

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA**

ANA CAROLINA DELLALIBERA DE OLIVEIRA

MELANOMA ORAL EM ROTTWEILER – RELATO DE CASO

UBERLÂNDIA

2022

ANA CAROLINA DELLALIBERA DE OLIVEIRA

MELANOMA ORAL EM ROTTWEILER – RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão de Curso II
apresentado à Faculdade de Medicina
Veterinária como requisito parcial para
obtenção do grau de Médica Veterinária.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Alessandra
Aparecida Medeiros-Ronchi

UBERLÂNDIA

2022

RESUMO

O melanoma é o principal tipo de tumor oral em cães. Em geral, as neoplasias melanocíticas da cavidade oral são mais agressivas e têm média de sobrevida mais curta do que as neoplasias melanocíticas cutâneas. Em cães, neoplasias são causa da morte ou razão para eutanásia e o conhecimento da frequência, assim como das características epidemiológicas são importantes para o tratamento e profilaxia dos tumores. Assim, este trabalho teve como objetivo relatar o caso de melanoma oral em um cão da raça Rottweiler. O cão apresentou massa de aproximadamente 8,0 cm no palato mole com superfície irregular, firme, ulcerado e enegrecido e lesão semelhante em dígito. O diagnóstico de melanoma foi atribuído por meio de exame citológico e o paciente foi submetido à eletroquimioterapia utilizando as drogas bleomicina e cisplatina. O seguimento do caso foi realizado por nove meses e, neste ínterim, o cão recebeu três sessões de eletroquimioterapia, apresentando metástase em linfonodo e pulmonar, apesar da manutenção da capacidade de alimentação e da qualidade de vida. A eletroquimioterapia é uma importante modalidade de tratamento do câncer, devendo ser considerada como opção para o tratamento de melanoma oral canino naqueles casos que o tratamento cirúrgico não pode ser instituído.

Palavras-chave: neoplasia melanocítica, sobrevida, tratamento, canino, palato.

ABSTRACT

Melanoma is the main type of oral tumor in dogs. In general, melanocytic neoplasms of the oral cavity are more aggressive and have a shorter average survival than cutaneous melanocytic neoplasms. In dogs, neoplasms are a cause of death or reason for euthanasia and knowledge of the frequency, as well as the epidemiological characteristics, are important for the treatment and prophylaxis of tumors. Thus, this study aimed to report the case of oral melanoma in a Rottweiler dog. The dog presented a mass of approximately 8.0 cm on the soft palate with an irregular, firm, ulcerated and blackened surface and a similar lesion on the digit. The diagnosis of melanoma was attributed through cytological examination and the patient was submitted to electrochemotherapy using the drugs bleomycin and cisplatin. The follow-up of the case was carried out for nine months and, in the meantime, the dog received three sessions of electrochemotherapy, presenting lymph node and lung metastasis, despite the maintenance of feeding capacity and quality of life. Electrochemotherapy is an important cancer treatment modality and should be considered as an option for the treatment of canine oral melanoma in those cases where surgical treatment cannot be instituted.

Keywords: melanocytic neoplasia, survival, treatment, canine, palate.

SUMÁRIO

	Pág.
Introdução	5
2.Revisão de literatura	6
2.1 Neoplasias Orais	6
2.2 Melanoma	7
Epidemiologia	7
Aspectos macroscópicos	8
Aspectos microscópicos	8
Estadiamento	10
2.1.1 Diagnóstico	12
Tratamento	13
3. Relato de caso	14
4. Discussão	19
5. Conclusão	23
6. Referência	23

1 INTRODUÇÃO

Segundo a Associação Brasileira da Indústria de Produtos para Animais de Estimação (ABINPET, 2022) o Brasil ocupa o 3º lugar no ranking de países com o maior número de animais de estimação, com um total estimado de 144,3 milhões. Os animais domésticos vêm conquistando uma posição social de membro familiar, evidenciando um maior vínculo emocional entre os seres humanos e seus animais.

Os animais de companhia têm experimentado aumento na expectativa de vida nos últimos anos (TEDARDI et al., 2016), e com o aumento do número de animais idosos a prevalência de neoplasias também tem aumentado (VAIL et al., 2020). Tumores estão entre as principais causas de morte em cães e gatos (MEUTEN, 2002; DALECK; DE NARDI, 2016, FIGHERA et al., 2008), sendo relatado que 23% dos óbitos de cães nos Estados Unidos da América ocorrem em decorrência de neoplasias (DALECK; DE NARDI, 2016) e no Brasil é a segunda maior causa de mortes (HORTA; LAVALLE, 2013).

As neoplasias mais comuns nos cães são as cutâneas, mamárias, reprodutivas, digestivas e linfohematopoiéticas (ANDRADE et al., 2012; PRIEBE et al., 2011; SPRENGER, 2015). Cerca de 6% de todos os tumores em cães são orais (DALECK; DE NARDI, 2016) e as neoplasias melanocíticas são as neoplasias malignas mais comuns na cavidade oral de cães (BERGMAN, 2007; SMITH et al., 2002).

O melanoma origina-se a partir de melanoblastos e melanócitos, células capazes de produzir melanina, os quais tem origem no neurectoderma (DALLABRIDA, 2018). Esta neoplasia pode apresentar comportamento benigno ou maligno, sendo a forma benigna conhecida por melanocitoma e a forma maligna por melanoma (JONES, HUNT, KING, 2000).

Em geral, as neoplasias melanocíticas da cavidade oral são mais agressivas e têm média de sobrevida mais curta do que as neoplasias melanocíticas cutâneas (JONES, HUNT, KING, 2000; SMEDLEY et al., 2011). Na cavidade oral são malignos em 90% dos casos e mal responsivos ao tratamento antineoplásico (BERGMAN, 2007), promovendo intensa osteólise local (TEIXEIRA, 2011), além de apresentar metástase em linfonodos regionais e pulmões em 80% dos casos (DALECK; DE NARDI, 2016).

Vários estudos têm sido realizados no sentido de determinar a incidência dos tumores em animais em vários países, especialmente para cães de raça pura, apesar do possível viés que pode ocorrer em pesquisas regionais por fatores como a popularidade da raça, pequeno tamanho da população estudada e outras doenças que afetam a longevidade da raça. De fato, existem raças puras de cães que têm incidência elevada de certos tipos de câncer, como por exemplo tumores histiocíticos em cães Bernese, hemangiossarcoma em Golden Retrievers, ceratoacantomas em Kerry Blue Terriers, tumores cutâneos de mastócitos em Pugs, linfoma de células T em Boxers, carcinoma urotelial em Scottish terriers e osteossarcoma em Irish Wolfhound (CULLEN e BREEN, 2017).

Em 70% dos Rottweilers observa-se mutação no gene MET um proto-oncogene que codifica o receptor do fator de crescimento de hepatócitos que possui atividade tirosina-quinase. Mutação essa que é apresentada em menos de 5% dos cães de outras raças (LIAO et al., 2006). Porém, anomalias genéticas hereditárias responsáveis pelo aumento da susceptibilidade a tumores em animais domésticos ainda estão sendo descobertas, e até o momento nenhuma associação foi realizada entre melanoma oral e a raça Rottweiler, o que torna o estudo da ocorrência de tumores nesta raça importante.

O conhecimento da frequência, assim como das características epidemiológicas são importantes para o tratamento e profilaxia dos tumores. Assim, este trabalho tem como objetivo relatar o caso de melanoma oral em um cão da raça Rottweiler.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Neoplasias Orais

No Brasil, os dados epidemiológicos publicados pelos Serviços de Patologia e de Oncologia Veterinária das universidades indicaram que as neoplasias mais diagnosticadas são em pele e tecido subcutâneo, tumores mamários, hematopoiéticos e ósseos (DALECK; DE NARDI, 2016).

Os melanomas caninos podem ocorrer em qualquer região corporal sendo 56% na cavidade oral, 23% nos lábios, 11% na pele, 8% nos dígitos e 2% em olhos e outros locais (SMITH, 2002).

Na cavidade oral cerca de 65% das neoplasias são malignas (VOS; VAN DER GAAG, 1987). As neoplasias melanocíticas são as mais comuns, representando de 30–

40% das neoplasias malignas, seguido do carcinoma de células escamosas (17-25%) e os fibrossarcomas (8-25%); já o epúlis fibromatoso é a neoplasia oral canina benigna mais comum (MUNDAY, LÖHR, KIUPEL, 2017).

