



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA**

**RELATÓRIO DO ESTÁGIO SUPERVISIONADO OBRIGATÓRIO (ESO),
REALIZADO NA CLÍNICA VETERINÁRIA CAMINHO DOS BICHOS,
LOCALIZADA EM RECIFE - PE, BRASIL**

**USO DA ELETROQUIMIOTERAPIA NO MELANOMA ORAL EM CÃO -
RELATO DE CASO**

KAROLLINE GOMES DA ROCHA

RECIFE, 2022



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA**

**USO DA ELETROQUIMIOTERAPIA NO MELANOMA ORAL EM CÃO -
RELATO DE CASO**

Relatório de estágio Supervisionado Obrigatório (ESO) realizado como exigência parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Medicina Veterinária, sob orientação da Profa. Dra. Elayne Cristine Soares da Silva.

KAROLLINE GOMES DA ROCHA

RECIFE, 2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal Rural de Pernambuco
Sistema Integrado de Bibliotecas
Gerada automaticamente, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

R672u Rocha, Karolline
Uso da Eletroquimioterapia no Melanoma Oral em Cão - Relato de Caso / Karolline Rocha. - 2022.
34 f. : il.

Orientadora: Elayne Cristine Soares da Silva.
Inclui referências.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Bacharelado em
Medicina Veterinária, Recife, 2022.

1. Oncologia veterinária. 2. Câncer oral. 3. Melanoma oral. 4. Eletroporação. 5. Estágio supervisionado obrigatório.
I. Silva, Elayne Cristine Soares da, orient. II. Título

CDD 636.089



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA**

**USO DA ELETROQUIMIOTERAPIA NO MELANOMA ORAL EM CÃO IDOSO -
RELATO DE CASO**

Relatório elaborado por
Karolline Gomes da Rocha

Aprovado em 01/06/2022

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Elayne Cristine Soare da Silva
Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal da UFRPE

Profa. Dra. Lílian Sabrina Silvestre de Andrade
Departamento de Medicina Veterinária da UFRPE

Med. Vet. Ricardo Machado Ferraz
Médico Veterinário Autônomo

DEDICATÓRIA

Com lágrimas nos olhos e o coração cheio de gratidão, dedico esta obra a meu esposo Edson, minha filha Manuela, meus tios Claudete e José, e à minha mãe Maria Lúcia (*in memoriam*).

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, sobre todas as coisas, por esta realização em minha vida e por não ter me deixado enfraquecer mesmo nos momentos mais difíceis que passei durante o período de faculdade.

O desenvolvimento deste trabalho de conclusão de curso contou com a ajuda de pessoas muito especiais para mim, dentre as quais agradeço:

Ao meu esposo Edson por toda paciência, incentivo e apoio. Você foi fundamental nesta jornada.

À minha filha Manuela que mesmo sendo ainda uma bebê me dá forças para que eu possa continuar em frente e elevar a minha gratidão a Deus todos os dias. Você nasceu durante a graduação e em meio a uma pandemia, não foi nada fácil, mas vencemos.

Aos meus tios Claudete e José por todo apoio e carinho comigo e com minha filha durante minhas ausências para trabalhar e estudar.

À minha orientadora Profa. Dra Elayne Cristine Soares da Silva, juntamente com o meu supervisor, o Médico Veterinário Thiago Henrique Soares da Silva por toda a ajuda, paciência, compreensão e ensinamentos.

Ao Dr. Ricardo Ferraz que me ajudou bastante com materiais didáticos e por toda a paciência sempre disposto a sanar minhas dúvidas. Obrigada pelos ensinamentos.

A Todos que fazem parte da minha banca, (Dra. Elayne, Dra. LÍlian, Dr. Thiago e Dr. Ricardo), muito obrigada por terem aceito. É uma honra para mim ter vocês como membros da minha banca de ESO.

À toda Equipe da Clínica Veterinária Caminho dos Bichos, onde pude aprender muito com pessoas incríveis. Todos participaram de forma ativa durante o meu período de estágio. Genilson, Genivaldo, Gênesis, Luciano e Dr. Thaygo Marçal, obrigada por tudo.

Às minhas amigas Anefátima Figueiredo, Camylla Vidal, Jaylane Ferreira e Nathália Regina por toda amizade e apoio durante toda a graduação e depois dela. Vocês têm toda a minha admiração e carinho.

Por fim, à minha mãe Maria Lúcia (*in memoriam*), uma mulher forte e perseverante que me ensinou tudo o que sou e a quem eu devo a minha vida. Levo-a comigo em meu coração sempre.

A todos aqui citados, meu muito obrigada de todo o meu coração.

EPÍGRAFE

“Àquele que é capaz de fazer infinitamente mais do que tudo o que pedimos ou pensamos, de acordo com o seu poder que atua em nós.” Efésios 3:20

Bíblia Sagrada N. T. – Nova Versão Internacional (NVI), (2000).

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1.	Esquema do mecanismo de eletroporação de perfusão de drogas.....	Pg. 20
FIGURA 2.	Melanoma oral em canino pitbull antes da cirurgia.....	Pg. 24
FIGURA 3.	Aparelho de eletroquimioterapia utilizado no caso relatado (VET CP 125).....	Pg. 24
FIGURA 4.	Sutura em região de palato com fio Vicryl 2-0, após retirada do MMO em cão.....	Pg. 25
FIGURA 5.	Primeiro retorno do paciente após cirurgia associada a eletroquimioterapia.....	Pg. 26
FIGURA 6.	Segundo retorno do paciente após cirurgia associada a eletroquimioterapia.....	Pg. 26

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Atendimentos de cães e gatos de acordo com o sistema/área acometido na Clínica Veterinária Caminho dos Bichos no período de 14 de fevereiro a 05 de maio de 2022.....	Pg. 13
TABELA 2	Procedimentos cirúrgicos realizados na Clínica Veterinária Caminho dos Bichos, no período de 14 de fevereiro a 19 de maio de 2022.....	Pg. 14
TABELA 3	Pacientes neoplásicos com indicação para a eletroquimioterapia como método de tratamento, atendidos pelo oncologista na Clínica Veterinária Caminho dos Bichos, no período de 14 de fevereiro a 19 de maio de 2022.....	Pg. 14

