

**FUNDAÇÃO EDUCACIONAL DE ITUVERAVA  
FACULDADE DR. FRANCISCO MAEDA**

**Marina Trevizan Pacheco**

**TRATAMENTO DE MELANOMA AMELANÓTICO ORAL EM CÃO: RELATO DE  
CASO**

**ITUVERAVA  
2023**

**MARINA TREVIZAN PACHECO**

**O USO DE ELETROQUIMIOTERAPIA NO TRATAMENTO DE MELANOMA  
AMELANÓTICO ORAL EM CÃO: RELATO DE CASO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à  
Faculdade Dr. Francisco Maeda, Fundação  
Educativa de Ituverava, para obtenção do  
título de bacharel em Medicina Veterinária

**Orientador:** Prof. Dr. Romeu Moreira dos  
Santos

**ITUVERAVA  
2023**

**MARINA TREVIZAN PACHECO**

**O USO DE ELETROQUIMIOTERAPIA NO TRATAMENTO DE MELANOMA  
AMELANÓTICO ORAL EM CÃO: RELATO DE CASO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à  
Faculdade Dr. Francisco Maeda, Fundação  
Educacional de Ituverava, para obtenção do  
título de Médico Veterinário.

Ituverava, 15 de dezembro de 2023.

Orientador: \_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Romeu Moreira dos Santos

Examinadora: \_\_\_\_\_  
Profa.

Examinador: \_\_\_\_\_  
Profa.

## **DEDICATÓRIA**

Dedico esse trabalho a Deus, meu maior alicerce e quem abençoou minha vida e minha trajetória. Aos meus pais, que não desistiram do meu sonho e permaneceram me incentivando a realizá-lo mesmo depois da minha primeira graduação completa. Minha irmã Marcela, que sempre me acolheu, instruiu e dedicou parte da sua vida a mim. Por último, e não menos importante, aos meus professores, que foram os principais responsáveis pelo conhecimento que adquiri ao longo desses 5 anos: com certeza aprendi com cada um sobre a nobre profissão a qual escolhi para minha vida.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, à Deus, por ter me permitido chegar até aqui, lugar pelo qual batalhei e sonhei por muito tempo.

Gostaria de agradecer a minha mãe, que, mesmo perante todas as dificuldades as quais passamos, não desistiu do meu sonho e acreditou em mim como ninguém mais poderia acreditar. Levantou-me todas as vezes que me senti incapaz e me fez reconhecer meu valor.

Ao meu pai, por ter trabalhado e cultivado na terra o grão o qual permitiu realizar meu sonho, juntamente com meu avô paterno (*in memoriam*), que sempre fez questão de acompanhar de perto todo o meu processo, até onde a vida permitiu.

Agradeço também a minha irmã, que sempre foi a mulher forte por trás de mim e que me fez ser quem sou hoje: uma mulher mais firme e com muito mais confiança para encarar tudo na minha vida.

Não poderia deixar de agradecer aos meus avós maternos os quais sempre sonharam esse sonho comigo e que, hoje, meu avô materno (*in memoriam*), com certeza, se sentiria muito realizado.

Meus agradecimentos aos grandes amigos que fiz na faculdade, pessoas que, sem dúvidas, serão parte de toda a continuação dessa caminhada. Vocês foram peças fundamentais para isso.

Aos meus amigos de longos anos, os quais, desde sempre, não me deixaram desistir e que celebram comigo todas as conquistas da minha vida.

E a todos meus professores, que me ensinaram não só a teoria, mas a dar meu melhor em tudo aquilo ao qual me propuser a fazer quando oferecer meu trabalho.

## RESUMO

O melanoma é um tipo maligno de neoplasia melanocítica, no qual há acometimento de células responsáveis pela produção da proteína melanina, sendo o amelanótico aquele em que há ausência de produção de melanina e o mais agressivo. O melanoma corresponde à neoplasia oral com grande casuística em cães, possuindo alto poder metastático e, aproximadamente, um terço destes são amelanóticos. Apresenta crescimento acelerado, podendo causar lise óssea, perda de dentes e deformação facial, além da possibilidade de metástase por via linfática. O diagnóstico é feito, sobretudo, por meio do exame histopatológico e do exame citopatológico. O tratamento habitual é realizado por meio da excisão cirúrgica, radioterapia ou quimioterapia, apresentando baixa eficiência e respostas de curta duração. Dessa maneira, a utilização da eletroquimioterapia (EQT) vem sendo relatada como um tratamento promissor às neoplasias, por ser seguro e eficaz, com capacidade de causar remissão completa em alguns casos, além de baixa toxicidade, baixa taxa de recidiva, poucos efeitos colaterais e bom custo benefício. Assim, este estudo possui o objetivo de relatar o caso de um cão macho Fox Terrier, de 13 anos de idade, o qual foi submetido ao tratamento de melanoma oral amelanótico por eletroquimioterapia em uma clínica particular no município de Guará-SP.

**Palavras-chave:** Neoplasia; Tratamento tumoral; Cães.

## SUMMARY

Melanoma is a malignant type of melanocytic neoplasia, in which cells responsible for producing the melanin protein are affected, with amelanotic melanoma being the one in which there is an absence of melanin production and the most aggressive. Melanoma is the most common oral neoplasia in dogs, with a high metastatic potential, and approximately one-third of these cases are amelanotic. It exhibits rapid growth, which can lead to bone lysis, tooth loss, facial deformation, and the possibility of lymphatic metastasis. Diagnosis is primarily made through histopathological and cytopathological examinations. The standard treatment is carried out through surgical excision, radiotherapy, or chemotherapy, but it has low efficacy and short-lived responses. Thus, the use of electrochemotherapy (ECT) has been reported as a promising treatment for neoplasms, as it is safe and effective, capable of causing complete remission in some cases, with low toxicity, a low rate of recurrence, few side effects, and good cost-benefit. Therefore, this study aims to report the case of a 13-year-old male Fox Terrier dog that underwent treatment for amelanotic oral melanoma using electrochemotherapy at a private clinic in Guar-SP.

**Keywords:** Neoplasia; Tumor treatment; Dogs.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Estrutura histológica da pele.....	14
<b>Figura 2</b>	Melanoma melanótico oral em cão.....	17
<b>Figura 3</b>	Melanoma oral em cão com deformidade facial.....	18
<b>Figura 4</b>	Melanoma amelanótico oral em cão. Nota-se massa neoplásica com crescimento infiltrativo na gengiva da maxila direita.....	18
<b>Figura 5</b>	Melanoma amelanótico oral em cão.....	19
<b>Figura 6</b>	Lesão nodular em cavidade oral de um cão.....	19
<b>Figura 7</b>	Lesão estendida para região maxilar, com aumento facial assimétrico.....	20
<b>Figura 8</b>	Células neoplásicas epitelióides e fusiformes, respectivamente.....	21
<b>Figura 9</b>	Citologia aspirativa por agulha fina de nódulo da cavidade oral. Evidencia-se células com anisocitose, anisocoriose, aumento da relação núcleo citoplasma e os nucléolos.....	22
<b>Figura 10</b>	Maxilectomia para excisão do melanoma amelanótico oral.....	23
<b>Figura 11</b>	Conceitualização básica da eletroquimioterapia. (a) - Administração do fármaco quimioterápico. (b) - Aplicação do pulso elétrico e posterior formação de poros na membrana celular. (c) - Passagem do fármaco pela membrana e entrada no citoplasma. (d) - Morte celular.....	24
<b>Figura 12</b>	Lesão nodular na cavidade oral em região de mandíbula direita em um cão Fox Terrier, atendido em uma clínica particular de Guará-SP. Agosto de 2022.....	26
<b>Figura 13</b>	Aplicação do azul patente intradérmico durante a cirurgia de retirada do tumor em um cão Fox Terrier, atendido em uma clínica particular de Guará-SP. Setembro de 2022.....	27
<b>Figura 14</b>	Excisão do tumor com retirada dos dentes proximais em um cão Fox Terrier, atendido em uma clínica particular de Guará-SP. Setembro de 2022.....	28
<b>Figura 15</b>	Cão em decúbito lateral esquerdo sendo realizado a técnica de eletroquimioterapia. Atendido em uma clínica particular de Guará-SP. Setembro de 2022.....	29