Estudo conduzido no Rio Grande do Sul sobre a epidemiológica de neoplasias orais nos cães atendidos no Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul demonstrou que a frequência das neoplasias orais foram de 23,46% melanomas, 23,46% épulis fibromatoso, seguidos de fibrossarcoma com 11,11%, ameloblastoma 4,94% e carcinoma epidermoide 3,7% (GOMES, 2009).

2.2 Melanoma

Os melanomas são tumores mesenquimais, que surgem a partir do tecido conjuntivo. As formas benignas dos tumores melanocíticos são denominadas melanocitomas, e as formas malignas melanomas (JONES, HUNT, KING, 2000).

Epidemiologia

Os melanomas de forma geral possuem etiologia desconhecida. Alguns fatores podem estar associados a etiologia desses tumores, como: consanguinidade, traumas, exposição química, hormônios e susceptibilidade genética (SMITH et al., 2002).

Os principais fatores de risco em humanos são histórico familiar, exposição ao sol, particularmente aos raios UVB e características de pigmentação da mucosa (HAASS et al., 2010). Porém, nos cães, a incidência de luz solar não está ligada ao desenvolvimento de melanomas de cavidade oral (DZUTSEV et al., 2015).

O melanoma ocorre com maior frequência nos cães do que nos gatos. Nos gatos, a neoplasia ocorre em animais idosos e sem predisposição racial ou sexual. Nos cães, os tumores são comuns em idosos, com idade média entre 14 a 16 anos, que possuem pele mais pigmentada (TAMS et al., 2005). Daleck e De Nardi (2016) relataram maior prevalência em animais entre 7 e 12 anos de idade.

Estudos apontam que os machos possuem maior predisposição à doença que as fêmeas (FERRO et al., 2004; DALECK; DE NARDI, 2016), sendo os machos duas vezes mais acometidos (DALECK; DE NARDI, 2016). Esta predominância sexual pode ter correlação com fatores hormonais que devem ser estudados (FERRO et al., 2004).

Daleck e De Nardi (2016) relataram que as raças mais predispostas ao melanoma são Cocker Spaniel, Golden Retriever, Boxer, Weimaraner, Poodle, Chowchow e Pastor Alemão. Quanto ao melanoma oral, algumas raças possuem maior risco de apresentar melanoma nesta localização, sendo elas: Terrier Escocês, Airedales, Cocker Spaniels, Golden Retrievers, Bedlington Terriers (McGavin; Zachary, 2013), Pastor Alemão, Boxer (SMITH et al., 2002), Poodle, Chow Chow, Setter irlandês (LIPTAK; WITHROW, 2007).

As causas das predisposições raciais ainda são desconhecidas, podendo estar relacionada a uma característica genética. Por exemplo, cães com melanocitoma possuem falta de p53. Mutações no gene P53 que codifica proteína de mesmo nome faz com que não haja a entrada dessa proteína dentro do núcleo não ocorrendo a manutenção do DNA contra mutações (SMITH et al., 2002).

Quanto à localização, frequentemente essa neoplasia ocorre nas mucosas mais pigmentadas, como gengivas, mucosa oral, palato, lábios, orofaringe e língua (THOMSON, 1990). Em porcentagem essa distribuição seria 56% na cavidade oral, 23% nos lábios, 11% na pele, 8% nos dígitos enquanto outros locais correspondem a 2% (SMITH, 2002).

Aspectos Macroscópicos

Macroscopicamente, o melanoma se apresenta como nódulos únicos com formato de cúpula, superfície lisa ou ulcerada e hemorrágica de coloração enegrecida, castanha ou acinzentada, sem limite definido e sem cápsula (THOMSON et al., 1990), firme, alopecicos e não aderidos (CAMARGO, 2005). O tamanho é variável, geralmente um a três centímetros (SMITH et al., 2002) com diâmetro médio de 1,2 cm (CAMARGO, 2005).

Apesar de ter a coloração enegrecida como característica, um terço dos casos pode ser amelanótico (DALECK; DE NARDI, 2016). Quando se apresenta na forma amelanótica, é necessário o uso da técnica de imuno-histoquímica para diagnóstico definitivo, pois as características microscópicas podem não ser suficientes para diagnóstico da neoplasia (DALECK; DE NARDI, 2016).

Aspectos Microscópicos

Histologicamente, o melanoma pode ser mais facilmente identificado se possuir grânulos de melanina em seu citoplasma, no entanto, existem várias células que não apresentam esse pigmento. Essas células são chamadas amelanóticas (THRALL, 2007).

O grau de pigmentação dos tumores não indica o potencial de malignidade. Porém, alguns estudos apontam que melanomas amelanocíticos são mais agressivos que os melanocíticos, por possuírem proliferação celular mais elevada, levando uma sobrevida curta ao paciente (TEIXEIRA et al., 2014).

As principais características microscópicas são a perda da arquitetura névica com margens irregulares, variando de tamanho e coloração na análise histoquímica com xylidine Ponceau, apresentando tonalidades de preto, vermelho, azul e sem pigmentação (MANZAN, 2005).

Melanócitos cancerosos possuem núcleo com variação de tamanho, número e normalmente são hipercromáticos, porém podem se apresentar hipocromáticos com aspecto vesiculoso e cromatina frouxa (MANZAN, 2005).

Existem três tipos principais de apresentação histológica conhecidos em melanoma de cavidade oral, sendo elas a epitelióide ou redonda, fusiforme e mista (SMITH et al., 2002). Cerca de 40% dos melanomas são epitelióides, 34,3% são mistos e 25,7% são fusiformes. O tipo epitelióide caracteriza-se por proliferação de células redondas mais proeminente, apresenta-se em pequenos agregados de duas ou três células ou individualmente na mucosa adjacente ao tumor ou na submucosa do próprio tumor (SMITH et al., 2002).

O tipo fusiforme apresenta células fusiformes, formando cadeias entrelaçadas, semelhantes aos fibrossarcomas e neurofibrossarcomas. Porém os núcleos são maiores e os nucléolos mais evidentes e não se observam agregados (SMITH et al., 2002).

Na forma mista, ambos os tipos de apresentações descritos anteriormente estão presentes (SMITH et al., 2002; ROLIM, 2012).

As células neoplásicas possuem mais proteínas e o RNA mais abundante do que as células normais o que torna essas células mais basofílicas quando coradas com Azul de Toluidina em Ph 4 (MANZAN, 2005). Além de haver diminuição das proteínas de adesão (E-Caderina) entre os queratinócitos e melanócitos. Os melanócitos são responsáveis pela síntese das E-Caderina, síntese essa que é diminuída quando os melanócitos passam a se tornar cancerígenos porém há o aumento da síntese de N-Caderina, modificando o do padrão de adesão das células cancerosas que passam a se unem a células diferentes dos queratinócitos (MANZAN, 2005).

Estadiamento

O estadiamento clínico pode ser útil para prever o comportamento de neoplasias melanocíticas orais caninas, pois por meio do estadiamento será determinada a extensão, disseminação e gravidade. As neoplasias orais são atualmente estadiadas de acordo com o esquema proposto por Owen (1980) que é revisado a cada 6 a 8 anos para garantir a inclusão dos avanços conquistados na Oncologia (DALECK; DE NARDI, 2016).

O sistema de estadiamento é o sistema TNM onde “T” seria a extensão do tumor primário, sendo “T1” tumores menores que 2 cm de diâmetro, “T2” tumores entre 2 e 4 cm de diâmetro e “T3” tumores com diâmetro maior do que 4 cm. Quando “T” vem acompanhado com a letra “a” indica que não há evidência de invasão óssea enquanto a letra “b” indica invasão óssea (DALECK; DE NARDI, 2016).

A letra “N” é ausência ou presença de metástase nos linfonodos regionais onde “N0” não há metástase nos linfonodos regionais, “N1” é linfonodo ipsilateral móvel, “N2” linfonodo contralateral móvel e “N3” representa linfonodo fixo. Nesse caso as letras “a” indica sem evidência de metástase no linfonodo e “b” indica que há evidência de metástase no linfonodo (DALECK; DE NARDI, 2016).

O “M” ausência ou presença de metástase a distância e é indicado pelo número “0” quando não há metástase a distância e com o número “1” quando há metástase a distância (DALECK; DE NARDI, 2016).

A letra “x” simboliza que não é possível avaliar a variável. Os estádios serão baseados nas características apresentadas pelo tamanho do tumor, se há metástase em linfonodos e se a metástase está distante do foco primário de lesão neoplásica (DALECK; DE NARDI, 2016).

