hidrocistomas.

De acordo com Hesse *et al.* (2015), que compilaram os resultados das neoplasias oculares de cães e gatos diagnosticados pelo SPV- UFRGS entre 2009 e 2014, as pálpebras são as estruturas oculares mais acometidas representando 70,7% das neoplasias oculares. Além disso o estudo mostra que os adenomas meibomianos foram os mais frequentes nos cães, e o CCE mais frequente em felinos, o que não difere dos resultados apresentados pelo presente estudo retrospectivo.

5 CONCLUSÃO

As neoplasias palpebrais podem ser de origem primária ou metastática, e são mais comuns em cães, equinos e bovinos. Em felinos, as massas neoplásicas são raras, e quando acometidos é mais frequente os tipos malignos. Existem tipos neoplásicos mais invasivos que acometem a pele, a conjuntiva e margem palpebral. Quanto a estrutura acometida, as lesões de terceira pálpebra são menos frequentes. O diagnóstico principal consiste em histopatologia após biópsia excisional da lesão. O tratamento depende do tipo, localização e extensão do tumor, das estruturas acometidas, do grau de invasão tecidual e do estado geral do animal. Sendo assim, conhecimentos básicos dos diferentes tipos tumorais são necessários para decidir o melhor tratamento para cada tipo tumoral.

REFERÊNCIAS

- AMARAL, A.S.; SILVA, S.B.; FERREIRA, I.; FONSECA, L.S.; ANDRADE, F.H.E.; GASPAR, L.F.J.; ROCHA, N.S. Cytomorphological characterization of transmissible canine venereal tumor. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**. Botucatu, vol. 102. p. 253 – 260. 2007.
- BARIL, C. Basal cell tumor of third eyelid in a horse. **Canadian Veterinary Journal**. Ontario, vol. 14. n. 3. p. 66 – 67. 1973.
- BARNETT, K. Upper and lower eyelids. **Diagnostic Atlas of Veterinary Ophthalmology**. 2 ed. London: Elsevier, 2006. cap. 2. p. 9 – 21.
- CANTALOUBE, B.; LETRON, I.R.; REGNIER, A. Multiple eyelid apocrine hidrocystomas in two Persian cats. **Veterinary Ophthalmology**. Toulouse, vol. 7. n. 2. p. 121 – 125. 2004.
- CARPENTER, J.L.; KREIDER, J.W.; ALROY, J.; SCHMIDT, G.M. Cutaneous xanthogranuloma and viral papilloma on an eyelid of a cat. **Veterinary Dermatology**. Boston, vol. 3. p. 187 – 190. 1992.
- CARR, E.A.; THÉON, A.P.; MADEWELL, B.R.; HITCHCOCK, M.E.; SCHLEGEL, R.; SCHILLER J.T. Expression of a transforming gene (E5) of bovine papillomavirus in sarcoids obtained from horses. **American Journal of Veterinary Research**. East Lansing, vol. 62. p. 1212 – 1217. 2001.
- CHAITMAN, J.; WOERDT, A.V.D.; BARTICK, T.E. Multiple eyelid cysts resembling apocrine hidrocystomas in three Persian cats and one Himalayan cat. **Veterinary Pathology**. New York, vol. 36. p. 474 – 476. 1999.
- CHOI, S.K.; PARK, J.K.; JEON, W.B.; LEE, K.H.; CHO, G.J. Meibomian epithelioma of the lower eyelid in a thoroughbred horse. **Pakistan Veterinary Journal**. Pakistan, vol. 33. p. 244 - 247. jul. 2013.
- CRAWFORD, M.L.; MARC, R.E. Light transmission of cat and monkey eyelids. **Vision Research**, p. 323–324. 1976.
- DUBIELZIG, R.R. Tumors of the eye. *In*: MEUTEN, D.J. **Tumors of domestic animals**. 4 ed. Iowa: Iowa State, 2002. cap.15. p.739-754.
- DUBIELZIG, R.R.; KETRING, K.; ALBERT, D.M. Diseases of the eyelids and conjunctiva. *In*: **Veterinary Ocular Pathology**: a comparative review. Elsevier, 2010. cap. 7. p. 146 – 203.
- ERBAGCI, Z.; ERBAGCI, I.; ERKILIÇ, S. High incidence of demodicidosis in eyelid basal cell carcinomas. **International Journal of Dermatology**. Turkey, vol. 42. p. 567 – 571. 2003.