<b>Figura 16</b>	Aplicação da eletroquimioterapia na região tumoral do cão Fox Terrier, atendido em uma clínica particular de Guará-SP. Setembro de 2022.....	29
<b>Figura 17</b>	Área lesada após a retirada do tumor, a aplicação da eletroquimioterapia e o fechamento da incisão em um cão Fox Terrier, atendido em uma clínica particular de Guará-SP. Setembro de 2022.....	30
<b>Figura 18</b>	Sutura da região ventro rostral cervical, local da incisão, em um cão Fox Terrier, atendido em uma clínica particular de Guará-SP. Setembro de 2022.....	30
<b>Figura 19</b>	Piora da lesão oral após 7 meses da cirurgia de retirada tumoral em um cão Fox Terrier, atendido em uma clínica particular de Guará-SP. Maio de 2023.....	32
<b>Figura 20</b>	Lesão oral anterior à realização da eutanásia, em um cão Fox Terrier, atendido em uma clínica particular de Guará-SP. Junho de 2023.....	33

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Tumores na pele mais frequentes em cães, em porcentagem.....	15
<b>Tabela 2</b>	Etiologia dos tumores cutâneos em cães e gatos em ordem decrescente de frequência.....	15
<b>Tabela 3</b>	Leucograma realizado em Agosto de 2022 em um cão Fox Terrier.....	27
<b>Tabela 4</b>	Leucograma realizado em Novembro de 2022 em um cão Fox Terrier.....	31

## LISTA DE ABREVIACOES

ADN	cido Desoxirribonucleico
ALT	Alanina Aminotransferase
DNA	cido Dextrribonucleico
EQT	Eletroquimioterapia
kg	Kilograma
mg	Miligrama
mm <sup>3</sup>	Milímetros Cúbicos
MPA	Medicao Pr-Anestésica
SAME	S-adenosil-metionina
U/L	Unidades por Litro

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>11</b>
<b>1. REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>13</b>
<b>1.1 Oncologia em cães.....</b>	<b>13</b>
<b>1.2 Neoplasias cutâneas em pequenos animais.....</b>	<b>13</b>
<b>1.2.1 Tumores Melanocíticos.....</b>	<b>16</b>
<b>1.2.2 Melanoma.....</b>	<b>16</b>
<b>1.2.3 Melanoma Amelanótico.....</b>	<b>17</b>
1.2.3.1 Incidência e etiologia.....	17
1.2.3.2 Sinais Clínicos.....	19
1.2.3.3 Aspectos histológicos.....	20
1.2.3.4 Diagnóstico.....	21
1.2.3.5 Tratamento e Prognóstico.....	22
1.2.3.5.1 <u>Eletroquimioterapia</u> .....	23
<b>2. RELATO DO CASO.....</b>	<b>26</b>
<b>3. DISCUSSÃO.....</b>	<b>34</b>
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>36</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>37</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O neoplasma melanocítico é originado a partir dos melanoblastos e melanócitos, derivados do folheto neuroectodérmico, os quais são células capacitadas na produção de melanina - proteína responsável por colorir pele e pelos -, podendo ser do tipo benigno, melanocitoma, ou maligno, melanoma (Goldschmidt, 2017). A caracterização do melanoma é dada pela observação de muita ou pouca produção de melanina, sendo este último o melanoma amelanótico, reconhecido como o tipo mais agressivo (Moreira, 2017).

Analisa-se que, em pequenos animais, a cavidade oral é bastante acometida por neoplasias, correspondendo à quarta região mais frequente. O melanoma origina-se com frequência em pele e em regiões pigmentadas, o qual possui alto poder metastático, sendo mais comum em cães mais velhos, com idade média de 9 anos, sobretudo naqueles que possuem a pele mais pigmentada, e corresponde à neoplasia oral mais comum em cães (Moreira, 2017). Deste, aproximadamente um terço dos casos equivale ao melanoma amelanótico (Lopes, 2020).

Relata-se que o melanoma se inicia com uma mancha preta, transformando-se em massa firme, com crescimento progressivo e ulceração frequente. Devido ao crescimento acelerado, infiltra-se localmente, sendo observado lise óssea, perda de dentes e deformação facial, com possibilidade de metástase por via linfática, chegando aos gânglios linfáticos e aos pulmões. O diagnóstico é realizado a partir do exame histopatológico, no qual se diferencia neoplasias malignas de benignas e define o prognóstico, e do exame citopatológico. O tratamento é habitualmente realizado por meio de excisão cirúrgica, seguido de associação com radioterapia ou quimioterapia, com análise de eficiência e respostas de curta duração (Moreira, 2017).

Nesse sentido, estudos atuais demonstram que o tratamento tradicional, baseado em excisão cirúrgica, radioterapia ou quimioterapia, apresenta baixa eficiência e prognóstico ruim ao paciente (Moreira, 2017). Dessa maneira, outras formas de tratamento vêm sendo realizadas, sendo a eletroquimioterapia (EQT) uma delas. A EQT baseia-se na aplicação via endovenosa ou intralesional de antineoplásicos associados à eletroporação (administração de impulsos elétricos regional de alta intensidade e baixa duração, aumentando a permeabilidade da membrana celular). Assim, os impulsos elétricos ocasionam a desestabilização transitória da membrana celular, com formação de poros que auxiliam a entrada de fármacos na célula, aumentando a capacidade de destruição de células neoplásicas (Silveira, 2010). Além disso, observa-se a diminuição do fluxo sanguíneo na região do tumor, levando à hipóxia e acidificação do meio intracelular congruente à posterior necrose do tecido tumoral.

A EQT vem demonstrando ser um método de tratamento seguro e eficaz, podendo ser associado a procedimentos cirúrgicos, sendo capaz de causar remissão completa da neoplasia em alguns casos, além de apresentar baixa toxicidade e taxa de recidiva, poucos efeitos colaterais relatados e bom custo benefício (Silveira, 2010).

Baseado nisto, o objetivo deste trabalho será relatar um caso de um cão diagnosticado com melanoma amelanótico em cavidade oral submetido ao tratamento cirúrgico e eletroquimioterapia.

## **1. REVISÃO DA LITERATURA**

### **1.1 Oncologia em cães**

A Oncologia trata-se de uma especialidade em Medicina Veterinária. Devido ao aumento da expectativa de vida dos animais de companhia, como os cães, o aumento da incidência de neoplasias nestes está diretamente relacionado a isso.

A neoplasia em animais é definida de forma semelhante à Medicina Humana, sendo dita como um tumor que ocorre pelo crescimento anormal do número de células, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA). As neoplasias acontecem a partir do acúmulo progressivo de mutações no genoma celular, causando, de forma irreversível, a quebra dos mecanismos homeostáticos que regulam a diferenciação, o crescimento e a morte celular. Nesse sentido, trata-se do acúmulo de alterações genéticas e epigenéticas, as quais podem ter ocorrido por um período longo de tempo, resultando em um aspecto fenotípico no organismo do animal (Horta, 2013).

As alterações genéticas e epigenéticas as quais são acumuladas durante a formação do tumor podem ser somaticamente herdadas ou adquiridas. Vírus oncogênicos, radiações ionizantes e determinadas substâncias químicas são alguns exemplos de fatores ambientais aos quais podem predispor mutações celulares (Marques, 2015).