Basicamente, o estágio I é o que possui um tumor “T1”, estágio II um tumor “T2” e estágio III um tumor “T3” e a característica de todos os três estádios são linfonodos sem evidências de metástase podendo ser “N0”, “N1a” e “N2a” juntamente com ausência de metástase a distância, ou seja, serem “M0”. Já o estágio IV compreende qualquer diâmetro de tumor, podendo ser qualquer “T”, os linfonodos apresentaram metástase e a metástase a distância pode ser evidenciada ou não (DALECK; DE NARDI, 2016).

Tabela Estadiamento clínico dos tumores de cavidade oral

Estádio	Tumor	Linfonodo	Metástase
I	T1	N0, N1a, N2a	M0
II	T2	N0, N1a, N2a	M0
III	T3	N0, N1a, N2a	M0
	Qualquer T	N1b	M0
IV	Qualquer T	N2b, N3	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1

T = tumor; N = linfonodo; M = metástase.

Fonte : DALECK e DE NARDI (2016).

Em 80% dos casos de melanoma ocorre metástase para os linfonodos regionais e pulmões (DALECK; DE NARDI, 2016) e o comportamento maligno dependerá da sua localização, sendo o melanoma oral muito agressivo (ROLIM, 2012), pois crescem muito rápido, são invasivos e geralmente reaparecem após a ressecção cirúrgica (SMITH, 2002), ou ainda a agressividade é relacionada com o tamanho da neoplasia (DALECK; DE NARDI, 2016).

Quanto à sobrevida, cães com melanoma oral estadio I que receberam conduta terapêutica de ressecção e uso de terapia adjuvante apresentaram média de sobrevida 12-24 meses, com óbito decorrente de metástase a distância, em geral sem recorrência local (BERGMAN, 2012). Já Fossum (2008) relatou que a sobrevida média após tratamento é de 8 meses (FOSSUM, 2008), diminuindo naqueles que desenvolvem metástase (WITHROW; MACEWEN, 2013).

Cães com neoplasias melanocíticas orais em estágio I, II e III, tratadas cirurgicamente, apresentaram sobrevida de 17, 5 e 3 meses, respectivamente (BERGMAN, 2007). No entanto, diferenças significativas na sobrevida média entre os estágios clínicos não foram observadas em todos os estudos (MUNDAY, LÖHR, KIUPEL, 2017).

2.1.1. Diagnóstico

Os tumores orais, em sua fase inicial, podem ser diagnosticados erroneamente como abscessos, pólipos, gengivite, estomatite, hiperplasia gengival, queilite, tonsilite, sialoadenite, mucocele salivar, rânula e osteomielite (WIGGS; LOBPRISE, 1997).

O diagnóstico de melanoma oral em cães é baseado nos exames histológicos e citopatológicos. E na maioria das vezes é difícil, visto que existem muitos graus de pigmentação melânica, podendo ter casos com ausência total de pigmento, como nos melanomas amelanocítico. (TAMS et al., 2005).

É muito importante que a avaliação da cavidade oral e exame físico sejam minuciosos, abordando fatores como o surgimento da massa neoplásica, evolução, localização, consistência, tamanho, sensibilidade, presença ou não de áreas necrosadas, inserção, coloração e comprometimento dos linfonodos regionais (GIOSO, 2007).

A avaliação dos linfonodos deve ser realizada por citologia ou biópsia e radiografias da lesão e torácicas, para avaliação de possível comprometimento ósseo e metástases pulmonares, já que a incidência de metástase é alta (TAMS et al., 2005).

A citologia aspirativa por agulha fina é um método vantajoso por ser de diagnóstico fácil, rápido (TAMS et al., 2005), incruento e propiciar resultados sem risco anestésico, além de ser mais acessível economicamente (WIGGS; LOBPRISE, 1997; GIOSO, 2007). Nos animais com melanoma é aconselhado realizar a citologia para avaliar os linfonodos regionais, mesmo quando estes estejam normais à palpação, podendo assim detectar disseminação metastática precoce (HOWARD, 2002; LIPTAK et al., 2007; WHITE, 2003). Porém, por outro lado é um exame que pode produzir falsos negativos devido à escassez de amostra adquirida (WIGGS; LOBPRISE, 1997; GIOSO, 2007).

No caso de resultados negativos não se exclui a existência de metástases regionais, pois pode haver migração celular por vias perineurais e vasculares (HERRING, 2002; SMITH, 2005). Sendo assim o exame de citologia aspirativa não é um método suficiente, é necessário realizar a biópsia do tecido para obter maior precisão dos resultados (TAMS et al., 2005).

O exame histopatológico pode ser considerado um exame definitivo para detecção da doença (DILLON, 1986; NELSON et al., 1992). É recomendado para fazer a diferenciação de neoplasias benignas de malignas, possibilitando definir um tratamento e o prognóstico (LIPTAK; WITHROW, 2007).

Os exames de imagem também são bastante úteis no diagnóstico. Os Raios-X de tórax são usados para pesquisa de metástases pulmonares ou cardíacas (WITHROW, 2001). Podem também ser feitas radiografias regionais que ajudam na detecção de um possível envolvimento ósseo, radiografias intraorais e dentárias (REQUICHA, 2010).

Outras técnicas que podem ser utilizadas para diagnóstico é a tomografia computadorizada e ressonância magnética, que fornecem dados precisos, e facilitam a determinação de um tratamento cirúrgico e radioterápico, porém esses são métodos avançados de diagnósticos e de alto custo, e nem sempre estão disponíveis (OAKES et al., 1993; LIPTAK; WITHROW, 2007).

Tratamento

Notoriamente o tratamento cirúrgico é o mais utilizado, sempre com uma margem maior do que 2,0 cm de segurança ao retirar a neoplasia, mas outros procedimentos como radioterapia e quimioterapia podem ser utilizados em conjunto (DALECK; DE NARDI, 2016).

Quando os melanomas orais são massas pequenas e circunscritas (menos que três centímetros de diâmetro), assim deve se optar por uma biopsia excisional, que consiste na retirada total da massa, com margens de segurança (VERSTRAETE, 2005). Na maioria dos casos, a realização da biopsia possui riscos mínimos, sendo a hemorragia local a complicação mais comum (LIPTAK; WITHROW, 2007).

Contudo, há relatos que indicam que os melanomas orais caninos sejam resistentes aos quimioterápicos, e a radioterapia não é totalmente eficaz. Os quimioterápicos, como ciclofosfamida associada a inibidor pró-angiogênese, em baixas doses inibiram a angiogênese na neoplasia, porém não foi observado aumento da sobrevida dos cães. (KMETIUK, 2016).

A eletroquimioterapia é indicada para neoplasias que ficam na superfície e com mínima possibilidade de margem cirúrgica como pálpebras, narinas, cavidade oral, vulva, períneo e membros, além de possuir como vantagem baixos efeitos adversos pelo fármaco por ele ser aplicado de maneira local. A técnica consiste em promover eletroporação das membranas citoplasmáticas através de diferença de potencial por meio de pulsos elétricos, permitindo moléculas antes impermeáveis às células se difundirem para seu interior (DALECK; DE NARDI, 2016).

As moléculas ideais para o uso de eletroquimioterapia devem ser lipofílicas, não permeáveis ou mal permeáveis e apresentar alta toxicidade intrínseca (GOTHELF et al., 2003) e a bleomicina é uma molécula que pode ser utilizada. O efeito citotóxico da bleomicina pode ser aumentado até 700 vezes quando usado em eletroquimioterapia (GOTHELF et al., 2003). A cisplatina e outros agentes à base de platina são agentes importantes (DASARI, TCHOUNWOU, 2014) mas que parecem ser pouco permeáveis e os mecanismos de internalização ainda não são totalmente compreendidos. A eletroporação pode aumentar a toxicidade da cisplatina até oito vezes (SNOJ, 2009). Porém, a cisplatina administrada como agente único é ativa contra vários tipos de tumores, enquanto a bleomicina, sem eletroporação, é uma droga ineficiente (MIR et al., 2003; MOLLER et al., 2009).

3 RELATO DE CASO

Um cão da raça Rottweiler, de aproximadamente sete anos de idade e macho foi atendido no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia. Na anamnese a queixa era que o animal apresentava secreções nos olhos e nariz como se estivessem “congestionados” (Figura 1). O tutor relatou ainda que as secreções passaram a apresentar um aspecto esverdeado, o animal apresentava dificuldade para se alimentar (disfagia) há um mês e que passou a não mastigar mais o alimento. Há cinco dias o cão estava prostrado.