FAGANELLO, C.S. **Neoplasias palpebrais em pequenos animais**: revisão de literatura. 2013. 42 f. Trabalho de conclusão de curso (Especialização) – Centro de Estudos Superiores de Maceió, Fundação Educacional Jaime de Altavila, Porto Alegre, 2013.

FOLEY, G. L.; VALENTINE, B.A.; KINCAID, A.L. Congenital and acquired melanocytomas (benign melanomas) in eighteen young horses. **Veterinary Pathology**. Ithaca, vol. 28. p. 363 – 369. 1991.

GELATT, K.N. Ophthalmic Structures. *In*: **Essentials of Ophthalmic Veterinary**. 3 ed. Iowa: Wiley-Blackwell, 2014. cap 2. p. 12 – 39.

GIUDICE, C.; MUSCOLO, M.C.; RONDENA, M.; CROTTI, A.; GRIECO, V. Eyelid multiple cysts of the apocrine gland of Moll in Persian cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. Genova, vol. 11. p. 487 – 491. 2009.

GOKHAN, N.; SOZMEN, M.; OZBA, B.; GUNGOR, E. Meibomian carcinoma of the eyelid in a Simmental cow. **Veterinary Ophthalmology**. Turkey, vol. 13. p. 336 – 338. 2010.

GOLDSCHMIDT, M.H. Basal- and squamous-cell neoplasms of dogs and cats. **American Journal of Dermatopathology**. Pennsylvania, vol. 6. n. 2. p. 199. 1984.

GRAHN, B.H.; PEIFFER, R.L. Veterinary Ophthalmic Pathology. *In*: GELATT, K; GILGER, B.C.; KERN, T.J. **Veterinary Ophthalmology**. 5 ed. Ames: Wiley-Blackwell, 2013. v. 1. cap. 8. p. 435 – 523.

GUM, G.G; MACKAY, E.O. Physiology of the Eye. *In*: GELATT, K; GILGER, B.C.; KERN, T.J. **Veterinary Ophthalmology**. 5 ed. Ames: Wiley-Blackwell, 2013. v. 1. cap. 3. p. 171- 207.

HAGEN, F.V.; ROMKES, G.; KERSHAW, O.; EULE, J.C. Malignant peripheral nerve sheath tumor of the third eyelid in a 3-year-old Rhodesian Ridgeback. **Clinical Case Reports**. Berlin, vol. 3. p. 50 – 56. 2015.

HEADRICK, J.F.; BENTLEY, E.; DUBIELZIG, R.R. Canine lobular orbital adenoma: a report of 15 cases with distinctive features. **Veterinary Ophthalmology**. Madison, vol. 7. p. 47 – 51. 2004.

HESSE, K.L.; FREDO, G.; GUIMARÃES, L.L.B.; REIS, M.O.; PIGATTO, J.A.T.; PAVARINI, S.P.; DRIEMEIER, D.; SONNE, L. Neoplasmas oculares e de anexos em cães e gatos no Rio Grande do Sul: 265 casos (2009 - 2014). **Pesquisa Veterinária Brasileira**. Porto Alegre, vol. 35. p. 49 – 54. 2015.

HOFFMAN, A.; BLOCKER, T.; DUBIELZIG, R.R.; EHRHART, E.J. Feline periocular peripheral nerve sheath tumor: a case series. **Veterinary Ophthalmology**. Wisconsin, vol. 8. p. 153 – 158. 2005.