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A - Altura

A - Ampere

BLM – Bleomicina

CDDP - Cisplatina

DNA - Ácido Desoxirribonucléico

EQT - Eletroquimioterapia

ESO – Estágio Supervisionado Obrigatório

L – Largura

MM – Melanoma

MMO – Melanoma Oral

OMS – Organização Mundial de Saúde

OSH - Ovariosalpingosterectomia

P - Profundidade

RNA - Ácido Ribonucleico

RC – Recuperação Completa

RP – Recuperação Parcial

TNM – Tumor/Linfonodo/Metástase

TVT – Tumor Venéreo Transmissível

UFRPE – Universidade Federal Rural de Pernambuco

V – Volts

RESUMO

Este relatório está dividido em dois capítulos. No primeiro está descrito as atividades acompanhadas durante a realização do Estágio Supervisionado Obrigatório, no período de 14 de fevereiro de 2022 a 05 de maio de 2022, na clínica veterinária Caminho dos Bichos, localizada no Espinheiro, na cidade de Recife/PE. No segundo capítulo objetivou-se relatar o caso de um cão acometido de melanoma oral que foi atendido durante o período de estágio citado e tratado com eletroquimioterapia associada à cirurgia. O melanoma oral é um dos tipos mais incidentes e agressivos, podendo ocasionar metástases. O tratamento cirúrgico é o mais utilizado, havendo muitas vezes dificuldade em estabelecer margens cirúrgicas de segurança sem perda de função e aceitação do resultado, sob o ponto de vista estético pelos tutores. A eletroquimioterapia (EQT) pode ser escolhida como tratamento único ou complementar à cirurgia, nos casos quando não há a possibilidade de retirada do tumor com margens de segurança ou quando o tutor não concordar com o tratamento cirúrgico. A EQT potencializa a quimioterapia pela eletroporação da membrana citoplasmática por meio de pulsos elétricos, permitindo a morte das células cancerígenas sem atingir as células normais, ou seja, as sadias, o que demonstra uma segurança ainda maior no tratamento. No caso relatado, o paciente foi submetido a cirurgia associada à EQT, demonstrando melhora da qualidade de vida, principalmente por ser um cão idoso e com margens cirúrgicas comprometidas.

Palavras-chave: estágio supervisionado obrigatório, oncologia, câncer oral, eletroporação

ABSTRACT

This report is divided into two chapters. The first describes the activities followed during the Mandatory Supervised Internship, from February 14, 2022 to May 5, 2022, at the Caminho dos Bichos veterinary clinic, located in Espinheiro, in the city of Recife/PE. The second chapter aimed to report the case of a dog with oral melanoma that was treated during the aforementioned internship period and treated with electrochemotherapy associated with surgery. Oral melanoma is one of the most incident and aggressive types, and can cause metastases. Surgical treatment is the most used, and there is often difficulty in establishing safety surgical margins without loss of function and acceptance of the result, from an aesthetic point of view, by tutors. Electrochemotherapy (EQT) can be chosen as a single treatment or complementary to surgery, in cases when there is no possibility of removing the tumor with safety margins or when the tutor does not agree with the surgical treatment. EQT enhances chemotherapy by electroporation of the cytoplasmic membrane through electrical pulses, allowing the death of cancer cells without reaching normal cells, that is, healthy cells, which demonstrates an even greater safety in the treatment. In the case reported, the patient underwent surgery associated with EQT, demonstrating improved quality of life, mainly because it is an elderly dog with compromised surgical margins.

Key words: Mandatory Supervised Internship, oncology, oral cancer, eletroporation.

SUMÁRIO

1. CAPÍTULO I	12
1.1. Introdução sobre o ESO.....	12
1.2. Descrição do local de estágio.....	12
1.3. Descrição das atividades do ESO.....	12
1.4. Discussão das atividades desenvolvidas.....	15
2. CAPÍTULO II	16
2.1. Relato de Caso	16
Resumo.....	16
Introdução.....	16
Revisão de Literatura.....	17
Câncer Oral.....	17
Eletroquimioterapia.....	19
Descrição do Caso.....	23
Resultados e discussão.....	25
Conclusão.....	27
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS	27
4. REFERÊNCIAS	28

1. CAPÍTULO I

1.1 Introdução sobre o ESO

O Estágio Supervisionado Obrigatório (ESO) é uma disciplina obrigatória da grade do curso de Bacharelado em Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE/SEDE). Seu objetivo é promover ao discente um período de atividade exclusivamente prática para aprimoramento profissional.

O ESO é composto por uma carga horária de 420 horas e faz parte do 11º período do curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural de Pernambuco. A vivência da disciplina se deu no período de 14 de fevereiro a 05 de maio de 2022 na Clínica Veterinária Caminho dos Bichos, localizada em Recife/PE.

O estágio foi realizado sob supervisão do Médico Veterinário Thiago Henrique Soares da Silva, acompanhando atendimentos clínicos geral e especializado, procedimentos laboratoriais, procedimentos anestésicos e cirúrgicos, e sob orientação da Profª Drª Elayne Cristine Soares da Silva.

Com a realização do estágio objetivou-se vivenciar atividades práticas profissionais, associando aos conhecimentos teóricos adquiridos durante a graduação.

1.2. Descrição do local de estágio

A clínica veterinária Caminho dos Bichos está localizada na Rua Marquês do Paraná, 85, Espinheiro, Recife/PE, Brasil. Estruturalmente, a clínica possui estacionamento, recepção, petshop, sala de espera, dois consultórios, bloco cirúrgico, laboratório, sala de esterilização de materiais, sala de banho e tosa, estoque, banheiros, copa e quarto para descanso dos funcionários.

1.3. Descrição das atividades do ESO

Durante o período de estágio foi possível acompanhar atendimentos clínicos geral (incluindo consultas de rotina, aplicação de microchips, vacinações) e especializado (oncologia, ortopedia, endocrinologia, cardiologia, diagnóstico por imagem incluindo ultrassonografia, ecocardiograma e eletrocardiograma). No acompanhamento ambulatorial foi possível colocar

pacientes em venóclise, realizar contenções e coletas para exames laboratoriais (hemograma, bioquímicos, urinálise, parasitológicos, tricograma e cultura fúngica, testes rápidos como Snap 4DX e Alere Cinomose). Na clínica cirúrgica foi possível auxiliar nos procedimentos cirúrgicos e anestésicos.

Dos atendimentos clínicos acompanhados (n = 285) (Tabela 1), a maioria foram atendimentos dermatológicos (n=54), seguidos de queixas envolvendo o trato gastrointestinal (n=25). Baseando-se na anamnese e exame clínico, eram realizadas solicitações de exames laboratoriais e de imagem, para conclusão diagnóstica.

Tabela 1 – Atendimentos de cães e gatos de acordo com a demanda na Clínica Veterinária Caminho dos Bichos, no período de 14 de fevereiro a 05 de maio de 2022.