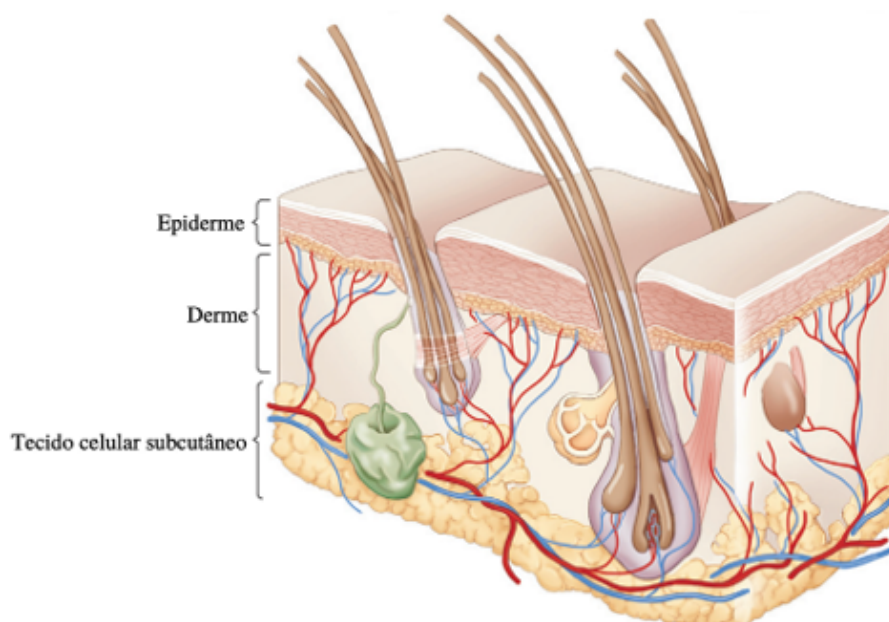
O câncer é uma patologia diretamente relacionada à senilidade e, com o aumento da expectativa de vida em animais de companhia a partir da adoção de medidas preventivas na saúde do animal, houve o aumento da incidência de tal doença. Estudos demonstram que, nos países desenvolvidos, a principal causa de morte em cães está relacionada às neoplasias (Proschowsky, 2003) e, no Brasil, apontam como a segunda causa de morte em animais de companhia e como a primeira, em animais idosos, sobretudo cães com mais de 10 anos de idade (Fighera, 2008).

### **1.2 Neoplasias cutâneas em pequenos animais**

A Oncologia e a Dermatologia são especialidades as quais mais se destacam na Medicina Veterinária, sobretudo devido ao fato de que as alterações de pele em animais de companhia chamam atenção e causam repulsa em proprietários, fazendo com que procurem atendimento veterinário mais rapidamente (Conceição, 2004). Nesse sentido, estima-se que, atualmente, cerca de 20 a 75% dos atendimentos veterinários presentes em clínicas e hospitais estão relacionados com problemas dermatológicos (Scott, 2001). Há uma ampla variedade de tumores de pele descrita em cães, o que culmina na dificuldade de conhecimento de todas as condições pelos clínicos de pequenos animais (Goldschmidt, 2002).

A pele, por ser um órgão complexo, amplo e com inúmeras funções, está exposta a inúmeros agentes carcinogênicos e, devido à variedade de estruturas teciduais e celulares, dá origem a inúmeros tipos de neoplasias (Daleck, 2008). Este órgão é composto pelos seguintes extratos: epiderme, derme e anexos (Figura 1). A epiderme é constituída por tecido estratificado escamoso e, a derme, por tecido conjuntivo denso vascular. Os anexos correspondem ao conjunto de glândulas sebáceas, glândulas sudoríparas e folículos pilosos (Scott, 2001).

**Figura 1.** Estrutura histológica da pele.



Fonte: Miller et al., 2012.

Diagnostica-se neoplasias cutâneas em cerca de 30% dos tumores presentes em cães. Quase 70% destes são de natureza benigna, correspondendo a nódulos únicos, originando-se, sobretudo, da epiderme e das estruturas anexas. A taxa de incidência dos tumores cutâneos e subcutâneos em cães é estimada em 450 em 100.000 casos (Daleck, 2008). Os tipos mais frequentemente diagnosticados são: mastocitomas, adenomas hepatóides, lipoma, adenóides sebáceos, fibrossarcoma, melanoma, histiocitoma, carcinoma de células escamosas, hemangiopericitoma e tricoblastomas. Na tabela 1, visualiza-se a porcentagem dos tumores cutâneos neoplásicos e não-neoplásicos em um estudo retrospectivo de 761 tumores cutâneos em cães (Souza, 2006).



**Tabela 1.** Tumores na pele mais frequentes em cães, em porcentagem.

Cães
• Mastocitomas - 20,9%
• Carcinoma de Células Escamosas - 7%
• Adenoma Perianal - 5,8%
• Lipoma - 5,5%
• Tricoblastoma - 4,6%
• Carcinoma Perianal - 4,2%
• Papiloma - 3,9%
• Cistos Foliculares - 3,7%
• Hemangioma - 3,3%
• Hemangiossarcoma - 3,3%
• Melanoma - 3,3%

**Fonte:** SOUZA et al., 2006.

Em um estudo retrospectivo de 761 tumores cutâneos em cães na região Central do Rio Grande do Sul, concluiu-se que o sítio anatômico mais prevalente no desenvolvimento desses tumores é a cabeça. Além disso, a maioria mostrou-se ser neoplásica. Dentre os neoplásicos, a prevalência é, respectivamente, os de origem mesenquimal, epitelial e melanocítica (Souza, 2006).

No desenvolvimento de tais neoplasias, apesar das etiologias ainda serem desconhecidas, reconhece-se a importância dos agentes externos e biológicos nesse processo (Daleck, 2008), como: viroses, radiações solares e ionizantes, influências genéticas, imunológicas e hormonais, vacinações e lesões térmicas (Tabela 2).

**Tabela 2.** Etiologia dos tumores cutâneos em cães e gatos em ordem decrescente de frequência.

Radiação ultravioleta do tipo B

Viroses

Predisposição genética

Hormonal

Imunossupressão

Lesões crônicas (pós-vacinais, térmicas. Ex: vacinossarcoma)

Carcinogênese química

Lesões cutâneas atrofias

Exposição à radiação (tratamentos radioterápicos anteriores)

---

Fonte: DALECK et al., 2008.

### **1.2.1 Tumores Melanocíticos**

Os tumores melanocíticos desenvolvem-se a partir dos melanócitos, células dendríticas derivadas dos melanoblastos neuroectodérmicos os quais foram transportados para a epiderme, derme, membranas mucosas e coróide durante o processo de embriogênese, e dos melanoblastos, células precursoras dos melanócitos (Goldschmidt, 2017). Encontram-se na camada basal da epiderme da pele. O melanócito produz a substância melanina, acondicionada nos melanossomos e transferida aos ceratinócitos. Dentro do citoplasma destes, há melanossomos acumulados, os quais auxiliam na proteção da pele contra a radiação ultravioleta (Goldschmidt, 2002).

Nos cães, observou-se determinada predileção no desenvolvimento das lesões melanocíticas por algumas raças, sugerindo possível predisposição genética. Assim, identificou-se alterações na expressão ou na função dos genes os quais podem estar envolvidos no desenvolvimento do melanoma, como mutações ou expressões indetectáveis do *p53*, *RB-1*, *CDKI*, *waf-1* e *ink-4* e as proteínas destas relacionadas ao controle do ciclo celular e da apoptose (Modiano, 1999).

Há heterogeneidade na terminologia das neoplasias melanocíticas em animais de companhia. Tumores os quais demonstram diferenciação melanocítica, com ausência ou com desconhecimento do potencial metastático, podem ser chamados de melanoma cutâneo ou melanocitoma (Smith, 2002). Já aqueles em que há comprovação ou conhecimento do poder metastático, podem ser designados como melanoma maligno ou apenas como melanoma (Smith, 2002).

### **1.2.2 Melanoma**

O melanoma é dito como uma neoplasia maligna de melanócitos (Figura 2) o qual frequentemente acomete os cães e ocorre principalmente na cavidade oral, sendo responsável por aproximadamente 7% das neoplasias malignas que acometem a espécie (Goldschmidt, 2002). Observa-se que a maior incidência desse tumor nestes animais ocorre, sobretudo, entre os 9 e 13 anos (Kashyap, 2013)). Além disso, relata-se que as raças mais predispostas são: Cocker Spaniel, Terrier Escocês, Boston Terrier, Airedale Terrier, Schnauzer, Doberman, Pincher, Vizlas, Golden Retriever, Setter Irlândes, Chowchow e Boxer (Grandi; Rondelli, 2016).