HONG, I.H.; BAE, S.H.; LEE, S.G.; PARK, J.K.; JI, A.R.; KI, M.R.; HAN, S.Y.; LEE, E.M.; KIM, A.Y.; YOU, S.Y.; KIM, T.H.; JEONG, K.S. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the third eyelid conjunctiva in a dog. **Veterinary Ophthalmology**. Daegu, vol. 14. p. 61 – 65. 2011.

ISHI, L. A.; PEREIRA, I. C.; SCHELLINI, S. A.; MARQUES, M. E. A.; PADOVANI, C.R. Carcinoma basocelular da pálpebra – fatores relacionados com a recidiva tumoral. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. São Paulo, vol. 79. p. 423 – 430. 2004.

KANSKI, J.J.; BOWLING, B. Pálpebras. *In: Oftalmologia Clínica*, uma abordagem sistemática. Rio de Janeiro: Elsevier. 2012. cap. 1. p. 1 – 59.

KARGI, E.; KARGI, S.; GÜN, B.; HOSNUTER, M.; ALTINYAZAR, C.; AKTUNÇ, E. Benign fibrous histiocytoma of the eyelid with an unusual clinical presentation. **The Journal of Dermatology**. Kozlu, vol. 31. p. 27 – 31. 2004.

KNOTTENBELT, D.C. A suggested clinical classification for the equine sarcoid. **Clinical Techniques in Equine Practice**. Wirral, vol. 4. p. 278 – 295. 2005.

KNOTTENBELT, D.C. The clinical challenges of the equine periorbital sarcoid. p. 1- 16. Disponível em: <<http://www.equineophtho.org/uploads/documents/KnottenbeltNotes1.pdf>>. Acesso em: 10 dez. 2015.

KNOTTENBELT, D.C.; KELLY, D.F. The diagnosis and treatment of periorbital sarcoid in the horse: 445 cases from 1974 to 1999. **Veterinary Ophthalmology**. Wirral, vol. 3. p. 169-191. 2000.

KREHBIEL, J.; LANGHAM, R.F. Eyelid neoplasms in dogs. **American Journal of Veterinary Research**. Vol. 36. p. 115–119. 1975.

LAROCCA, R.D. Eosinophilic conjunctivitis, herpes virus and mast cell tumor of the third eyelid in a cat. **Veterinary Ophthalmology**. St. Paul, vol. 3. p. 221 – 225. 2000.

LAUS, J.L.; ORTIZ, J.P.D.; BRITO, F.L.C.; LISBÃO, C.B.S.; SILVA JÚNIOR, V.A.; MAIA, F.C.L. Hemangiosarcoma of the nictitant membrane in a Brazilian Fila dog: case report. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. Jaboticabal, v. 60. p. 1413 – 1417. 2008.

MAGGS, D.J. Eyelids. *In: MAGGS, D.J.; MILER, P.E.; OFRI, R. Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*. 4 ed. Saunders, 2008. cap. 6. p. 107 -134.

MARTIN, C.L. Conjunctiva and third eyelid. *In: Ophthalmic Disease in Veterinary Medicine*. Londres: Manson Publishing, 2010. cap 8. p. 183 – 218.

MARTIN, C.L. Eyelids. *In: Ophthalmic Disease in Veterinary Medicine*. Londres: Manson Publishing, 2010. cap 7. p. 145 – 182.

MARTINS, M.I.M.; SOUZA, F.F.; GOBELLO, C. The canine transmissible venereal tumor: etiology, pathology, diagnosis and treatment. *In: CONCANNON, P.W.; ENGLAND, G.; VERSTEGEN, J.; FORSBERG, C.L. Recent Advances in Small Animal Reproduction*. Ithaca: International Veterinary Information Service, 2005. Disponível em: <<http://www.biologia.studies.uj.edu.pl/~joachimiaak/WWW/Joachimiaak/ciekawostki/Canine%20tumor.pdf>>. Acesso em: 12 dez. 2015

MATHES, R. L.; CARMICHAEL, K.P.; PERONI, J.; MOORE, P.A. Primary lacrimal gland adenocarcinoma of the third eyelid in a horse. **Veterinary Ophthalmology**. Georgia, vol. 14. p. 48 – 54. 2011.