As alterações identificadas no exame físico foram nódulo no quinto dígito em membro pélvico esquerdo, com 2,0 cm de diâmetro, firme, pedunculado, não ulcerado, alopecico, enegrecido e de superfície regular (Figura 2). O tutor relatou que o nódulo surgiu há 6 meses. O cão apresentava também massa de aproximadamente 8,0 cm no palato mole, com superfície irregular, firme, ulcerado e enegrecido (Figura 3).



Figura 1. Cão macho Rottweiler com secreção bilateral em olhos e narina, atendido no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia. Fonte: Hospital Veterinário da UFU.



Figura 2. Cão macho Rottweiler com nódulo no quinto dígito em membro pélvico esquerdo, com 2,0 cm de diâmetro, atendido no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia. Fonte: Hospital Veterinário da UFU.

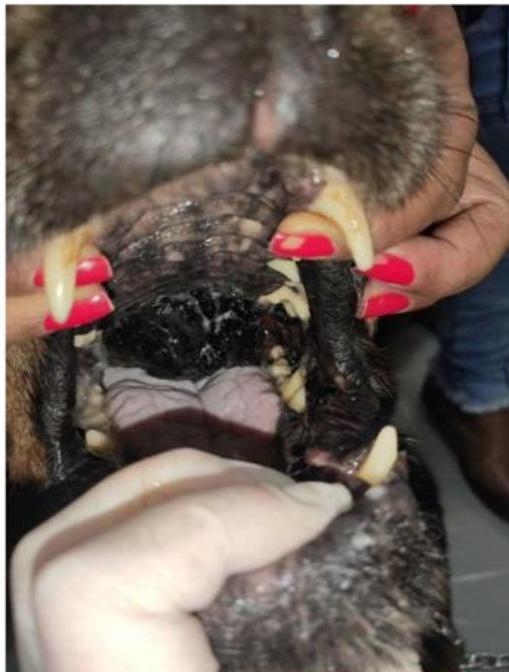


Figura 3. Cão macho Rottweiler com massa de 8 cm no palato mole, atendido no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia. Fonte: Hospital Veterinário da UFU.

Foi realizada punção por capilaridade com agulha fina de ambas as massas para confecção de esfregaços e exame citológico. Os exames bioquímicos incluíram dosagem de alanina aminotransferase (ALT), creatinina, fosfatase alcalina (FA), albumina e ureia. Hemograma e exame radiográfico do tórax também foram solicitados.

No exame radiológico simples de tórax em projeções ventrodorsal e laterolateral direita e esquerda foi constatada calcificação de anéis da traqueia, mineralização de paredes bronquiais e infiltrados peribronquiais, achados compatíveis com padrão pulmonar bronquial. Foram atribuídos os seguintes diagnósticos diferenciais para as alterações detectadas no exame de imagem: senescência, bronquite de origem inflamatória ou infecciosa.

O leucograma indicou linfócitos e monócitos reativos e com discreta anisocitose. Quanto aos exames bioquímicos, os níveis de uréia, creatinina, ALT e albumina estavam dentro dos valores de referência. Já a FA apresentou-se elevada 1054 U/L (20-156 U/L valores de referência).

No exame citopatológico, ambas as amostras apresentaram elevada celularidade, composta por células redondas dispostas em pequenos aglomerados ou isoladamente. As células eram arredondadas a poliédricas e com limites bem definidos. O citoplasma era moderado, claro e continha acentuada quantidade de grânulos enegrecidos. O núcleo era redondo a oval, paracentral, de cromatina fina e nucléolos evidentes. Anisocitose e anisocariose moderadas estavam presentes, com moderado pleomorfismo celular. O diagnóstico citológico foi de melanoma (Figura 4).

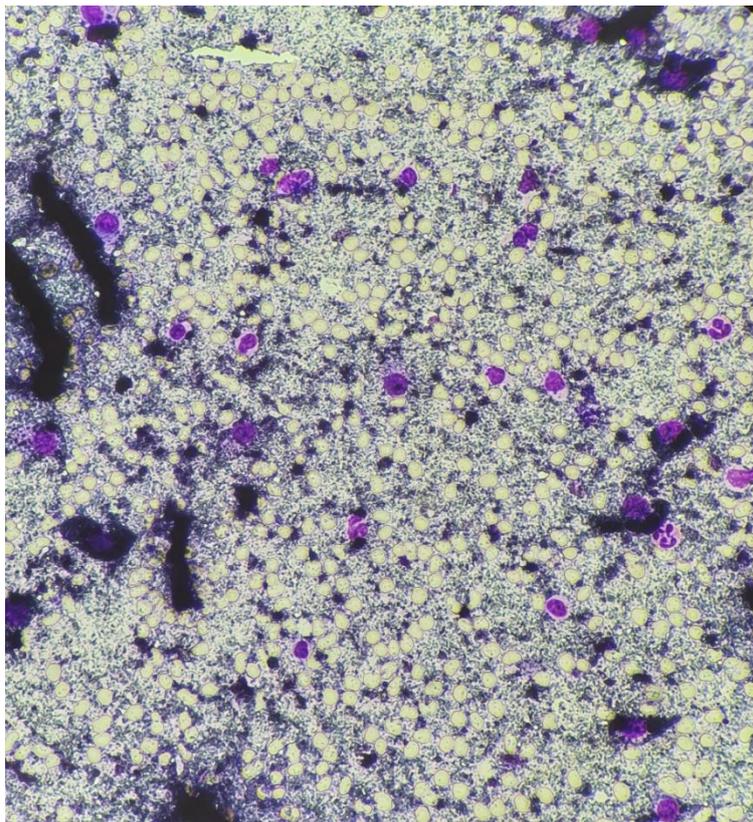


Figura 4. Esfregaço de PAAF do nódulo em palato, observar que é composto por células dispostas em pequenos aglomerados ou isoladamente. As células eram arredondadas a poliédricas, limites bem definidos. O citoplasma era moderado e continha grânulos enegrecidos. O núcleo era redondo a oval, paracentral, de cromatina fina e nucléolos evidentes. Anisocitose e anisocariose moderadas.

Fonte: Setor de Patologia da UFU

Após o diagnóstico citológico o paciente foi submetido à eletroquimioterapia com administração de pulsos elétricos (eletroporação) sobre toda a extensão da neoformação por intermédio de aparelhagem específica (electrovet EZ). A eletroporação foi realizada com eletrodo composto por oito agulhas de aço inoxidável, paralelamente dispostas e equidistantes (0,5cm). Pulsos elétricos com tensão de 1000V/cm, com duração de 100 microsegundos, totalizando oito ciclos, foram aplicados em todo volume tumoral. As drogas utilizadas foram bleomicina (5mg/m², iv) e cisplatina (1mg/cm³ intralesional).

Após a técnica foi estabelecido tratamento de suporte: higienização oral com digluconato de clorexidina 20% (Periovet®), TID por 10 dias; dipirona 1g, VO, TID por 5 dias; cefalexina 500mg, VO, BID por 10 dias; prednisolona 40 mg, VO, SID por 10 dias; cloridrato de tramadol 200mg, VO, TID por cinco dias; piroxicam 15mg, VO, SID por cinco dias e gabapentina 400MG, VO, TID por cinco dias.

Foi indicada a realização de quimioterapia adjuvante, porém a tutora não compareceu para realização da quimioterapia. Após 24 dias da eletroquimioterapia o cão retornou para avaliação e a lesão em palato mole apresentou remissão completa. O nódulo no dígito apresentou pequena redução de tamanho. Foram realizados novos exames laboratoriais, sendo observada discreta anemia normocítica, normocrômica arregenerativa e discreto aumento das proteínas totais. Foram prescritas as medicações: gabapentina 330mg, VO, SID por 30 dias e tratamento suporte com piroxicam 14,1mg, VO, SID por 30 dias e suplementos com ômega 3 (Oxcell 1000®), VO, SID, uso contínuo.

Após 50 dias da eletroquimioterapia a tutora retornou dizendo que o animal estava com redução de apetite e dor ao abrir a boca. O paciente foi submetido a segunda sessão de eletroquimioterapia, com o mesmo protocolo e apresentou remissão da lesão em 15 dias. Nessa avaliação (15 dias, após a segunda eletroquimioterapia) tutora relatava normoquexia e ausência de dor.