O diagnóstico dessa patologia é vista como desafiante, pois existem diversos graus de pigmentação melânica, com relatos de casos de total ausência de pigmento (Sulaimon, 2002). Congruentemente, pode exibir distintos padrões morfológicos, como lesão ulcerada, lesão em placa, mácula, nódulo ou tumor (Daleck, 2008) e o comportamento biológico não se correlaciona com a aparência histológica em 10 a 40% dos casos, sendo, assim, inadequado o uso apenas do diagnóstico morfológico (Bolton, 1990).

**Figura 2.** Melanoma melanótico oral em cão (seta amarela).



**Fonte:** Daleck et al. (2008)

### **1.2.3 Melanoma Amelanótico**

O Melanoma Amelanótico (Figuras 3, 4, 5 e 6) é um tipo de melanoma, neoplasia maligna, na qual não há síntese de melanina intracitoplasmática (Sulaimon, 2002). Devido a essa característica, podem mimetizar histologicamente outros neoplasmas, como linfomas, carcinomas pouco diferenciados, sarcomas pouco diferenciados, tumores de células

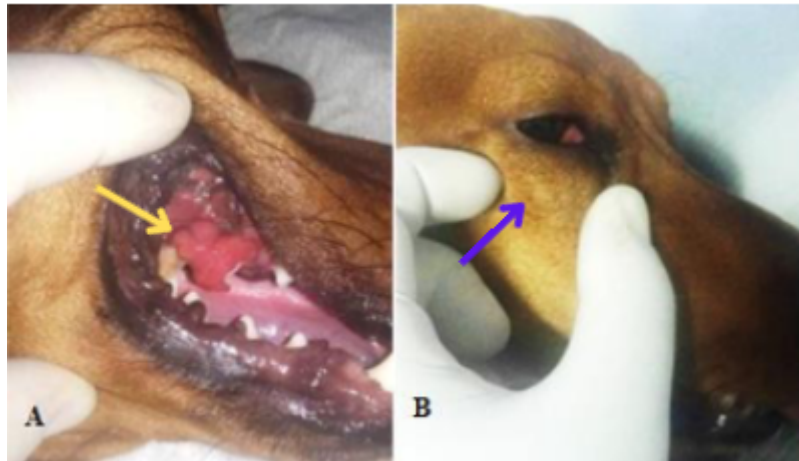
germinativas e tumores neuroendócrinos (Ohsie, 2008), levando à possibilidade de diagnósticos errôneos pelos profissionais veterinários.

#### 1.2.3.1 Incidência e etiologia

Os melanomas são mais comuns na cavidade oral de cães (Bergman, 2007), sendo mais prevalente em animais idosos, com pico de incidência entre os 9 e 13 anos de idade, como citado anteriormente. Não possuem predileção por sexo (Greene, 2013), porém há raças mais predispostas, como Scottish, Setter Irlândes, Golden Retriever e Dobermann (Daleck, 2008).

A etiologia dos tumores melanocíticos não está bem definida. Relata-se inúmeras pesquisas sobre as bases moleculares relacionadas ao desenvolvimento dos melanomas, como alterações em oncogenes, nos genes supressores de tumor e no sistema imunológico (Grandi; Rondelli, 2016).

**Figura 3.** Melanoma oral em cão (seta amarela) com deformidade facial (seta azul).



**Fonte:** Moreira et al. (2017)

**Figura 4.** Melanoma amelanótico oral em cão (seta amarela). Nota-se massa neoplásica com crescimento infiltrativo na gengiva da maxila direita.



**Fonte:** Clínica Vila Nova (2005)

**Figura 5.** Melanoma amelanótico oral em cão (seta azul).



**Fonte:** Clínica Vila Nova (2005)

**Figura 6.** Lesão nodular em cavidade oral de um cão (seta amarela).



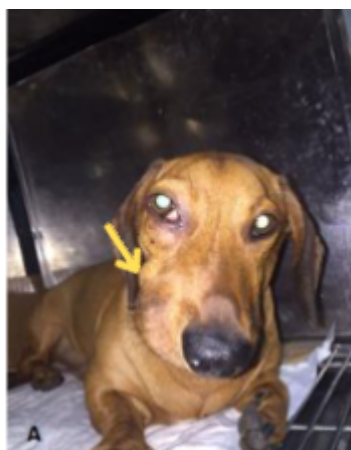
**Fonte:** Muradian (2017)

### 1.2.3.2 Sinais Clínicos

Observa-se que, inicialmente, o melanoma é relatado como uma mancha preta, a qual evolui para uma massa firme, com crescimento rápido e que frequentemente ulcera (Withrow, 2014). Há a ocorrência de infiltração local, sobretudo devido ao crescimento acelerado, evoluindo, no caso daqueles localizados na cavidade oral, para lise óssea, deformação facial (Figuras 3 e 7) e perda de dentes, com possibilidade de metástase linfática.

O melanoma amelanótico oral pode possuir como achados clínicos halitose, frouxidão ou deslocamento dos dentes, deformação facial, secreções nasais e sangramentos orais (Montanha, 2013). Além disso, as lesões nas quais há disseminação para a maxila, podem distender-se para o tecido periorbitário e para a cavidade nasal, com aumento facial assimétrico e possibilidade de exoftalmia (Withrow, 2014).

**Figura 7.** Lesão estendida para região maxilar (seta amarela), com aumento facial assimétrico.



**Fonte:** Moreira et al. (2017)

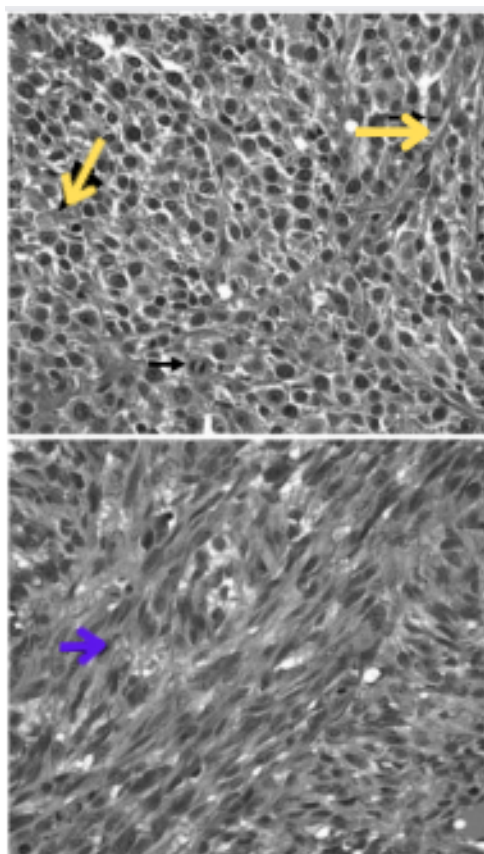
### 1.2.3.3 Aspectos histológicos

O melanoma origina-se de melanócitos e configura atividade juncional bem delimitada. As células neoplásicas são identificadas como ninhos pequenos os quais atingem a derme e a epiderme (Grandi, 2016). Estas são pleomórficas, podendo apresentar-se como epitelióides ou fusiformes, como apresentado, respectivamente, na Figura 8, e, no caso dos melanomas amelanóticos, contém pouca ou nenhuma melanina intracitoplasmática.

Os padrões neoplásicos podem ser feixes entrelaçados compostos das células fusiformes ou ninhos de células epitelióides com estroma fibrovascular e discreto (Daleck, 2008). Observa-se displasia celular intensa, com figuras mitóticas. Os melanomas da cavidade oral apresentam padrão epitelióide mais frequentemente (Ramos, 2000).

A melanina intracitoplasmática, apesar de ser um marcador distintivo dos melanomas, não é sintetizada em subtipos amelanóticos ou apresenta-se em raras células neoplásicas, podendo ser confundida com outros tipos de pigmentos (Sulaimon, 2002).