Sistema/Área	Espécie Animal		Total (%)
	Canina	Felina	
Tegumentar	32	9	14,4
Gastrointestinal	24	1	9,0
Auditivo	13	0	4,5
Reprodutor	12	5	6,0
Músculo Esquelético	9	2	4,0
Respiratório	5	0	2,0
Urinário	2	1	1,1
Vacinas	69	8	27,0
Outros	78	15	32,0
Total Geral	285		100%

Fonte: ROCHA (2022).

A casuística dos procedimentos cirúrgicos foi variada, possibilitando o acompanhamento de técnicas cirúrgicas diversas (Tabela 2), nas quais foi possível participar como auxiliar.

Tabela 2 – Procedimentos realizados em cães e gatos de acordo com o tipo de cirurgia/área, na Clínica Veterinária Caminho dos Bichos, no período de 14 de fevereiro a 05 de maio de 2022.

Procedimento cirúrgico/área	Espécie Animal		Total (%)
	Canina	Felina	
OSH	6	3	31,0
Orquiectomia	3	3	20,7
Herniorrafia	1	1	6,9
Ortopédica	2	0	6,9
Oncológica	4	0	13,8
Profiláxia dentaria	6	0	20,7
Total Geral	29		100

Fonte: ROCHA (2022).

Foram acompanhados 18 atendimentos oncológicos, realizados por um médico veterinário especializado. Os pacientes oncológicos que possuíam indicação foram submetidos a quimioterapia e a cirurgia isolada ou associada a eletroquimioterapia (Tabela 3), respeitando-se os critérios de cada neoplasia. Nos retornos dos pacientes pós-tratamento, observou-se evolução com qualidade de vida e restauração da saúde.

Tabela 3 – Pacientes oncológicos com indicação para a eletroquimioterapia, atendidos na Clínica Veterinária Caminho dos Bichos, no período de 14 de fevereiro a 05 de maio de 2022.

Neoplasias	Quantidade	Total (%)
Carcinoma de células escamosas	1	20
Hemangiossarcoma	1	20
Melanoma	2	40
Sarcoma	1	20
Total	05	100%

Fonte: Elaborado pela autora (2022).

1.4 Discussão das atividades desenvolvidas

As atividades desenvolvidas durante o período de estágio, foram voltadas principalmente ao acompanhamento da rotina de atendimento clínico de caninos e felinos. Pela possibilidade de acompanhar diferentes procedimentos, desde o atendimento inicial, exames complementares, determinação da terapia e avaliação da evolução dos pacientes; a vivência prática foi excelente.

A escolha pela descrição de um caso oncológico foi pela crescente casuística na medicina veterinária, além do uso de uma terapia não-tradicional, como a eletroquimioterapia.

1. CAPÍTULO II

1.1. Relato de Caso

Resumo

Com o aumento da expectativa de vida dos animais de companhia, algumas doenças associadas à senilidade, como o câncer, têm apresentado maior ocorrência. Dentre os tipos de câncer, o oral é o quarto mais frequente. O melanoma oral é um dos tipos mais incidentes e agressivos, podendo ocasionar metástases. O tratamento cirúrgico é o mais utilizado, havendo muitas vezes dificuldade em estabelecer margens cirúrgicas de segurança sem perda de função e aceitação do resultado, sob o ponto de vista estético pelos tutores. A eletroquimioterapia (EQT) pode ser escolhida como tratamento alternativo ou complementar à cirurgia, nos casos quando não há a possibilidade de retirada do tumor com margens de segurança ou quando o tutor não concordar com o tratamento cirúrgico. A EQT potencializa a quimioterapia pela eletroporação da membrana citoplasmática por meio de pulsos elétricos, permitindo a morte das células cancerígenas sem atingir as células normais, ou seja, as sadias, o que demonstra uma segurança ainda maior no tratamento. Objetivou-se neste relatório, descrever um caso de melanoma oral em um cão idoso, submetido a cirurgia e posteriormente à EQT; bem como o seu resultado final pós-tratamento, demonstrando resultados que proporcionaram qualidade de vida ao paciente, tendo visto ser um câncer oral altamente agressivo e com margens cirúrgicas comprometidas em um animal com idade avançada.

Palavras-chave: oncologia veterinária; câncer oral; melanoma oral, eletroporação.

Introdução

O câncer é definido como um conjunto de diversas doenças que possuem o crescimento descontrolado, capacidade de formação de metástases, além da evasão de diversos controles teciduais/fisiológicos. Tem o envolvimento genético, onde as células sofrem mutações no DNA; mas também pode envolver alterações epigenéticas ocorridas ao longo do tempo. Essas alterações podem ser hereditárias ou adquiridas, associadas a processos endógenos ou exógenos, de natureza química, física ou biológica (HANNAHAN & WEINBERG, 2011).

A oncologia veterinária tem crescido em virtude de uma maior casuística do câncer em animais. O principal fator responsável tem sido o aumento da expectativa de vida, levando ao

surgimento de doenças ligadas ao envelhecimento. Dentre os tipos de câncer, o oral é o quarto mais frequente em cães e gatos. O surgimento deste tipo de câncer pode estar associado a fatores ambientais (radiação ionizante, carcinógenos químicos, luz solar e traumatismos) e internos (fatores hormonais e genéticos) (LIPTAK et al., 2012).

O melanoma é o tumor oral maligno mais frequente e com alto poder de metástases (LÓPEZ et al., 2016). Há diferentes tipos de terapias para pacientes com este diagnóstico, entre elas a cirurgia, a quimioterapia, a radioterapia e a eletroquimioterapia. Todas podem ser realizadas em conjunto ou separadamente. Deve-se levar em conta alguns fatores para a escolha da terapia, como a localização do tumor, o tamanho, se há metástases, as condições de saúde do paciente, entre outros. Independente do tratamento escolhido, vale ressaltar que os efeitos colaterais podem existir, sendo sempre necessária a conversa prévia com os tutores, esclarecendo o que será feito, elucidando possíveis dúvidas; além do devido acompanhamento dos pacientes pelo profissional e a adesão dos tutores ao tratamento.

Na Medicina Veterinária a eletroquimioterapia tem sua aplicabilidade em diversos tipos tumorais. É um método indicado em cânceres orais, tais como melanoma, carcinoma de células escamosas e fibrossarcoma (BRUNNER, 2016). Essa modalidade terapêutica tem apresentado segurança, resultados com alta taxa de eficácia, rápida recuperação, redução do número de recidivas tumorais, boa relação custo x benefício em comparação a outros métodos (IMPELLIZERI et al., 2016).