O paciente foi avaliado 60 dias após a segunda sessão de eletroquimioterapia e permanecia em remissão completa da lesão oral. Porém, durante a palpação dos linfonodos, verificou-se aumento de linfonodo mandibular direito. Neste momento foi indicada a exérese do linfonodo para análise histopatológica e indicado novamente a quimioterapia adjuvante, entretanto as recomendações não foram acatadas pela tutora. Paciente foi submetido a realização de novos exames imaginológicos (raio x de tórax e ultrassom abdominal) para pesquisa de metástase diante da suspeita de progressão da doença.

Após 160 dias da segunda sessão de eletroquimioterapia, paciente apresentou nova recidiva da lesão em palato mole (6cm diâmetro) e aumento do linfonodo mandibular direito (7cm diâmetro) e apresentava disfagia, hiporexia e secreção ocular. Diante da doença em progressão, foi solicitado novo raio x de tórax que indicou nódulo pulmonar sugestivo de metástase. O paciente foi submetido a terceira sessão de eletroquimioterapia e exérese do linfonodo mandibular. Após 20 dias da terceira sessão de eletroquimioterapia o paciente apresentava remissão parcial da lesão oral, porém sem quimioterapia adjuvante, que foi novamente solicitada e não acatada. Após 30 dias da terceira sessão de eletroquimioterapia, o paciente continua em remissão da lesão, sem queixa de disfagia e/ou hiporexia e procede com vida até o atual momento.

4 DISCUSSÃO

Apesar dos melanomas caninos ocorrerem em qualquer local, a cavidade oral é frequentemente acometida, sendo que cerca de 56% dos casos de melanoma no cão ocorrem na cavidade oral (SMITH, 2002) e, nesta localização, 65% das neoplasias são malignas (VOS; VAN DER GAAG, 1987).

O melanoma oral apresentado pelo cão deste relato era de localização cutânea e oral e era pigmentado. Grande parte dos melanomas ocorre em cavidade oral e junção mucocutânea dos lábios e apenas 10% destas neoplasias se originam na pele (GOLDSCHMIDT & GOLDSCHMIDT, 2017). Apesar de ser um tumor derivado de células pigmentadas, durante a diferenciação neoplásica, os melanócitos podem perder essa característica fazendo com que o tumor se apresente como nódulos pigmentados ou não (GOLDSCHMIDT & GOLDSCHMIDT, 2017).

No presente caso, além no nódulo na cavidade oral, o cão também apresentava melanoma cutâneo, com evolução de seis meses, no dígito. SMITH (2002) relatou que 11% dos melanomas ocorrem na pele e 8% nos dígitos.

Não há predisposição racial para ocorrência de melanoma, porém raças como Schnauzer, Chow-chow, Shar-pei, Terriers, Pinscher e Doberman tem sido relatadas como mais frequentemente acometidas, sendo este fato associado à predisposição genética (GOLDSCHMIDT & GOLDSCHMIDT, 2017), porém até o momento nenhuma associação foi realizada entre melanoma oral e a raça Rottweiler. As raças Boxer e Pastor Alemão parecem ser menos afetadas pela doença (RAMOS-VARA et al., 2000).

No presente relato, a idade do cão era sete anos, o que condiz com a literatura de DALECK e DE NARDI (2016) que relatam maior prevalência entre 7 a 12 anos, porém, se utilizarmos como base a informação do TAMS (2005) a qual relata a prevalência entre 14 a 16 anos, o animal do caso possui uma condição incomum para a ocorrência de melanoma. O animal do caso era macho fator que não é surpresa se tomarmos como base FERRO (2004) e DALECK e DE NARDI (2016), pois relatam que machos são duas vezes mais acometidos por essa enfermidade. Enquanto MONDIANO (1999) e GOLDSCHMIDT & GOLDSCHMIDT (2017) dizem que não há predileção sexual.

Neste estudo, o diagnóstico foi atribuído por citologia aspirativa por agulha fina o qual apresentou como vantagem as alegações citadas por TAMS (2005) de facilidade e rapidez juntamente com as afirmações WIGGS (1997) e GIOSO (2007) de ser um método incruento e propiciar resultados sem risco anestésico, além de ser mais acessível economicamente. De acordo com TAMS (2005) esse é um método não suficiente e se torna necessário realizar a biópsia do tecido para um resultado mais preciso. DILLON (1986) e NELSON (1992) consideram o exame histopatológico como exame definitivo, porém nesse caso foi possível atribuir o diagnóstico através do exame citopatológico. Além disso, vale ressaltar a eficácia do exame citológico para diagnóstico de melanoma, visto que as células esfoliam de moderadamente a significativamente quando as amostras são colhidas por aspiração por agulha fina de acordo com DALECK e DE NARDI (2016).

As características morfológicas das células neoplásicas observadas no exame citológico foram semelhantes àquelas relatadas por DENICOLA (2009) que descreve o melanoma como células com formato redondo a poligonal, núcleo com localização paracentral, arredondado a oval, cromatina grosseira e nucléolo evidente, por vezes múltiplos nucléolos e de formato irregular. No presente caso as células neoplásicas eram arredondadas a poliédricas com limites bem definidos, apresentaram citoplasma moderado com quantidade variável de grânulos de melanina. O núcleo era redondo a oval, paracentral de cromatina fina e nucléolos evidentes, anisocitose e anisocariose moderadas. Essas características possibilitaram o diagnóstico citológico como definitivo.

A escolha do tratamento de neoplasias orais deve ocorrer baseada no estadiamento clínico e características histopatológicas do tumor (PENWICK & NUNAMAKER, 1987). A excisão cirúrgica é o tratamento de eleição e recomenda-se a exérese dos linfonodos próximos à neoplasia para avaliação de metástase (FOX et al., 1997). No melanoma, a exérese cirúrgica como único tratamento gera benefícios limitados (COYLE, GARRET 2009), uma vez que a maior parte dos animais morre de doença metastática num período compreendido entre os 7,5 e 9,9 meses (WALLACE et al., 1992; WHITE 1991).

Porém, caso a retirada cirúrgica seja impossível ou não elegível pelo tutor, como no caso do presente relato, tratamento adjuvante com radioterapia pode ser instituído (PROULX et al., 2003). Dependendo do tamanho ou localização do melanoma, para

atingir margens livres durante o procedimento cirúrgico, o tratamento com radiação no período pré-operatório pode ser utilizado (MURPHY et al., 2005)

O tratamento prescrito no presente caso foi a associação de eletroquimioterapia e quimioterapia, porém somente a eletroquimioterapia foi elegível pelo tutor.

No presente relato, a eletroquimioterapia foi utilizada com os fármacos bleomicina e cisplatina, o procedimento se mostrou eficiente no quesito de trazer uma melhor qualidade de vida ao animal, pois antes de se iniciar a sessão de eletroquimioterapia a queixa do tutor é que o animal estava com hiporexia e com dor ao abrir a boca, alguns dias após a sessão voltava a normoquexia e ausência de dor, esse padrão se manteve constante durante o tratamento. Houve uma redução na neoplasia oral, porém ela sempre tinha remissão parcial, pois na primeira consulta o nódulo tinha 8 cm de diâmetro enquanto na última consulta ele se apresentava com 6 cm de diâmetro. O retorno do nódulo é esperado pois Silveira et al. (2010) evidenciaram remissão total de melanomas (de várias localizações) com o uso da eletroquimioterapia com bleomicina, mostrando o potencial terapêutico dessa técnica para o controle local do melanoma oral.

Os exames realizados no retorno do animal indicaram discreta anemia normocítica, normocrômica arregenerativa. Foi prescrito então ácidos graxos essenciais como imunoestimulante, uma vez que os ácidos graxos essenciais, principalmente o linoléico, atuam como mediadores dos linfócitos e são quimiotáticos para neutrófilos em lesões teciduais (DE NARDI et al., 2004). Ácido graxo linoléico é o precursor dos ácidos eicosapentaenóico e docosahexaenóico e a ingestão deles inibem a síntese de óxido nítrico e da série de ácidos ecosanóides que são relacionados com metástase e proliferação celular (SOUZA, 2018).

O melanoma é uma das poucas neoplasias em animais cuja localização é um importante indicador prognóstico (ESPIN, 2008). Aqueles localizados em cavidade oral e globo ocular, facilmente sofrem metástases para linfonodos e pulmão, além de exibirem caráter infiltrativo, exigindo uma retirada cirúrgica com grande margem de segurança (MODIANO et al., 1999; GOLDSCHMIDT & GOLDSCHMIDT, 2017).