**Figura 8.** Células neoplásicas epitelióides (setas amarelas) e fusiformes (seta azul).



**Fonte:** Adaptado de Rolim et al. (2012)

#### 1.2.3.4 Diagnóstico

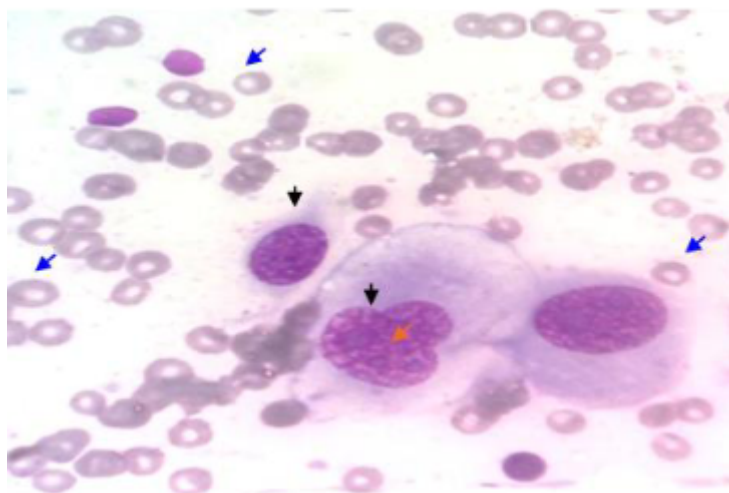
Nos casos de melanoma amelanótico, o diagnóstico preciso é realizado por meio da associação da histopatologia com a imunohistoquímica. A necessidade da imunohistoquímica relaciona-se ao estabelecimento adequado do prognóstico e da terapêutica da doença (Ohsie, 2008). Dessa maneira, relata-se a utilização de determinados marcadores, como a proteína S-100, melan-A e vimentina, a fim de determinar a diferenciação dos melanomas de outros tumores (Ramos, 2002).

A citologia aspirativa por agulha fina (Figura 9) é tida como um método rápido e fácil de diagnosticar o melanoma, contudo, é menos eficaz para diagnosticar alguns tipos específicos dessa neoplasia. Nos exames histológicos, determina-se a pouca quantidade de pigmento no amelanótico, o qual se relaciona à deficiência da enzima tirosina ou à perda



funcional da capacidade de armazenamento e de produção de melanina, decorrente da diferenciação celular precoce (Barcaui, 2009).

**Figura 9.** Citologia aspirativa por agulha fina de nódulo da cavidade oral. Evidencia-se células com anisocitose (seta azul), anisocoriose (seta preta), aumento da relação núcleo citoplasma e os nucléolos (seta laranja).



**Fonte:** Moreira et al. (2017)

#### 1.2.3.5 Tratamento e Prognóstico

Relata-se diversas modalidades terapêuticas para o melanoma amelanótico, podendo ser realizadas de modo isolado ou associadas entre si. Há a excisão cirúrgica do tumor, a quimioterapia sistêmica e/ou intralesional, imunoterapia, criocirurgia e radioterapia (Mayer, 2007). A terapia cirúrgica é a mais utilizada e a com mais resultados positivos (Gioso, 2003). Porém, a fim de aumentar a sobrevida do animal, muitas vezes opta-se por tratamentos isolados inicialmente, como quimioterapia, corticoterapia e criocirurgia, antes da realização da excisão cirúrgica.

A bleomicina e a cisplatina são alguns dos fármacos utilizados na quimioterapia. A bleomicina é um fármaco pertencente à classe dos antibióticos antineoplásicos, a qual possui uma natureza lipofóbica e hidrofílica que auxilia na penetração da membrana celular por meio dos receptores de proteínas transmembranares. A remissão do tumor ocorre, principalmente, a partir da indução da clivagem de ácido desoxirribonucleico (ADN) por essa medicação, acarretando a morte celular (Spugnini et al., 2016). Já a cisplatina, é um fármaco pertencente à classe dos agentes alquilantes, a qual é ativada a partir da substituição de um dos cloretos presentes na composição por uma molécula de água, permitindo ligação com as bases do



ADN. Assim, a indução da morte celular ocorre pela ligação cruzada do ADN (Impellizeri et al., 2016).

No caso do melanoma amelanótico oral, a mandibulectomia, parcial ou total, e a maxilectomia (Figura 10) devem ser realizadas com margem de segurança, congruente à ressecção dos linfonodos regionais, com o intuito de impedir o poder metastático tumoral por meio do bloqueio da proliferação neoplásica (Withrow, 2014).

**Figura 10.** Maxilectomia direita para excisão do melanoma amelanótico oral em canino (seta amarela).



**Fonte:** Moreira et al. (2017)

O prognóstico do melanoma amelanótico é desfavorável, com alta taxa de mortalidade (Gross, 2009), sendo ressaltado a importância do diagnóstico precoce. Nessa enfermidade, vê-se uma sobrevida mais curta e uma proliferação celular mais elevada em relação aos melanomas melanócitos (Teixeira, 2014), observando elevado risco recorrente de metástase para linfonodos regionais e, posteriormente, aos pulmões (Withrow, 2014).

A instituição da eutanásia é indicada nos casos em que os tumores atingiram outras estruturas corporais do animal, com apresentação de metástase, síndrome paraneoplásica e comprometimento da qualidade de vida (Silva, 2013).

#### 1.2.3.5.1 Eletroquimioterapia

A Eletroquimioterapia (EQT) é um tipo de tratamento que consiste na aplicação local de intensos pulsos elétricos de curta duração, a fim de causar a permeabilização transitória das

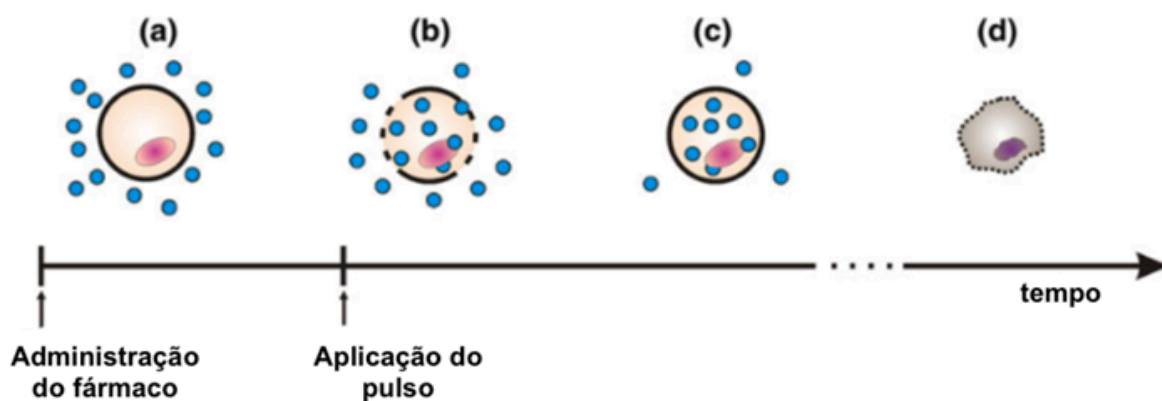
células, que, em associação com quimioterápicos, permite a entrada de drogas pouco permeáveis no meio intracelular, como a bleomicina e a cisplatina (Daleck, 2008). Congruente ao aumento da permeabilidade da membrana, as células endoteliais tumorais entram em apoptose e, assim, ocorre a supressão do fluxo sanguíneo tumoral, acarretando danos vasculares, além do efeito da vasoconstrição e da hipóxia tumoral local (Anjos, 2020). Dessa maneira, há a potencialização da eficácia das drogas no tratamento do câncer por meio do aumento da citotoxicidade quimioterápico (Figura 11).

A EQT vem sendo estudada, sobretudo, nos últimos 15 anos, como modalidade de tratamento adicional de neoplasias como carcinomas, sarcomas, melanomas e mastocitomas. Analisa-se o uso, também, em transcirúrgicos em locais com limitação anatômica e ausência de margem de segurança adequada (Anjos, 2020).

Essa modalidade terapêutica pode ser utilizada em todos os tipos de neoplasias de pele ou do tecido subcutâneo, independente da origem histológica, não sendo ainda bem estabelecida para tumores viscerais. Tal técnica consiste na ablação tumoral não térmica, segura e efetiva, possibilitando a produção de hemostasia e controle da dor local (Daleck, 2008).

Geralmente, limita-se o emprego da EQT para tumores com constituição de tecidos fibrosos, devido à dificuldade de penetração dos eletrodos com agulhas, causando prejuízo na passagem do impulso elétrico. Além disso, costuma não ser recomendada em casos de metástases não cutâneas sintomáticas ou rapidamente progressivas, pois há implicações éticas e expectativa de sucesso terapêutico reduzida (Dias, 2021).