Objetivou-se descrever o caso de um animal acometido por melanoma oral e submetido a EQT pós-cirúrgica.

Revisão de Literatura

Câncer Oral

As neoplasias orais representam aproximadamente 5% de todas as neofomações encontradas em cães. Na maior parte dos casos ocorrem em animais de idade média a idosos, porém os jovens também podem ser acometidos. As neoplasias são classificadas basicamente em malignas e benignas, levando em consideração as diferentes características bioquímicas, morfológicas e funcionais (COTRAN et al., 2000; DE NARDI et al., 2002; ROSENTHAL, 2004). Apesar das benignas causarem morbidez tecidual direta, dificilmente resultam em morte, já em contrapartida, as malignas causam maior destruição no tecido e geralmente levam o animal a óbito (LIPTAK; WITHROW, 2007).

As raças caninas com maior predisposição aos cânceres orais são o Pointer, Weimaraner, Boxer, Poodle, Chow Chow, Golden Retriever e Cocker Spaniel (LIPTAK; WITHROW, 2007). Em se tratando de tumores orais, os cães machos são mais atingidos do que as fêmeas (HOWARD, 2002). Essa predominância sexual pode ter correlação com fatores hormonais a serem ainda melhor estudados (FERRO et al., 2004).

Dentre as neoplasias malignas orais em cães, o mais frequente é o melanoma (MM) (WINGO, 2018), seguido do carcinoma de células escamosas e fibrossarcoma (FELIZZOLA et al., 1999; DE NARDI et al., 2002). O pulmão é o local mais comumente afetado por metástase e um dos tumores responsáveis por isso, é o MMO (DE NARDI et al., 2002; GIOSO, 2007).

O melanoma oral surge a partir da transformação tumoral de melanócitos, origina-se das células da crista neural e migra através das células endodérmicas e da mucosa ectodérmica, incluindo a mucosa oral (LÓPEZ et al., 2016). Pode estar localizado em qualquer parte da cavidade oral, no entanto a gengiva é o local mais comum (MCENTEE, 2012). Geralmente afeta mais cães idosos, com idade a partir dos 11 anos. Ele é considerado a forma mais letal de melanoma canino, com sobrevida estimada de apenas 65 dias em um animal não tratado (SPANGLER; KASS, 2006).

Os sinais clínicos incluem presença de uma massa na boca, sialorréia, halitose, exoftalmia, edema de face, epistaxe, dificuldade respiratória, dor ao abrir a boca, dor e dificuldade para deglutir, linfadenomegalia submandibular e perda de peso (RIBAS et al., 2015). O cansaço pode indicar um sinal de anemia ou de metástase pulmonar precoce em casos de neoformação oral pequena (PROULX et al., 2003).

Durante o exame físico, a avaliação da cavidade oral e palpação dos linfonodos regionais deve ser feita, uma vez que em casos de metástase, esses apresentam-se alterados em torno de 30,3 a 74% dos casos (LIPTAK; WITHROW, 2012).

O diagnóstico é geralmente feito pela citologia aspirativa com agulha fina, mas a histopatologia é frequentemente necessária para diferenciar entre formas benignas e malignas. A biópsia cirúrgica é mais importante, pois frequentemente apresentam ampla disseminação intraepitelial lateral (lentiginosa). A excisão cirúrgica deve levar em conta essa característica, e a apresentação de epitélio intacto flanqueando uma área ulcerada sobre o tumor primário. A avaliação da margem de segurança cirúrgica também aumenta a precisão do diagnóstico e prognóstico. Este último requer uma combinação de avaliação microscópica para atipia nuclear, contagem mitótica, grau de pigmentação, nível de infiltração e invasão, presença de metástases, podendo-se avaliar ainda pela imuno-histoquímica (LIPTAK, 2020; SMEDLEY et al., 2022).

Por ser altamente maligno, ter infiltração local e poder formar metástases, os exames de imagem são importantes aliados nesta investigação. A tomografia computadorizada é um exemplo, sendo uma excelente escolha e em casos de comprometimento da maxila ou do palato, fornece informações dos seios nasais com precisão (LIPTAK & WITHROW, 2013).

Para o tratamento do melanoma oral existem alternativas diversas, como cirurgia (LIPTAK & WITHROW, 2013), quimioterapia (CHOISUNIRACHON et al., 2015), eletroquimioterapia (SPUGNINI et al., 2012), e radioterapia (CANCEDDA et al., 2016). Apesar das opções terapêuticas disponíveis, o tratamento cirúrgico ainda é o mais utilizado. No entanto, no MM a excisão cirúrgica tem benefícios limitados e pode não ser suficiente para evitar o aparecimento de novas neoplasias ou metástases (COYLE, GARRETE, 2009).

Para que seja escolhido um tratamento, o estadiamento clínico e a natureza histopatológica do tumor devem ser levados em consideração. Mais uma vez a avaliação das margens cirúrgicas é essencial para a escolha do tratamento adequado (LIPTAK, 2020).

Eletroquimioterapia

A EQT começou a ser pesquisada na década de 1980 na França em experimentos *in vitro* e posteriormente em estudos clínicos em seres humanos (OLIVEIRA et al., 2009). A partir daí vem ganhando espaço entre as terapias antitumorais (RANGEL et al., 2021).

Em 1987, OKINO e MOHRI demonstraram o potencial da eletroporação no tratamento de câncer e estes combinaram aplicações de campos elétricos e bleomicina. Os padrões mais atuais de utilização da eletroporação para eletroquimioterapia foram primeiro relatados por MIR, em 1991 (BRUNNER, 2016). Desde então, publicações foram realizadas sobre as várias práticas clínicas da eletroporação, que incluem a indução de fármacos e genes em células, eletroquimioterapia e eletroporação irreversível (por uma técnica de ablação com um aparelho inovador chamado de Nanoknife muito utilizado em câncer de pâncreas), para o tratamento antitumoral (RANGEL et al., 2021).

Brasil e Argentina são os países com maior casuística de pacientes tratados no mundo com a EQT. Atualmente, o Brasil concentra o maior número de profissionais que realizam a técnica em medicina veterinária no mundo. Sua aplicação em medicina veterinária está se tornando cada vez mais frequente, por se tratar de uma técnica com eficácia em torno de 80% e acessível, quando comparada a outras técnicas de controle local, como a radioterapia (RANGEL et al., 2021).