O cão do presente relato foi acompanhado ao longo de nove meses, sendo detectada metástase em linfonodo quatro meses após o diagnóstico de melanoma e metástase pulmonar sete meses após o diagnóstico. O melanoma oral é uma doença altamente agressiva localmente, com invasão local nos ossos ocorrendo em 57% das

lesões, com metástase para linfonodos regionais em 30,3% a 74% dos casos, e para os pulmões e outros órgãos distantes em 14% a 92% dos cães afetados (RAMOS-VARA et al., 2000; LIPTAK, WITHROW, 2013; WILLIAM, PACKER, 2003).

Tuohy et al. (2014) observaram que 11,4% dos cães com melanoma oral tinham metástase em linfonodo mandibular e 1,4% dos cães apresentavam metástase pulmonar no momento do diagnóstico. Ao longo do período de acompanhamento (tempo médio de seguimento de 821 dias), 8,6% apresentaram metástases em linfonodo mandibular, 17,1% metástase pulmonar, 5,7% de metástases em ambos os locais e 4,2% de metástases para pulmão e outros locais. Williams e Packer (2003) relataram que 70% dos cães com linfadenomegalia apresentavam metástase, e que 40% tinham metástase na ausência de linfadenomegalia.

O cão está vivo há nove meses desde o início do tratamento sendo que o prognóstico do melanoma oral varia de favorável a desfavorável, com uma mediana de sobrevida inferior a 36 meses, dependendo das características intrínsecas do tumor e o estadio (LIPTAK, WITHROW, 2013; BOSTON et al., 2014) e sobrevida média de três meses depois da retirada cirúrgica (MANZAN et al., 2005; NISHIYA et al., 2016). Outros autores relatam tempo de sobrevida após a ressecção cirúrgica variando de 3 a 45 meses (BECK et al., 1986; BOSTOCK, 1979; HARVEY et al., 1981; HATTA et al., 1998) e Ramos-Vara et al. (2000) relataram tempo médio de sobrevida de 5,7 meses em cães com melanoma oral. Já Harvey et al. (1981) observaram que cães com melanoma oral não tratados têm um tempo médio de sobrevida de 65 dias.

O prognóstico para melanomas orais caninos é ruim (HOYT; WITHROW, 1984) e não está relacionado ao sexo, localização, volume do tumor, índice mitótico, aparência microscópica ou quantidade de pigmento (HARVEY et al., 1981). E, Ramos-Vara et al. (2000) não observaram diferenças na sobrevida de cães em relação aos diferentes locais de ocorrência de melanoma ou índices mitóticos

Tellado et al. (2020) realizaram tratamento exclusivamente com eletroquimioterapia em cães com melanoma oral e verificaram que o tempo médio de sobrevida após o tratamento foi de 16,5 meses (intervalo de 4 a 30), 9 (intervalo de 4 a 21), 7,5 (intervalo de 3 a 17) e 4,5 meses (intervalo de 2 a 7), no estágio I, II, III e IV, respectivamente. Na análise multivariada para tempo de sobrevida, estágio IV foi fator preditivo negativo e estadio I e ausência de envolvimento ósseo foram fatores preditivos de maior sobrevida.

Se somarmos somente o tempo de vida do animal desde o primeiro dia de eletroquimioterapia até o último dia de avaliação no hospital, soma-se 240 dias, se estimarmos que um mês tem aproximadamente 30 dias teremos o resultado e 8 meses de vida. Portanto o animal do caso está 0,5 meses acima da expectativa de vida apresentada por Tellado (2020) que foi 7,5 meses e acima da expectativa de vida que é relatado por Manzan (2005) de três meses quando se utiliza o tratamento de eleição, exérese cirúrgica. Porém, sobrevida inferior quando comparado com os relatos de Beck et al. (1986), Bostock (1979), Harvey et al. (1981) e Hatta et al. (1998) quando se utiliza o tratamento cirúrgico e os animais sobrevivem até 45 meses.

5 CONCLUSÃO

O cão do presente relato, até o momento, apresenta sobrevida de nove meses, mesmo não tendo sido submetido à exérese cirúrgica, sendo tratado somente com eletroquimioterapia e terapia de suporte.

A eletroquimioterapia é uma importante modalidade de tratamento do câncer, devendo ser considerada como opção para o tratamento de melanoma oral canino naqueles casos que o tratamento cirúrgico não pode ser instituído. Além de ter se mostrado uma alternativa para controle da neoplasia oral melhorando a qualidade de vida do animal.

6 REFERÊNCIA

ABINPET. Associação Brasileira da Indústria de Produtos para Animais de Estimação. **2021 Mercado Pet Brasil**. Disponível em: < <http://abinpet.org.br/mercado/> >. Acesso em: 02 fevereiro 2022.

ANDRADE, R. L. F. S. et al. Tumores de cães e gatos diagnosticados no semi-árido da Paraíba. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, São Paulo, 2012, v. 32, p. 1037-1040. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2012001000016>

BERGMAN, P. J. Canine oral melanoma. **Clinical Techniques in Small Practice**, 2007. v. 22. <https://doi.org/10.1053/j.ctsap.2007.03.004>

BOSTON, S.E. et al. Efficacy of systemic adjuvant therapies administered to dogs after excision of oral malignant melanomas: 151 cases (2001–2012). **Journal of the American Animal Hospital Association**, Lakewood, 2014, 245, p. 401–407. <https://doi.org/10.2460/javma.245.4.401>

BECK E.R. et al. Canine tongue tumors: a retrospective review of 57 cases. **Journal of the American Animal Hospital Association**, Lakewood, 1986, v. 22, p. 525–532.

BOSTOCK, D. E. Prognosis after surgical excision of canine melanomas. **Veterinary Pathology**, 1976, v. 16, p. 32-40. <https://doi.org/10.1177/030098587901600103>

CAMARGO, L.P.; CONCEIÇÃO, L.G.; COSTA, P.R.S. Neoplasias melanocíticas cutâneas em cães: Estudo retrospectivo de 58 casos (1996-2004). **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, 2008, 45(2), p. 138-152. <https://doi.org/10.11606/issn.1678-4456.bjvras.2008.26711>

COYLE, V. J.; GARRETT, L. D. Finding and treating oral melanoma, squamous cell carcinoma, and fibrosarcoma in dogs. **Veterinary Medicine**, 2009, v. 104, n. 6, p. 292–305.

CULLEN, J. M.; BREEN, M. An overview of molecular cancer pathogenesis, prognosis, and diagnosis. In: MEUTEN, D.J. (Org.). **Tumors in Domestic Animals**. 5. ed. Ames: John Wiley & Sons, 2017. p. 1-26. <https://doi.org/10.1002/9781119181200.ch1>

DENICOLA, D. B. et al. **Diagnostic Cytology and Hematology of the Dog and Cat**. 3. ed. New York: Elsevier Inc. 2009.

DALECK C.R.; DE NARDI A. B. **Oncologia em cães e gatos**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2016.

DE NARDI, A. B. et al. Cicatrização secundária em feridas dermoepidérmicas tratada com ácidos graxos essenciais, vitaminas A e E; Lectina de soja e iodo polivinilpirrolidona em cães. **Archives of Veterinary Science**, 2004, v. 9, p. 1-16. <https://doi.org/10.5380/avs.v9i1.4040>

DALLABRIDA, S. B. et al. Melanoma Amelanótico em um canino- Relato de caso. In: **XXIII Seminário Interinstitucional de Ensino, Pesquisa e Extensão**, 2018, Rio Grande do Sul. Disponível em < [https://home.unicruz.edu.br/seminario/anais/anais-2018/XXIII%20SEMINARIO%20INTERINSTITUCIONAL/Ciencias%20Exatas,%20Agrarias%20e%20Engenharias/Mostra%20de%20Iniciacao%20Cientifica%20-%20RESUMO%20EXPANDIDO/MELANOMA%20AMELAN%3%93TICO%20EM%20UM%20CANINO%20%E2%80%93%20RELATO%20DE%20CASO%20\(7943\).pdf](https://home.unicruz.edu.br/seminario/anais/anais-2018/XXIII%20SEMINARIO%20INTERINSTITUCIONAL/Ciencias%20Exatas,%20Agrarias%20e%20Engenharias/Mostra%20de%20Iniciacao%20Cientifica%20-%20RESUMO%20EXPANDIDO/MELANOMA%20AMELAN%3%93TICO%20EM%20UM%20CANINO%20%E2%80%93%20RELATO%20DE%20CASO%20(7943).pdf) >

DASARI S.; TCHOUNWOU P. B. Cisplatin in concert therapy: molecular mechanisms of action. **European Journal Pharmacology**, 2014, v. 5 , p. 364 – 378. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.07.025>

DILLON, A.R. The oral cavity. In: Jones, B. D.; Liska, W. D. (Org.). **Canine and Feline Gastroenterology**. Filadélfia: WB Saunders Company, 1986. p. 39-45.