**Figura 11:** Conceitualização básica da eletroquimioterapia. (a) - Administração do fármaco quimioterápico. (b) - Aplicação do pulso elétrico e posterior formação de poros na membrana celular. (c) - Passagem do fármaco pela membrana e entrada no citoplasma. (d) - Morte celular.



Fonte: Marelo, 2018.

Por conseguinte, observa-se que há estimulação imunitária celular e humoral, acarretando a minimização de ocorrência de recidivas e/ou metástases, cujo mecanismo ainda não foi bem elucidado em estudos sobre a terapêutica (Dias, 2021). Na Medicina Veterinária, a EQT vem sendo demonstrada como um tratamento seguro, eficaz e com curto tempo de duração, podendo ser utilizada como opção terapêutica adjuvante, neoadjuvante ou até paliativo.

## 2. RELATO DO CASO

Em uma clínica veterinária particular do município de Guará, São Paulo, foi atendido um cão, do sexo masculino e raça Fox Terrier, com 13 anos de idade, pesando 13 kg. A história patológica do animal era de portador de cardiomegalia, sendo tratado com Pimobendan (Benzimidazolpiridazinona) 4mg de 12 em 12 horas e Enalapril (Maleato hidrógeno) 5mg de 12 em 12 horas, e episódios de epilepsia, com controle por meio de Fenobarbital (Ácido fenilbarbitúrico) 100mg de 12 em 12 horas. Além dessas medicações de uso contínuo, havia a utilização de SAME (S-adenosil-metionina) de 284mg, um suplemento para auxiliar no metabolismo correto do fígado.

Em agosto de 2022, o cão e o tutor compareceram à clínica e houve a descoberta de uma massa, com medidas de 3,5cm x 2,8cm x 1,5cm, com evolução rápida em torno de 15 dias (Figura 12). Encaminhou-se o animal para a realização de exames laboratoriais, resultando em hemograma com hemácias normocíticas e normocrômicas, leucograma com discreta neutrofilia e presença de linfócitos atípicos (Tabela 3) e bioquímicos com fosfatase alcalina aumentada (199U/L).

**Figura 12.** Lesão nodular na cavidade oral em região de mandíbula direita (seta amarela) em um cão Fox Terrier, atendido em uma clínica particular de Guará-SP. Agosto de 2022.



**Fonte:** Arquivo Pessoal (2022)

**Tabela 3.** Leucograma realizado em Agosto de 2022 em um cão Fox Terrier.

LEUCOGRAMA	Valores Obtidos	Valor Absoluto	Referência (mm <sup>3</sup> )
Leucócitos	8.600	-	6.000 a 18.000
Neutrófilos Total	89	7654	63 a 80
Metamielócitos	0	0	00 a 00
Bastonetes	1	86	00 a 03
Segmentados	88	7568	60 a 77
Basófilos	0	0	00 a 01
Eosinófilos	3	258	02 a 10
Linfócitos Total	-	0	13 a 30
Típicos	8	688	13 a 30
Atípicos	8	688	00 a 01
Monócitos	0	0	03 a 10

Fonte: Elaborado pela autora (2022)

No final do mês de setembro, realizou-se a cirurgia de retirada do tumor. Houve a aplicação da medicação pré anestésica (MPA) e a preparação do animal para o procedimento cirúrgico. O cirurgião responsável pelo caso aplicou um marcador linfático, azul patente intradérmico, para a localização de linfonodos sentinela (Figura 13).

**Figura 13.** Aplicação do azul patente intradérmico (seta amarela) durante a cirurgia de retirada do tumor em um cão Fox Terrier, atendido em uma clínica particular de Guará-SP. Setembro de 2022.



Fonte: Arquivo Pessoal (2022)

Realizou-se a retirada dos linfonodos parotídeos, submandibulares e retrofaríngeos por meio da incisão ventro rostral cervical (Figura 16), região que exige cuidado devido à proximidade com os nervos vago e laríngeo recorrente. Houve o bloqueio do nervo mandibular para a retirada do tumor, respeitando os limites estabelecidos pelo tutor, retirando apenas os dentes próximos à lesão (Figura 14) e evitando a retirada de demais conteúdos ósseos.

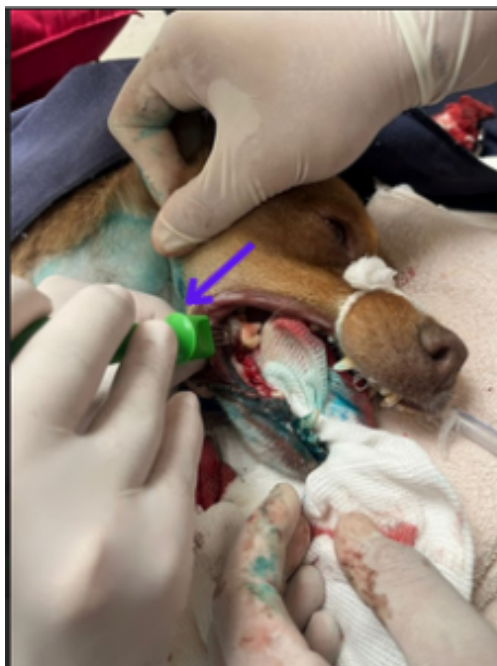
**Figura 14.** Excisão do tumor com retirada dos dentes proximais (seta amarela) em um cão Fox Terrier, atendido em uma clínica particular de Guará-SP. Setembro de 2022



**Fonte:** Arquivo Pessoal (2022)

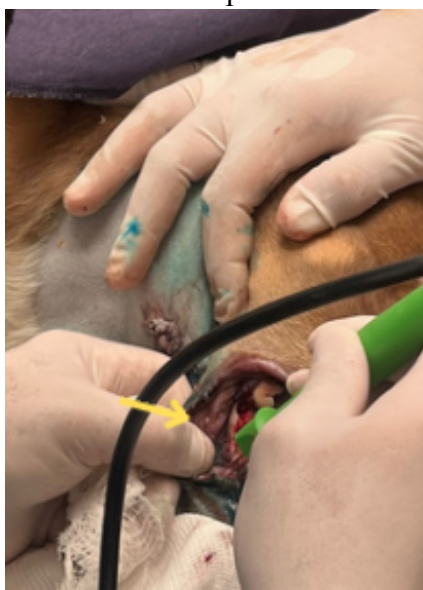
Posteriormente, aplicou-se Bleomicina, medicação antibacteriana e antineoplásica, e, após, 8 minutos, realizou-se a eletroquimioterapia (Figuras 15 e 16).

**Figura 15.** Cão Fox Terrier em decúbito lateral esquerdo, sendo realizado a técnica de eletroquimioterapia (seta azul). Atendido em uma clínica particular de Guará-SP. Setembro de 2022



Fonte: Arquivo Pessoal (2022)

**Figura 16.** Aplicação da eletroquimioterapia na região tumoral (seta amarela) do cão Fox Terrier, atendido em uma clínica particular de Guará-SP. Setembro de 2022



Fonte: Arquivo pessoal (2022)



**Figura 17.** Área lesada após a retirada do tumor, a aplicação da eletroquimioterapia e o fechamento da incisão (seta azul) em um cão Fox Terrier, atendido em uma clínica particular de Guará-SP. Setembro de 2022



**Fonte:** Arquivo Pessoal (2022)

**Figura 18.** Sutura da região ventro rostral cervical (seta azul), local da incisão para retirada dos linfonodos sentinela, em um cão Fox Terrier, atendido em uma clínica particular de Guará-SP. Setembro de 2022



**Fonte:** Arquivo Pessoal (2022)

As medicações prescritas para o pós operatório foram: Espiramicina combinado com Metronidazol (10mg) uma vez ao dia por sete dias e Ácido Enólico (0,5mg), uma vez ao dia por dez dias.

Após 46 dias do procedimento cirúrgico, o tutor comparece à clínica acompanhado do animal, referindo boa alimentação, urina e fezes normais e ausência de dificuldades para a



realização de tais atividades. Analisa-se caquexia no cão, o qual ocorre de forma responsiva à retirada do tumor. Refere determinadas dificuldades no cuidado devido ao edema no local da cirurgia.