O objetivo da EQT no tratamento oncológico é baseado na aplicação de campos elétricos em tumores, potencializando o efeito de fármacos antineoplásicos. A administração de drogas citotóxicas com pouca permeabilidade, como a bleomicina e a cisplatina; é combinada a EQT, onde pulsos elétricos intensos de curta duração desencadeiam a permeabilização transitória das células. Este fenômeno é conhecido como eletropermeabilização ou eletroporação (CEMAZAR et al., 2008). Quando pulsos elétricos associados ao quimioterápico são aplicados no local do tumor, aumenta-se a permeabilidade da membrana celular nas células tumorais, permitindo que o fármaco penetre (Figura 01). Junto a isso, o fluxo sanguíneo reduz, promovendo hipóxia e consequentemente maior acidez no meio extracelular, levando à necrose da massa tumoral (OLIVEIRA et al., 2009). Estudos já comprovaram que a eletroporação aumentou várias vezes o poder de citotoxicidade de certos fármacos antitumorais (SPUGNINI et al., 2015).

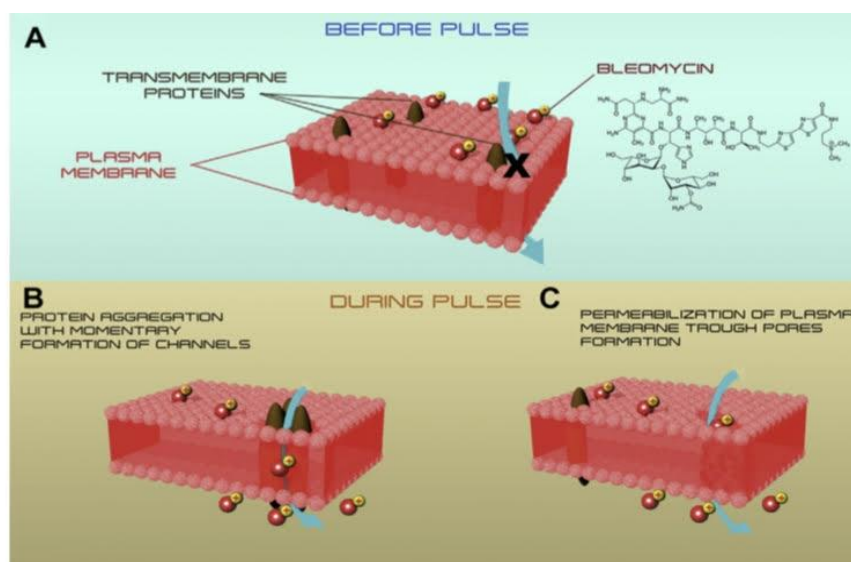


Figura 1. Esquema do mecanismo de eletroporação de perfusão de drogas.
Fonte: Electrochemotherapy in Veterinary Oncology, 2019.

A maior vantagem deste método é a diminuição da quantidade de quimioterápicos administrados aos pacientes e o aumento do efeito curativo local reduzindo o custo do tratamento (JUNIOR et al., 2008). Obrigatoriamente, a anestesia geral faz-se necessária durante a aplicação dos pulsos elétricos nos animais (SPUGNINI et al., 2008); KODRE et al., 2009; SILVEIRA et al., 2010). Vale ressaltar que apenas os pulsos elétricos não são capazes de produzirem efeitos sobre o tumor, sendo importante o uso do quimioterápico associado com o procedimento. Para obter a eficácia desejada é importante que os antitumorais se encontrem na periferia das células no momento dos pulsos, que formam poros transitórios na membrana

celular, permitindo que macromoléculas “carregadas” migrem por eles e alcancem o núcleo, promovendo alterações genéticas eventualmente. (UGEN et al., 2003; OLIVEIRA et al., 2009).

A dose do fármaco para aplicação é proporcional ao volume do tumor e pode ser usado intralesional ou intravenoso. Com o auxílio de um paquímetro é feita a mensuração do volume tumoral e são obtidas as medidas principais necessárias, como altura (A), largura (L) e profundidade (P). Com os valores em mãos, aplica-se na fórmula $A \times L \times P \times \pi / 6$ (SILVEIRA et al., 2010). A localização da neoplasia também é de extrema importância e pode-se adotar o sistema chamado de estadiamento clínico TNM (tumor / linfonodo / metástase), obedecendo as diretrizes estabelecidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS). O estadiamento clínico TNM é indispensável para a classificação do câncer e a escolha do método de tratamento para o mesmo (VAIL; WITHROW, 2007; LIPTAK; WITHROW, 2007).

Pulsos elétricos retangulares de 1000 a 1300 Volts (V), com duração de 100 microssegundos (μ s) e corrente máxima de 16 ampères (A) são indicados; pulsos elétricos muito altos podem implicar em destruição da pele e tecidos adjacentes, o que resulta em destruição celular, por isso devem ser evitados (DALECK et al., 2016). Estudos *in vivo* em camundongos, ratos hamsters e coelhos foram necessários para comprovar a eficácia antineoplásica da eletroquimioterapia em diferentes tipos de neoplasias, tais como sarcoma, gliomas, carcinomas e melanomas. Essas pesquisas serviram para revelar que a utilização dos produtos elétricos provocava a redução total de pelo menos 80% das neoplasias cutâneas e subcutâneas, que já não respondiam aos antitumorais tradicionais (CEMAZAR et al., 2008). MIR et al. (1998) descrevem a EQT como um método de tratamento com alto índice de remissão tumoral e com pequena porcentagem de recidivas e/ou metástases próximas a/ou distantes do local do tumor inicial; além de apresentar poucos efeitos adversos. Segundo GIORDINO et al. (2006), a EQT não se mostra com boa eficácia no tratamento de tumores de origem óssea e hematopoiética. SILVEIRA et al. (2010), consideram a aplicação intralesional de quimioterápico pouco eficaz em massas com grandes volumes e/ou ulceradas.

Os fármacos mais utilizados na eletroquimioterapia atualmente são o sulfato de bleomicina e a cisplatina. Ambos possuem alto potencial citotóxico, além de serem bastante eficiente no tratamento e no controle neoplásico (RANGEL et al., 2021).

O sulfato de bleomicina (BLM) é o fármaco que em estudos *in vitro* e *in vivo* apresentou maior potencialização. A catástrofe mitótica e outra morte semelhante a apoptose (*apoptosis-like*) são os dois mecanismos de morte celular associados à bleomicina em eletroquimioterapia (RANGEL et al., 2021). É um antibiótico antineoplásico, glicopeptídico citotóxico potente,

derivado da fermentação do *Streptomyces verticillus*. Ele apresenta maior ação na fase G2 do ciclo celular atuando na síntese de DNA e com menor expressão de RNA. É empregado no tratamento de linfomas e carcinomas espinocelulares de cães e gatos. Seus efeitos colaterais podem ser gastrointestinais, dermatológicos e principalmente respiratórios, devido à fibrose pulmonar (LANORE & DELPRAT, 2004; RODASKI & DE NARDI, 2006).