DZUTSEV, A. et al. The role of the microbiota in inflammation, carcinogenesis, and cancer therapy. **European journal of immunology**, 2015, v. 45, n. 1, p. 17-31. <https://doi.org/10.1002/eji.201444972>

ESPLIN, D. G. Survival of dogs following surgical excision of histologically well-differentiated melanocytic neoplasms of the mucous membranes of the lips and oral cavity. **Veterinary Pathology**, 2008, v. 45, p. 889–896. <https://doi.org/10.1354/vp.45-6-889>

FERRO, D. G. et al. Prevalência de neoplasias da cavidade oral de cães atendidos no Centro Odontológico Veterinário Odontovet ® entre 1994 e 2003. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, Umuarama, Universidade Paranaense, Cascavel, 2004, v. 7, n. 2, p. 123-128. Disponível em <
<https://revistas.unipar.br/index.php/veterinaria/article/view/76#:~:text=De%20todos%20os%20atendimentos%20de,na%20cavidade%20oral%20de%20c%C3%A3es.> >

FOSSUM T. W. et al. **Small Animal Surgery**. 4. ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, 2013.

FIGHERA R. A. et al. Causas de morte e razões para eutanásia de cães da Mesorregião do Centro Ocidental Rio-Grandense. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, São Paulo, 2008, v. 28, p. 223-230. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2008000400005>

FOX, L. E.; GEOGHEGAN, S. L.; DAVIS, L. H. Owner satisfaction with partial mandibulectomy or maxillectomy for treatment of oral tumors in 27 dogs. **Journal American Animal Hospital Association**, Lakewood, 1997, v. 33, n. 1, p. 25–31. <https://doi.org/10.5326/15473317-33-1-25>

GOLDSCHMIDT, M. H.; GOLDSCHMIDT, K. H. Epithelial and Melanocytic Tumors of the Skin. In Meuten, D. J. (Org.). **Tumors in Domestic Animals**. 5. ed. Iowa: John Wiley & Sons, 2017. <https://doi.org/10.1002/9781119181200.ch4>

GIOSO, M. A. **Odontologia veterinária para o clínico de pequenos animais**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2007.

GOMES, C. et al. Avaliação Epidemiológica de cães com neoplasias orais atendidos no Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. **Ciência Animal Brasileira**, 2009, v. 10, n. 3, p. 835-839. Disponível em <
<https://www.revistas.ufg.br/vet/article/view/1376> >

GOTHELF, A.; MIR, L. M.; GEHL, J. Electrochemotherapy: results of cancer treatment using enhanced delivery of bleomycin by electroporation. **Cancer Treatment Review**, 2003, v. 29, n. 5, p. 371-387. [https://doi.org/10.1016/S0305-7372\(03\)00073-2](https://doi.org/10.1016/S0305-7372(03)00073-2)

HAASS, N. K. et al. Melanoma progression exhibits a significant impact on connexin expression patterns in the epidermal tumor microenvironment. **Histochemistry and cell biology**, 2010, v. 133, n. 1, p. 113. <https://doi.org/10.1007/s00418-009-0654-5>

HARVEY, H. J. et al. Prognostic criteria for dogs with oral melanoma. **Journal American Animal Hospital Association**, Lakewood, 1981, v. 178, p. 580–582. Disponível em <
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7263464/> >

HERRING, E. S. Lymph node staging of oral and maxillofacial neoplasms in 31 dogs and cats. **Journal of Veterinary Dentistry**, 2002, v. 19, p. 122-126.

<https://doi.org/10.1177/089875640201900301>

Hoyt R. F.; Withrow S. J. Oral malignancy in the dog. **Journal American Animal Hospital Association**, Lakewood, 1984, v. 20, p. 83–92.

HOWARD, P. E. Neoplasias del maxilar y la mandíbula. In: Birchard S.J.; Sherding R.G. (Org.). **Manual Clínico de Procedimientos em Pequenas Especies**, Madrid: McGraw Hill, 2002, v. 2, p. 257-1265.

HORTA, R. S.; LAVALLE, G. E. O câncer em pequenos animais. Cadernos Técnicos de Veterinária e Zootecnia. **Oncologia em Pequenos Animais**. Belo Horizonte: FEPMVZ, 2013, p. 9 – 10. Disponível em < <http://www.vetarq.com.br/2016/10/pdf-oncologia-em-pequenos-animais.html> >

JONES, C. J.; HUNT, R. D.; KING, N. W. A pele e seus apêndices. **Patologia Veterinária**. 6. ed. São Paulo: Manole, 2000. p. 871 – 873.

JONES, C. J.; HUNT, R. D.; KING, N. W. Sistema Digestivo. **Patologia Veterinária**. 6. ed. São Paulo: Manole, 2000. p. 1067-68.

KMETIUK, L. N. B. **Desenvolvimento e Avaliação comparativa de melanoma oral em camundongos, frente a sua ocorrência espontânea em cães**. 2016. 59 f. Tese (Mestrado em Ciências Biológicas) - Universidade Estadual de Ponta Grossa, Paraná, 2016. Disponível em < <https://tede2.uepg.br/jspui/handle/prefix/2761> >

KOSOVSKY, J. K. et al. Results of partial mandibulectomy for the treatment of oral tumors in 142 dogs. **Veterinary Surgery**, 1991, v. 20, n. 6, p. 397- 401.

<https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.1991.tb00346.x>

LIAO, A. T. et al. Identification of a novel germline MET mutation in dogs. **Animal Genetics**, 2006, v. 37, p. 248–252. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.2006.01415.x>

LINDOSO, J. V. D. S. et al. **Melanoma metastático em cão: Relato de caso**. **PUBVET**, 2017, v. 11, p. 313-423. <https://doi.org/10.22256/pubvet.v11n4.346-350>

LIPTAK, J. M.; WITHROW, S. J. Cancer of the gastrointestinal tract – Oral Tumors. In: VAIL, D. M.; WITHROW, S. J. (Org.). **Small Animal – Clinical Oncology**. 4. ed. Canada: Saunders Elsevier, 2007.

MANZAN, R. M. et al. Considerações sobre Melanoma Maligno em cães: uma abordagem histológica. **Boletim de Medicina Veterinária**, 2015, v. 1, n. 1.

MEUTEN D.J. **Tumors in Domestic Animals**. 4. ed. Iowa: State Press, Ames, 2002, p. 788. <https://doi.org/10.1002/9780470376928>

MIR, L. M. et al. First clinical trial of cat soft-tissue sarcomas treatment by electrochemotherapy. **British journal of cancer**, 1997, v. 76, n. 12, p. 1617– 1622.

<https://doi.org/10.1038/bjc.1997.606>

MODIANO, J. F.; RITT, M. G.; WOJCIESZYN, J. The molecular basis of canine melanoma: pathogenesis and trends in diagnosis and therapy. **Journal of veterinary internal medicine**, 1999, v. 13, n. 3, p. 163-174.

<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1999.tb02173.x>

MECKER, G. M. et al. Electrochemotherapy as an adjunct or alternative to other treatments for unresectable or in-transit melanoma, **Expert Review of Anticancer Therapy**, 2009, p. 1611-1630. <https://doi.org/10.1586/era.09.129>

MUNDAY J. S.; LÖHR C. V.; KIUPEL, M. Tumors of the Alimentary Tract. In: Meuten, D. J. (Ed). **Tumors in domestic animals**. 5. ed. Iowa: Wiley Blackwell, 2017, p. 499-631. <https://doi.org/10.1002/9781119181200.ch13>

MURPHY, S. et al. Oral malignant melanoma - the effect of coarse fractionation radiotherapy alone or with adjuvant carboplatin therapy. **Veterinary Comparative Oncology**, 2005, v. 3, n. 4, p. 222-229. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5810.2005.00082.x>

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. Disorders of the oral cavity, pharynx, and esophagus. In: Nelson RW, Couto CG (Org.). **Small Animal Internal Medicine**. 3. ed. St. Louis: Moby, 1992, p. 405-417.

NISHIYA, A. T. et al Comparative aspects of canine melanoma. **Veterinary Sciences**, 2016, v. 3, n. 1, p. 7. <https://doi.org/10.3390/vetsci3010007>

OAKES, G. M. et al. Canine oral neoplasia. **Compendium Continuing Education Practice Veterinary**, [S. l.], v. 15, n. 1, p. 17-31, Jan, 1993.