MILLER, P.E.; DUBIELZIG, R.R. Ocular Tumors. *In*: WITHROW, S.J.; PAGE, R.L.; VAIL, D.M. **Small Animal Clinical Oncology**. 5 ed. St. Louis: Elsevier, 2013. cap. 37. p. 597 – 608.

MILO, J.; SNEAD, E. A case of ocular canine transmissible venereal tumor. **Canadian Veterinary Journal**. Saskatoon, vol. 55. p. 1245 – 1249. 2014.

MULTARI, D.; VASCELLARI, M.; MUTINELLI, F. Hemangiosarcoma of the third eyelid in a cat. **Veterinary Ophthalmology**. Treviso, v. 5. p. 273 – 276. 2002.

MURPHY, C.J.; SAMUELSON, D.A.; POLLOCK, R.V. The eye. *In*: EVANS, H.E.; CHRISTENSEN, G.C. **Miller's Anatomy of the Dog**. 4 ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2012. p.765.

NASIR, L.; REID, S.W.J. Bovine papillomaviral gene expression in equine sarcoid tumours. **Virus Research**. Glasgow, vol. 61. p. 171 – 175. 1999.

NUYTTENS, J.J.; SIMOENS, P.J. Morphologic study of the musculature of the third eyelid in the cat (*Felix catus*). **Laboratory Animal Science**. p. 561–563. 1995.

PATIL, S.B.; KALE, S.M.; JAISWAL, S.; KHARE, N. Schwannoma of upper eyelid: A rare differential diagnosis of eyelid swellings. **Indian Journal of Plastic Surgery**. Maharashtra, vol. 43. p. 213 – 215. 2010.

PAYNE, R. J.; LEAN, M. S.; GREET, T. R. C. Third eyelid resection as a treatment for suspected squamous cell carcinoma in 24 horses. **Veterinary Records**. Suffolk, vol. 165. p. 740 – 743. 2009.

PEARCE, J.W.; MOORE, C.P. Food Animal Ophthalmology. *In*: GELATT, K; GILGER, B.C.; KERN, T.J. **Veterinary Ophthalmology**. 5 ed. Ames: Wiley-Blackwell, 2013. v. 2. cap. 29. p. 1610 – 1674.

PIGATTO, J. A. T.; ALBUQUERQUE, L.; VOLL, J.; DRIEMEIR, D. Hemangiosarcoma in the third eyelid in a dog. **Acta Scientiae Veterinariae**. Porto Alegre, vol. 43. s. 1. p. 1 - 4. 2015.

PIGATTO, J. A.; ALBUQUERQUE, L.; HÜNNING, P. S.; ALMEIDA, A. C. V. R.; NÓBREGA, F.; LEAL, J.S. Squamous cell carcinoma in the third eyelid of a horse. **Acta Scientiae Veterinariae**. Porto Alegre, vol. 39. p. 952. 2011.

PIGATTO, J.A.T.; HÜNNING, P.S.; BERCHT, B.S.; ALBUQUERQUE, L. Transmissible venereal tumor in the palpebral conjunctiva of a dog: case report. **Semina: Ciências Agrárias**. Londrina, vol. 32. n. 3. p. 1139 – 1144. 2011.

RODRIGUES, G.N.; ALESSI, A.C.; LAUS, J.L. Intraocular transmissible venereal tumor in a dog. **Ciência Rural**. Santa Maria, vol. 31. p. 141 – 143. 2001.

SABERI, M.; KHIERANDISH, R.; AZARI, O. Meibomian epithelioma in dog: a case report. **Comparative Clinical Pathology**. Kerman. vol. 21. p. 227-229. aug. 2012.

SAEGUSA, M.; TAKANO, Y.; HASHIMURA, M.; OKAYASU, I.; SHIGA, J. HPV type 16 in conjunctival and junctional papilloma, dysplasia, and squamous cell carcinoma. **Journal Clinical Pathology**. Kanagawa, vol. 48. p. 1106 – 1110. 1995.