Houve realização de exames laboratoriais, determinando hemácias normocíticas e hiperocrômicas no hemograma, discreta eosinofilia e ausência de linfócitos atípicos no leucograma (Tabela 4), trombocitose ( $531.000/\text{mm}^3$ ), aumento discreto de proteína total plasmática (8,2g/dL) e aumento de ALT (131U/L) e de fosfatase alcalina (215U/L) no bioquímico.

**Tabela 4.** Leucograma realizado em Novembro de 2022 em um cão Fox Terrier.

LEUCOGRAMA	Valores Obtidos	Valor Absoluto	Referência (mm <sup>3</sup> )
Leucócitos	6.400	-	6.000 a 18.000
Neutrófilos Total	76	7654	63 a 80
Metamielócitos	0	0	00 a 00
Bastonetes	2	86	00 a 03
Segmentados	74	7568	60 a 77
Basófilos	0	0	00 a 01
Eosinófilos	12	258	02 a 10
Linfócitos Total	12	0	13 a 30
Típicos	12	688	13 a 30
Atípicos	0	688	00 a 01
Monócitos	0	0	03 a 10

**Fonte:** Elaborado pela autora (2022)

Prescreveu-se suplemento de ácidos graxos essenciais para potencialização da proteção contra células tumorais.

Em janeiro de 2023, ao retornar à clínica veterinária, analisou-se aumento da massa tumoral, indicando recidiva do tumor. O tratamento com quimioterapia não havia sido realizado após a cirurgia oncológica por negativa de autorização do tutor do animal. O laudo da histopatologia da lesão ficou pronta após 15 dias da verificação da recidiva, indicando ser um melanoma oral com linfonodos livres de malignidade.

Ao final do mês de janeiro, completando 2 meses de pós-cirúrgico, houve retorno do cão ao oncologista. Indicou-se a realização de Raio-X torácico para análise de metástase, porém o exame não foi feito por ausência de permissão do tutor. Caso houvesse a identificação de câncer metastático, iniciaria o tratamento com quimioterápico injetável. Contudo, como houve a negativa, optou-se pela prescrição de anti inflamatório (carprofeno) e antibiótico (amoxicilina triidratada) para diminuição da inflamação oral, além de analgésico (dipirona monoidratada) para amenização da dor e do incômodo do animal.

Em maio de 2023, o tutor relatou dificuldades do cão para alimentar-se, confluindo para a prescrição de suplemento alimentar, indicado para animais que necessitam de maior aporte de proteínas. Após 12 dias, observou-se piora significativa do animal (Figura 19), o qual apresentava hemorragia oral decorrente do atrito dos dentes com o melanoma, sendo prescrito ácido tranexâmico 250mg para controle do sangramento.

No início do mês de junho, o cão retorna com piora progressiva (Figura 20), apresentando significativa perda de peso, crescimento tumoral na região oral e miíase.

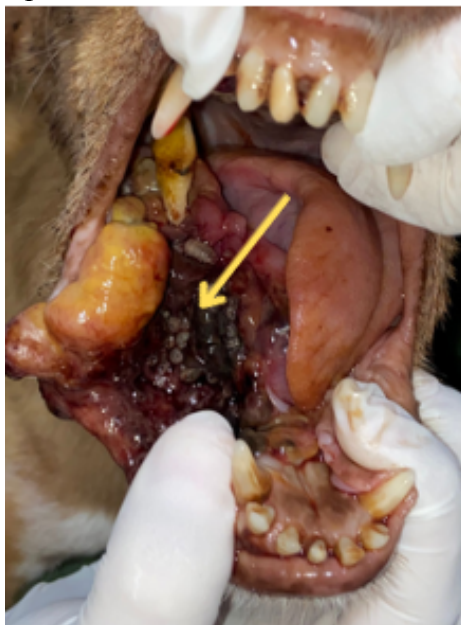
**Figura 19.** Piora da lesão oral (seta amarela) após 7 meses da cirurgia de retirada tumoral em um cão Fox Terrier, atendido em uma clínica particular de Guará-SP. Maio de 2023



**Fonte:** Arquivo Pessoal (2023)

Em conjunto com o veterinário, o tutor opta pela realização da eutanásia. Aplicou-se Midazolam, 3mg/kg, para sedação do animal e, após 10 minutos, anestésico geral, Propofol, intravenoso em bolus, até verificação da perda dos reflexos, e posterior cloreto de potássio intravenoso.

**Figura 20.** Lesão oral anterior à realização da eutanásia em um cão Fox Terrier, atendido em uma clínica particular de Guará-SP. Junho de 2023.



**Fonte:** Arquivo Pessoal (2023)

### 3. DISCUSSÃO

Trata-se de um relato de caso de um cão da raça Fox Terrier, 13 anos de idade e do sexo masculino, o qual se apresentou a uma clínica particular com lesão oral do tipo melanoma amelanótico. Condiz-se com a literatura, que relata a elevada incidência de neoplasia em animais idosos, sobretudo aqueles com mais de 10 anos de idade, sendo a primeira causa de morte no Brasil nessa faixa etária (Figuera, 2008). Além disso, o melanoma é um dos tipos de tumores cutâneos mais frequentemente diagnosticado (Daleck, 2008), o qual ocorre principalmente na cavidade oral (Goldschmidt, 2002), com maior incidência entre os 9 e 13 anos de idade (Kashyap, 2013).

O melanoma pode apresentar-se, como relatado no caso, como uma massa firme e, frequentemente, ulcerada (Withrow, 2014). A preocupação de excisão das glândulas linfáticas durante o procedimento cirúrgico está relacionada com a possibilidade de infiltração local devido ao crescimento acelerado apresentado por esse tipo de neoplasia, podendo evoluir para metástase linfática, além de perda de dentes e deformação facial.

O diagnóstico preciso recomendado pela literatura é a associação da histopatologia com a imunohistoquímica, sendo esta relacionada ao estabelecimento adequado do prognóstico e da terapêutica da doença (Ohsie, 2008). Porém, para o diagnóstico do cão, utilizou-se apenas a clínica e a histopatologia, congruente aos exames de sangue laboratoriais para inferir o acometimento sistêmico da patologia. A não realização da imunohistoquímica pode estar relacionada ao alto custo e à dificuldade de acesso ao exame, por se tratar de um método específico para retratar o curso da doença.

Há diversos métodos utilizados para o tratamento da neoplasia, sendo a excisão cirúrgica a mais utilizada e com mais resultados positivos (Gioso, 2003). Muitas vezes, objetivando o aumento da sobrevida do animal, opta-se por tratamentos isolados inicialmente, como a quimioterapia, para depois prosseguir com o procedimento cirúrgico. Contrariamente, o caso relatado iniciou-se com a excisão cirúrgica do tumor, devido à extensão e ao crescimento acelerado da lesão, congruente à eletroquimioterapia, para, posteriormente, indicar o uso da quimioterapia. O tratamento quimioterápico foi negado pelo tutor do animal, decorrente, provavelmente, do valor investido em cada sessão e a fim de minimizar o sofrimento do cão.

Seguindo a recomendação presente na literatura (Withrow, 2014), houve a realização da mandibulectomia parcial juntamente com a ressecção dos linfonodos regionais. Objetiva-se, por meio dessa técnica, impedir o poder metastático tumoral por meio do bloqueio da proliferação neoplásica.

Após a aplicação da Bleomicina, medicação utilizada, sobretudo, para tratamento de neoplasias de pele e do trato geniturinário, a qual age por meio da despolimerização do DNA, houve a aplicação local de Eletroquimioterapia. Este tratamento local consiste em aplicação de pulsos elétricos de curta duração (Daleck, 2008). Dessa maneira, buscava a potencialização quimioterápica após a excisão cirúrgica a partir do aumento da citotoxicidade da droga.

Contudo, o prognóstico do cão foi desfavorável. Relata-se que o melanoma amelanótico possui alta taxa de mortalidade (Gross, 2009), sobretudo quando não há diagnóstico precoce. O cão compareceu à clínica com nodulação oral proeminente e extensa, indicando o rápido desenvolvimento do tumor e a descoberta tardia da lesão. Em relação aos melanomas melanocíticos, analisa-se sobrevida mais curta e proliferação mais elevada (Teixeira, 2014), com alto risco de metástase.