A cisplatina (CDDP) é um sal metálico derivado da platina e citotóxico para células neoplásicas, que age independentemente do ciclo celular. É um fármaco de grande utilização no tratamento de diversas neoplasias, entre elas o carcinoma espinocelular, o melanoma e o adenoma. A sua citotoxicidade pode causar efeitos colaterais que podem levar a alterações hematológicas, gastrintestinais e principalmente renais (BRUNNER, 2016). A CDDP e outros agentes à base de platina são importantes fármacos no uso da EQT por terem alto poder citotóxico (DASARI, TCHOUNWOU, 2014). A CDDP quando administrada como agente único funciona contra vários tipos de neoplasias, enquanto que a BLM funciona se tiver a eletroporação (MIR et al., 2003). Vale salientar que a cisplatina não é indicada para felinos por via intravenosa, pois pode provocar fibrose pulmonar e dispnéia aguda, além de ser nefrotóxica (BRUNNER, 2016).

Em relação aos casos oncológicos, a EQT é citada em regiões anatômicas com mínima possibilidade de margem cirúrgica adequada para excisão tumoral, como pálpebras, narinas, orelhas, lábios, cavidade oral, vulva, períneo e membros. Há descrições de uso para cães e gatos em carcinoma mamário, mastocitoma, hemangioma, hemangiosarcoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma basocelular, adenoma e adenocarcinoma perianal, ganglioneuroblastoma, linfossarcoma, fibrossarcoma, hemangiopericitoma, epulis ecantomatoso, lipossarcoma, neurofibrossarcoma, tricoepiteliossarcoma, melanoma, melanocitoma, plasmocitoma, epitelioma, rabdomiossarcoma e tumor venéreo transmissível canino (TVT) (SPUGNINI et al., 2007; SILVEIRA et al., 2010; BRUNNER, 2016).

Sessões em que a técnica cirúrgica não permita margem livre de tumor, a EQT pode ser aplicada como coadjuvante para aumentar a eficiência do procedimento. Durante a cirurgia, o tumor é ressecado com a maior margem possível, sendo feita a aplicação do quimioterápico por via venosa ou local e na sequência é realizada eletroporação da ferida cirúrgica com margens de segurança. A cicatrização da ferida cirúrgica ocorre normalmente, sem deiscência ou necrose no pós-operatório. Tumores menores que 3cm são os que apresentam melhor resposta na medicina veterinária. Não é recomendado seu uso em animais com metástases sintomáticas ou de rápido avanço em virtude da redução da expectativa de cura (BRUNNER, 2016).

Descrição do Caso

No dia 24.02.2022, o canino macho de raça pitbull e com idade aproximada de 12 anos foi trazido para a primeira consulta oncológica na clínica veterinária Caminho dos Bichos. O paciente apresentava histórico de vômitos, dispnéia e dificuldade para deglutir associada a engasgo após ingestão de ração e água, além de tosse. Os tutores relataram que em janeiro observaram uma massa dentro da cavidade oral do animal, durante o latido. Ressaltaram que não viram antes porque o paciente não é muito dócil e não permitia a manipulação da boca. Já havia realizado exames de imagem (radiografia de tórax e ultrassonografia abdominal) para pesquisa de metástase, os quais estavam sem alterações, além de possuir uma citologia desta neoformação oral, realizada anteriormente, sugestiva de sarcoma.

Ao exame físico, observou-se a presença de grande massa em região oral, quase que fechando a glote, o que explicava a dificuldade respiratória e de deglutição. A neoformação possuía uma coloração acinzentada, com alguns pontos negros e rosáceos, consistência mista entre amolecida e sólida. No ato da consulta, o animal não permitiu uma exploração oral por completo, então foram solicitados exames pré-operatórios, tais como hemograma, tempo de coagulação sanguínea, bioquímico, eletrocardiograma e ecocardiograma (risco cirúrgico), para a realização da cirurgia.

No dia 11.03.2022, após 15 dias depois da primeira consulta, o paciente foi submetido a cirurgia para retirada da neoformação da cavidade oral (figura 02) associada à EQT. Após toda a preparação pré-operatória, com o paciente mantido obrigatoriamente anestesiado, a fim de evitar dor e desconforto, o tumor foi removido por meio de ressecção, com o auxílio de bisturi elétrico e colocado em um recipiente com formol a 10%, sendo encaminhado para exame histopatológico. Em seguida, foi feita a hemostasia e aplicação endovenosa do sulfato de bleomicina, na dose de $10.000\text{ui}/\text{m}^2$, o equivalente a $10.000\text{UI}/0,72\text{ m}^2$, totalizando um volume de $10.000 \times 0,72\text{ m}^2 = 7.200 / 3.000$ (da diluição do pó liofilizado contido no frasco de 15U com 5 ml de H₂O para injeção) = 2,4 ml. Respeitado o tempo mínimo de 8 minutos recomendado pelo protocolo padrão de procedimentos de eletroquimioterapia para aplicação do campo elétrico, conforme RANGEL et al., 2021; foi iniciada a sessão. A intensidade dos pulsos elétricos utilizados foi de 1.300 volts por cm e a duração foi de 8 pulsos em 100 microssegundos, o que equivale a 0,0001 segundo. Finalizando, a ferida cirúrgica foi suturada com fio absorvível poligalactina 2-0 absorvível (Figura 04).



Figura 2. Melanoma oral em canino pitbull antes da cirurgia.
Fonte: ROCHA, 2022.



Figura 3. Aparelho de eletroquimioterapia (VET CP 125).
Fonte: FERRAZ, 2020.

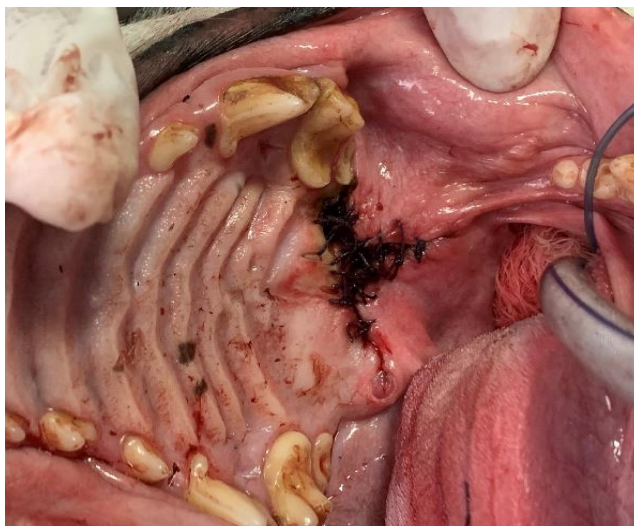


Figura 4. Sutura em região de palato com fio absorvível poligalactina 2-0, após retirada do MMO em cão.
Fonte: ROCHA, 2022.