SAMUELSON, D.A. Ophthalmic Anatomy. *In*: GELATT, K; GILGER, B.C.; KERN, T.J. **Veterinary Ophthalmology**. 5 ed. Ames: Wiley-Blackwell, 2013. v. 1. cap. 2. p. 39 – 170.

SCHLEGEL, T.; BREHM, H.; AMSELGRUBER, W.M. The cartilage of the third eyelid: a comparative macroscopic and histological study in domestic animals. **Annals of Anatomy**. Stuttgart, p. 165 – 169. mar. 2001.

SCHNOKE, A.T.; BROOKS, D.E.; WILKIE, D.A.; DWYER, A.E.; MATTHEWS, A.G.; GILGER, B.C.; HENDRIX, D.V.H.; PICKETT, P.; GRAUWELS, M.; MONROE, C.; PLUMMER, C.E. Extraocular lymphoma in the horse. **Veterinary Ophthalmology**. Gainesville, vol. 16. p. 35 – 42. 2013.

SIRONI, G.; RICCABONI, P.; MERTEL, L.; CAMMARATA, G.; BROOKS, D. E. p53 protein expression in conjunctival squamous cell carcinomas of domestic animals. **Veterinary Ophthalmology**. Milan, vol. 2. p. 227- 231. 1999.

SIVAGURUNATHANA, A.; GOODHEAD, A.D.; PLESSIS, E.C.D. Multiple eyelid apocrine hidrocystoma in a domestic short-haired cat. **Journal of the South African Veterinary Association**. Onderstepoort, vol. 81. p. 65 – 68. 2010.

STADES, F.C.; WOERDT, A.V.D. Diseases and Surgery of the Canine Eyelid. *In*: GELATT, K; GILGER, B.C.; KERN, T.J. **Veterinary Ophthalmology**. 5 ed. Ames: Wiley-Blackwell, 2013. v. 2. cap. 14. p. 832 – 893.

STILES, J. Feline Ophthalmology. *In*: GELATT, K; GILGER, B.C.; KERN, T.J. **Veterinary Ophthalmology**. 5 eds. Ames: Wiley-Blackwell, 2013. v. 2. cap. 27. p. 1477 – 1559.

STOECKELHUBER, M.; STOECKELHUBER, B.M.; WELSCH, U. Apocrine glands in the eyelid of primates contribute to the ocular host defense. **Cells, Tissues, Organs**. p. 187–194. 2004.

TAVASOLI, A.; JAVANBAKHT, J.; SHAFIEE, R.; MOGHADDAM, Z.K.; HASSAN, M.A. Cytological and histopathology features of meibomian adenocarcinoma in a dog terrier breed. **Journal Clinical & Experimental Pathology**. Iran, vol. 2. 2012.

TIZÓN, E.L.; GUTIÉRREZ, E.M.; DÍAZ, E.G.; RICOY, J.R. Schwannoma of the eyelid: report of two cases. **Dermatology Online Journal**. Madrid, vol. 13. p. 12. 2007.

TURNER, S. M. Párpados. *In*: **Oftalmología de Pequeños Animales**. Barcelona: Elsevier, 2010. cap. 1. p. 15 – 60.

WILCOCKJ, B.P.; YAGER, J.A.; ZINK, M.C. The morphology and behavior of feline cutaneous mastocytomas. **Veterinary Pathology**. Ontario, vol. 23. p. 320 – 324. 1986.

YANG, S.H.; LIU, C.H.; HSU, C.D.; YEH, L.S.; LIN, C.T. Use of chemical ablation with trichloroacetic acid to treat eyelid apocrine hidrocystomas in a cat. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. Taipei, vol. 230. p. 1170 – 1173. 2007.

YUKSEL, H.; GULBAHAR, M.Y.; ASLAN, L. Congenital synchronous adenomas of meibomian and moll glands of the eyelid in a calf. **Veterinary Medicine**. Czech, vol. 50. p. 379 – 383. 2005.