A visualização e o diagnóstico de metástase no animal não foi possível devido à negativa de realização de exames de imagem. Comumente, a eutanásia é indicada nos casos em que o tumor atingiu outras estruturas corporais (Silva, 2013). Porém, como havia comprometimento da qualidade de vida do cão, com hemorragia oral e dificuldades para se alimentar, e a incerteza de evolução metastática, o tutor, em conjunto com o médico veterinário, optou pela eutanásia.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O melanoma é um tipo maligno de neoplasia melanocítica, sendo o amelanótico aquele com ausência de produção de melanina e o mais agressivo. Apresenta crescimento acelerado e alto poder metastático, sendo a neoplasia oral a mais comum em cães.

## REFERÊNCIAS

- ANJOS, D. S.; NARDI, A. B. Um novo aliado contra o câncer: Eletroquimioterapia. *Bol Apamvet.* 11(1): 14-17, 2020.
- BARCAUI, C. B.; MEDSQUITA, L. R.; FARIA, L. G.; VIEIRA, G. C.; COUTINHO, P. S. Diagnóstico do melanoma amelanótico. *Boletim Informativo do Grupo Brasileiro.* 2009.
- BERGMAN, P. J. Canine oral melanoma. *Clinical Techniques in Small Animal Practice,* 2007.
- BOLON, B.; CALDERWOOD, M. M. B.; HALL, B.J. Characteristics of canine melanomas and comparison of histology and DNA ploidy to their biologic behavior. *Vet. Pathol.* 1990.
- CONCEIÇÃO, L.G. et al. Biópsia e histopatologia da pele: um valioso recurso diagnóstico na dermatologia - revisão - parte 1. *Clínica Veterinária,* ano 9, p.36-44, 2004.
- DIAS, I. N. R. L. et al. Eletroquimioterapia: revisão de literatura. *Revista Sinapse Múltipla,* v.10 n.1, p. 86-88, 2021.
- FIGHERA, R.A.; SOUZA, T.M., SILVA, M.C. et. al. Causas de morte e razões para eutanásia de cães de Mesorregião do Centro Ocidental Rio-Grandense. *Pesq. Vet. Bras.* v. 28. 2008.
- GIOSO, M. A. Odontologia para o clínico de pequenos animais. Leditora, São Paulo. 2003.
- GOLDSCHMIDT, M.H.; GOLDSCHMIDT, K.H. Epithelial and melanocytic tumors of the skin. In: MEUTEN, D.J. *Tumors in domestic animals.* 5.ed. Ames: Iowa State, 2017.
- GOLDSCHMIDT, M.H.; HENDRICK, M.J. Tumors of the skin and soft tissues. In: MEUTEN, D.J. *Tumors in domestic animals.* 4.ed. Ames: Iowa State, 2002.
- GRANDI, F.; RONDELLI, M. C. H. Neoplasias Cutâneas. In: DALECK, C. R.; NARDI, A. B. de. *Oncologia em Cães e Gatos.* 2 ed. São Paulo: Roca, 339-36, 2016.
- GREENE, V. R.; WILSON, H.; PFENTE, C.; ROETHELE, J.; CARWILE, J.; QIN, Y.; GRIMM, E.; ELLERHOST, J.A. Expression of leptin and iNOS in oral melanomas in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine,* 2013.
- GROSS T. L.; IHRKE, P. J.; WALDER, J. E.; AFFOLTER, K. V. Doenças de pele do cão e do gato: diagnóstico clínico e histopatológico. Roca, São Paulo. 2009.
- HORTA, R.S; JUNIOR, A.P.M; et. al. Oncologia em pequenos animais. *Cadernos Técnicos de Veterinária e Zootecnia. Conselho Regional de Medicina Veterinária do Estado de Minas Gerais.* n. 70. 2013.
- IMPELLIZERI, J., AURISICCHIO, L., FORDE, P., SODEN, D. M. Electroporation in veterinary oncology. *Veterinary Journal,* 217, 18–25. 2016.
- KASHYAP, D. K. Cutaneous and subcutaneous tissue neoplasms in canines: Occurrence and histopathological studies. *African Journal of Agricultural Research.* v. 8, n. 49, p. 6569-6574, 2013.
- LOPES, C.E.B; et al. Melanoma oral amelanótico metastático com acometimento neurológico e gonadal em um cão fêmea: relato de caso. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* v. 72, n. 6. 2020.



MARQUES, C.L.T.Q; et. al. Oncologia: uma abordagem multidisciplinar. Editora Carpe Diem, 2016.

MAYER, M. N.; ANTHONY, J. M. Radiation therapy for oral tumors: canine acanthomatous ameloblastoma. *The Canadian Veterinary Journal*. 2007.

MILLER, W. H., GRIFFIN, C. E., CAMPBELL, K. L. Muller and Kirk's Small Animal Dermatology. Saunders. 7 ed. 2012.

MODIANO, J. F; RITT, M. G.; WOJCIESZYN, J. The molecular basis of canine melanoma: pathogenesis and trends in diagnosis and therapy. *Journal of Veterinary Intern Medicine*, v. 13, p. 163-174, 1999

MONTANHA, F. P.; AZEVEDO, M. G. P. Melanoma oral em cadela – relato de caso. *Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária*. 2013.

MOREIRA, M.I. et al. Melanoma amelanótico oral em cão jovem: Relato de caso. *Pubvet*. v.11, n.12, 2017.

MARELO, B. R. S. A eletroquimioterapia no tratamento de neoplasias em gatos. Mestrado integrado em medicina veterinária. Escola Universitária Vasco da Gama. 2018.

OHSIE, S.J.; SARANTOPOULOS, G.P.; COCHRAN, A.J.; BINDER, S.W. Immuno-histochemical characteristics of melanoma. *J. Cutan. Pathol*. 2008.

PROSCHOWSKY, H.F; RUGBJERG, H.; ERSOLL, A.K. Mortality of purebred and mixed-breed dogs in Denmark. *Prev. Vet. Med.*, v. 58. 2003.

RAMOS, V. J.A.; BEISSENHERZ, M.E.; MILLER, M.A.; JOHNSON, G.C.; PACE, L.W.; FARD, A.; KOTTLER, S.J. Retrospective study of 338 canine oral melanomas with clinical, histologic, and immunohistochemical review of 129 Cases. *Vet. Pathol*. 2000.

SCOTT, D.W. et al. Muller & Kirk - Dermatologia dos pequenos animais. 6.ed. Philadelphia: Saunders, 2001

SILVA, M. S. B.; MENEZES, L. B.; SALES, T. P.; LIMA, F. G.; PAULO, N. M. Tratamento de melanoma oral em um cão com criocirurgia. *Acta Scientiae Veterinariae*. 2006.

SILVEIRA, Lucia; et al. Utilização de eletroquimioterapia em neoplasias de origem epitelial ou mesenquimal localizadas em pele ou mucosas de cães. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, v. 47, n. 1. 2010.

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

SPUGNINI, E. P., AZZARITO, T., FAIS, S., FANCIULLI, M., BALDI, A.. Electrochemotherapy as First Line Cancer Treatment: Experiences from Veterinary Medicine in Developing Novel Protocols. *Current Cancer Drug Targets*, 16(1), 43–52. 2016.

SULAIMON, S.S.; KITCHELL, B.E.; EHRHART, E.J. Immunohistochemical detection of melanoma-specific antigens in spontaneous canine melanoma. *J. Comp. Pathol.* 2002

TEIXEIRA, T. F.; GENTILE, L. B.; SILVA, T. C.; MENNECIER, G.; CHAIBLE, L. M.; COGLIATI, B.; ROMAN, M. A. L.; GIOSO, M. A.; DAGLI, M. L. Z. Cell proliferation and expression of connexins differ in melanotic and amelanotic canine oral melanomas. *Veterinary Research Communications.* 2014.

WITHROW, S. J.; PAGE, R.; VAIL, D. M. *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology.* Elsevier Health Sciences, St. Louis. 2014