Resultados e discussão

O diagnóstico pelo exame histopatológico foi de melanoma. Apresentando achados macroscópicos como aspecto irregular, coloração acinzentada e consistência macia. Ao corte, o tumor apresentava-se homogêneo, multinodular, branco-acastanhado e macio. Nos achados microscópicos, mucosa oral na região de palato com lâmina própria expandida e substituída por neoplasia de células melanocíticas, densamente celular, com má delimitação, não encapsulada, de padrão sólido, sustentada por delgado tecido fibrovascular. As células eram poligonais a fusiformes, com citoplasma escasso, granular e eosinofílico, com rara quantidade de células com granulação citoplasmática amarronzada (melanina). Os núcleos eram redondos, de cromatina grosseira e um nucléolo evidente. Anisocitose e anisocariose acentuadas com duas figuras de mitose por campo na objetiva de maior aumento (40x). O epitélio tinha revestimento hiperplásico. As células tumorais ultrapassaram as margens do fragmento, delimitadas pelo nanquim, sendo consideradas como margens comprometidas. Tratando-se de uma neoplasia maligna, com prognóstico reservado.

No primeiro retorno pós-cirúrgico do paciente, em 31.03.2022 (Figura 05), a tutora relatou que o canino já estava se alimentando bem e sem dificuldades e mantendo toda a sua rotina. Notou-se aumento de peso (24,5 kg) e melhora na qualidade de vida. Na inspeção da cavidade oral notou-se nítida evolução da ferida cirúrgica, pontos já totalmente absorvidos, com ausência de secreção ou quaisquer sinais de inflamação.

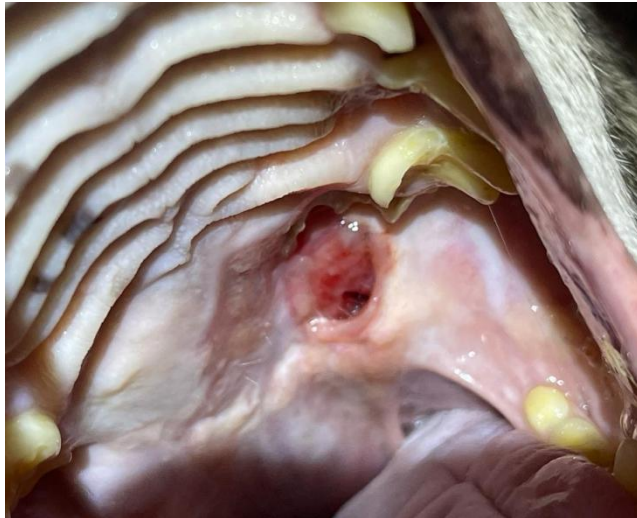


Figura 5. Primeiro retorno do paciente após 20 dias de evolução pós-cirúrgica.
Fonte: FERRAZ, (2022).

Após 40 dias de evolução pós-cirúrgica, no dia 20.04.2022, ocorreu o segundo retorno (Figura 06), sendo observada evolução satisfatória, melhora significativa da lesão, sem sinais de recidiva do tumor. O animal apresentava-se em bom estado físico para a idade, alimentando-se bem, boa ingesta de água e manutenção de suas necessidades fisiológicas. Tendo em vista que o cão já era idoso, o uso da EQT associada a cirurgia, apresentou o resultado esperado. Apenas uma sessão do método foi necessária até o momento. No entanto, em casos em que não há remissão completa do tumor, pode-se fazer uma nova sessão, até que se tenha êxito no tratamento, como citam Tozon et al., (2016).



Figura 6. Segundo retorno do paciente após 40 dias de evolução pós-cirúrgica.
Fonte: FERRAZ, (2022).

Segundo VCOG (2011); SUZUKI et al. (2016), o sucesso da EQT no MMO, depende de vários fatores, como a intensidade do campo elétrico, o número de pulsos, a duração dos pulsos, a frequência de repetição do pulso, o tamanho das células, o tamanho do tumor em si, além de se a neoplasia é metastática ou não.

O prognóstico do paciente pelo exame de histopatológico foi considerado reservado, por se tratar de um tumor maligno, com margens comprometidas, porém a evolução do paciente e o resultado final, após a retirada da massa e da primeira sessão da EQT foram considerados positivos. Pode-se dizer que a eficácia do tratamento foi de acordo com o que RANGEL et al., (2021), falam em sua obra.

A eletroquimioterapia é segura para pacientes geriátricos causando menos desconfortos e efeitos colaterais, quando comparada com outras modalidades de tratamento (MURPHY, et al., 2008), a exemplo do paciente deste relato.

Em casos como este, a EQT é uma aliada da cirurgia, uma vez que sem margem de segurança, apenas a retirada do tumor não seria suficiente para prevenir recidiva local ou a distância, como afirma BRUNNER, (2016). O paciente segue com qualidade de vida, sem recidiva e com seu modo de vida de antes da neoplasia restaurado.

Conclusão

A eletroquimioterapia é uma opção terapêutica na medicina oncológica, principalmente em pacientes sem margens de segurança na remoção cirúrgica do tumor, em tumores de difícil ressecção e falhas anatômicas. É interessante ressaltar, que a preocupação com a qualidade de vida e bem-estar dos pacientes oncológicos deve ser primordial e a escolha da terapia, deve levar isso em consideração. Reestabelecer ao máximo a saúde do paciente e devolvê-lo ao seu estado de higidez normal é o grande objetivo dos profissionais que promovem o bem-estar e a saúde. O uso da EQT associado a outras terapias, como a cirurgia, é uma opção mais acessível, com boa eficácia, menos efeitos colaterais e baixas chances de recidiva do tumor.

2. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O ESO é uma importante experiência no final da graduação, permitindo aliar os conhecimentos adquiridos na universidade a situações práticas da vida profissional. É de extrema relevância, a oportunidade de acompanhar os casos, observando o raciocínio clínico e diagnóstico, a decisão terapêutica e a postura profissional. Aliado a isso, a variedade da

casuística, permitiu facilmente a escolha do caso relatado, principalmente pela necessidade de conhecimentos em novas opções terapêuticas, como a EQT. Demonstrando também a preocupação com o sucesso terapêutico e bem-estar do paciente oncológico.