OWEN, L. N. TNM classification of tumors in domestic animals. **World Health Organization**, 1980, v. 149.

PENWICK, R. C.; NUNAMAKER, D. M. Rostral mandibulectomy: a treatment for oral neoplasia in the dog and cat. **Journal American Animal Hospital Association**, Lakewood, 1987, v. 23, p. 19-25.

PRIEBE, A. P. S. et al. Ocorrência de neoplasias em cães e gatos da mesorregião metropolitana de Belém, PA entre 2005 e 2010. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, 2011, v. 63, p. 1583-1586. <https://doi.org/10.1590/S0102-09352011000600042>

PROULX, D. R. et al. A retrospective analysis of 140 dogs with oral melanoma treated with external beam radiation. **Veterinary Radiology Ultrasound**, 2003, v. 44, n.3, p. 352- 359. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2003.tb00468.x>

RAMOS-VARA, J. A. et al. Retrospective study of 338 canine oral melanomas with clinical, histologic, and immunohistochemical review of 129 cases. **Veterinary Pathology**, 2000, v. 37, p. 597-608. <https://doi.org/10.1354/vp.37-6-597>

REQUICHA, J. F. M. F. **Neoplasias da cavidade oral do cão estudo retrospectivo de 14 anos**. 2010. 68 p. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária)- Escola de Ciências Agrárias e Veterinárias- Departamento de Ciências Veterinárias, UNIVERSIDADE DE TRÁS-OS-MONTES E ALTO DOURO, [S.l.], 2010. Disponível em: < https://repositorio.utad.pt/bitstream/10348/711/1/MsC_jmfrequicha.pdf >. Acesso em: 01 nov. 2017.

ROLIM, V. M. et al. Melanoma amelanótico em cães: estudo retrospectivo de 35 casos (2004-2010) e caracterização imuno-histoquímica. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 2012, v. 32, n. 4, p. 340-346. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2012000400011>

SILVA, M. A. **Aspectos clínicos epidemiológicos das neoplasias da cavidade oral de caninos e avaliação de diferentes protocolos no tratamento do melanoma oral**. 2018. 111 f. Tese (Doutorando em Ciências Clínicas) - Programa de pós-graduação em medicina veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018. Disponível em < <https://tede.ufrrj.br/jspui/handle/jspui/4921> >

SOUZA, C. M. M. **Microalga *Schizochytrium* sp. como fonte de ácido docosaheptaenoico (DHA): efeitos sobre a digestibilidade, oxidação e palatabilidade da dieta e índices de imunidade e inflamação em cães**. 2018. 85f. Dissertação (Pós-Graduação em Zootecnia) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2018. Disponível em < <https://acervodigital.ufpr.br/handle/1884/54706> >

SILVEIRA, L. M. G. 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**, 2010, v. 47, n. 1, p. 55–66. <https://doi.org/10.11606/issn.1678-4456.bjvras.2010.26849>

SMEDLEY, R. C. et al. Immunohistochemical diagnosis of canine oral amelanotic melanocytic neoplasms. **Veterinary Pathology**, 2011, v. 48, p. 32–40. <https://doi.org/10.1177/0300985810387447>

SMITH M. M. Oral and salivary gland disorders. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds. **Veterinary Internal Medicine**, 6. ed. Filadélfia: Elsevier Saunders, 2005, p. 1290-1296.

SMITH, S. H.; GOLDSCHMIDT, M. H.; MCMANUS, P. M. A. comparative review of melanocytic neoplasms. **Veterinary Pathology Online**, 2002, v. 39, n. 6, p. 651-678. <https://doi.org/10.1354/vp.39-6-651>

SNOJ, M.; RUDOLF, Z.; CEMAZAR, M. Successful sphincter-saving treatment of anorectal malignant melanoma with electrochemotherapy, local excision and adjuvant brachytherapy. **Anticancer Drugs**, 2005, v. 16, p. 345–348. <https://doi.org/10.1097/00001813-200503000-00015>

SPRENGER, L. K. Tumores neoplásicos de cães e gatos diagnosticados no laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal do Paraná. **Archives of Veterinary Science**, 2015, v. 20, p. 10-16. <https://doi.org/10.5380/avs.v20i2.37095>

TAMS, T. R. Doenças Oncológicas do Sistema Digestório. **Gastroenterologia de pequenos animais**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2005, p. 365 – 371.

TEDARDI, M. V. et al. Epidemiologia e Etiologia do Câncer. In: DALECK, C.R.; DE NARDI, A.B. (Org.). **Oncologia em cães e gatos**. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016, p. 22-64.

TEIXEIRA, T. F. **Melanômas melânicos e amelanicos da cavidade bucal de cães: aspectos epidemiológicos, morfológicos e moleculares**. 2011. 139 f. Tese (Doutorado em Patologia) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011. Disponível em <
https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/10/10133/tde-19102012-082041/publico/TARSO_FELIPE_TEIXEIRA.pdf >

TELLADO, M. N. et al. Electrochemotherapy in treatment of canine oral malignant melanoma and factors influencing treatment outcome. **Radiology and Oncology**, 2020, v. 54, n. 1, p. 68-78. <https://doi.org/10.2478/raon-2020-0014>

THRALL, M. A. Diagnostic Cytology in Clinical Oncology. In: WITHROW, S. J.; MACEWEN'S, E. G. (Org.). **Small Animal Clinical Oncology**. Missouri: Saunders Elsevier, 2007, p. 126. <https://doi.org/10.1016/B978-072160558-6.50010-1>

TUOHY, J. L. et al. Outcome following curative-intent surgery for oral melanoma in dogs: 70 cases (1998–2011). **Journal American Animal Hospital Association**, Lakewood, 2014, v. 245, p. 1266–1273. <https://doi.org/10.2460/javma.245.11.1266>

VAIL, D. M.; WITHROW, S. J. Tumors of the Skin and Subcutaneous Tissues. In: WITHROW, S. J.; MACEWEN'S, E. G. (Org.). **Small Animal Clinical Oncology**. Missouri: Saunders Elsevier, 2007, p. 389 – 393. <https://doi.org/10.1016/B978-072160558-6.50021-6>

VAIL, D. M.; THAMM, D. H.; LIPTAK, J. M. Introduction: Why Worry About Cancer in Companion Animals? In: WITHROW, S.J., VAIL, D.M.(Org.). **Small Animal Clinical Oncology**. 6. ed. Missouri: Saunders Elsevier, 2020.

VERHAERT, L. Oral proliferative lesions in dogs and cats. In: **Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association Congress**, 2001, Canadá.

VERSTRAETE, F. J. Mandibulectomy and maxillectomy. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, 2005, v. 35, p. 1009-1039. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2005.03.005>

VOS, J. H.; VAN D. G. Canine and feline oral-pharyngeal tumours. **Zentralbl Veterinarmed**, 1987, v. 34, p. 420–427. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0442.1987.tb00300.x>

WALLACE, J.; MATTHIESEN, D. T.; PATNAIK, A. K. Hemimaxillectomy for the treatment of oral tumors in 69 dogs. **Veterinary Surgery**, 1992, v. 21, n. 5, p. 337–341. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.1992.tb01707.x>

WHITE, R. A. S. Mandibulectomy and maxillectomy in the dog: long term survival in 100 cases. **Journal of Small Animal Practice**, 1991, v. 32, n. 2, p. 69–74.
<https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1991.tb00917.x>

WHITE, R. A. S. Tumours of the oropharynx. In: Dobson JM, Lascelles B. D. (Org.). **Manual of Canine and Feline Oncology**. Inglaterra: BSAVA, 2003, p. 206-213.

WIGGS, R. B.; LOBPRISE, H. B. Veterinary Dentistry, **Principles and Practice**. Philadelphia: Lippincott- Raven, 1997, p. 748.

WILLIAMS, L. E.; PACKER, R. A. Association between lymph node size and metastasis in dogs with oral malignant melanoma: 100 cases (1987 – 2001). **Journal of American Veterinary Medical Association**, 2003, v. 222, n. 9, p. 1234-1236.
<https://doi.org/10.2460/javma.2003.222.1234>

WITHROW, S. J.; MACEWEN'S, E. G. **Small Animal Clinical Oncology**. Missouri: Saunders Elsevier, 2007, p. 389 – 393. <https://doi.org/10.1016/B978-072160558-6.50013-7>

WITHROW, S. Surgery of oral tumors. In: **Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association Congress**, 2001, Canadá.