3. REFERÊNCIAS

BRUNNER, C. H. M. Eletroquimioterapia. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A, B. **Oncologia em cães e gatos**. Rio de Janeiro - RJ: 2016. p. 249 - 257.

CANCEDDA, S.; ROHRER, C.; BLEY; ARESU, L.; DACASTO, M.; LEONE, V. F.; PIZZONI, S.; GRACIS, M.; MARCONATO, L. Efficacy and side effects of radiation therapy in comparison with radiation therapy and temozolomide in the treatment of measurable canine malignant melanoma. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 14, n. 4, p. e146–e157, dez. 2016.

CEMAZAR, M., TAMZALI, Y., SERSA, G., TONZON, N., MIR, L. M., MIKLAVIC, D., ... TEISSIE, J. Electrochemotherapy in veterinary oncology. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, (2008). 22(4), 826–831.

CHOISUNIRACHON, N.; JAROENSONG, T.; YOSHIDA, K.; SAEKI, K.; . MOCHIZUKI, M.; NISHIMURA, R.; SASAKI, N.; NAKAGAWA, T. Effects of low-dose cyclophosphamide with piroxicam on tumour neovascularization in a canine oral malignant melanoma-xenografted mouse model. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 13, n. 4, p. 424–432, dez. 2015.

COTRAN, R. S; KUMAR, V; COLLINS, T. Neoplasia. In: **Patologia Estrutural e Funcional**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p. 233-241.

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

DASARI S.; TCHOUNWOU P. B. Cisplatin in concert therapy: molecular mechanisms of action. **European Journal Pharmacology**. v.5, p. 364 – 378. 2014.

DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. **Oncologia em cães e gatos**. 2ª edição. Rio de Janeiro - RJ: ROCA, 6 de julho de 2016.

DE NARDI, A. B., RODASKY, S., SOUSA, R. S., COSTA, T. A., MACEDO, T. R., RODIGHERI, S. N., RIOS, A., & PERKARZ, C. H. Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamento em cães, atendidos no hospital veterinário da Universidade Federal do Paraná. **Archives of Veterinary Science**, 7(2), 15-26. 2002.

DE PAULA, R. C. L. **Eletroquimioterapia em cães – revisão bibliográfica**. Gama – DF: 2019.

DIAS, F. G. G., NEOPLASIAS ORAIS NOS ANIMAIS DE COMPANHIA – REVISÃO DE LITERATURA NEOPLASMS IN ORAL PETS - LITERATURE REVIEW. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**. 2013.

FERRO, D. G., LOPEZ, F. M., VENTURINI M. A. F. ., CORREA H. L. & GIOSO M. A. Prevalência de neoplasias da cavidade oral de cães atendidos no Centro Odontológico Odontovet entre 1994 e 2003. **Arq. Ciên. Vet. Zool.**, UNIPAR, 7: 123-128, 2004.

FELIZZOLA, C. R.; STOPIGLIA, A. J.; DE ARAÚJO, N. S. Oral Tumors in dogs. Clinical aspects, exfoliative cytology and histopathology. **Ciência Rural**, v. 29, n. 3, p. 499–506, 1999.

GIORDINO, R.; FINI, M.; BONAZZI, V.; CADOSSO, R.; NICOLINI, A.; CARPI, A. Electrochemotherapy: a novel approach to the treatment of metastatic nodules on the skin and subcutaneous tissues. **Biomed.Pharmac.**, v. 60, n. 8, p. 458-462, 2006.

GIOSO, M. A. Neoplasia da cavidade oral. In: **Odontologia veterinária para o clínico de pequenos animais**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2007. Cap. 10. p. 91-100.

GUIDUCE, M. V. S. **Eletroquimioterapia em cães e gatos**. Botucatu - SP: 2011.

HANNAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell**, v. 144, p. 646-674, 2011.

HOWARD P. E. **Neoplasias del maxilar y la mandíbula**, p. 257-265. In: Birchard S. J. & Sherding R. G. (Eds), *Manual Clínico de Procedimientos em Pequenas Especies*, Vol. II. McGraw Hill, Madrid, Espanha, 2002.

IMPELLIZERI. J., AURISICCHIO, L., FORDE, P., & SODEN, D. M. Electroporation in veterinary oncology. **Veterinary Journal**, 2016. 217, 18 – 25.

JUNIOR, O. P.; TELLÓ, M.; OLIVEIRA, L.; ZANELLA, R.; OLIVEIRA, R.T.; SILVA, C. C. F.; LEMES, A.; GIOSO, M. A.; BARBUTO, J. A.; BUZAID, A. C. Efeito anti-tumoral do campo elétrico potencializando quimioterápicos: estudos no modelo animal. **Rev. Bras. Cir. Cab. Pesc.**, 2008. v. 37, n. 2, p. 76-81.

KODRE, V.; CEMAZAR, M.; PECAR, J.; SERSA, G.; COR, A.; TOZON, N. Electrochemotherapy compared to surgery for treatment of canine mastcell tumours. **In vivo**, v. 23, p. 55-62, 2009.

LANORE, D.; DELPRAT, C. **Quimioterapia anticancerígena**. Rio de Janeiro: Editora Roca, 2004. 179 p.

LIPTAK, J. M.; WITHROW, S. J. Cancer of the gastrointestinal tract. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. **Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology**. 4. ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2007. p. 455-510.

LIPTAK, J. M.; WITHROW, S. J. Cancer of the Gastrointestinal Tract. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. (Ed.). **Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**. 5th ed. St. Louis: Elsevier - Saunders. p. 381–431. 2012.

LIPTAK T. M., WITHROW S. J., Cancer of the Gastrointestinal Tract. In: Wilthrow S. J. MACEWEN E. G., editors. **Small Animal Clinical Oncology**. 5th ed. St. Louis, MO: Saunders. P. 381-431. 2013.

LIPTAK, J.M. Histologic margins and the residual tumour classification scheme: Is it time to use a validated scheme in human oncology to standardise margin assessment in veterinary oncology? **Vet. Comp. Oncol.** 2020, 18, 25–35.

LÓPEZ, F.; RODRIGO, J.P.; CARDESA, A.; TRIANTAFYLLOUT, A.; DEVANEY, K.O.; MENDENHALL, W.M.; HAI-GENTZ, M., Jr.; STROJAN, P.; PELLITERI, P.K.; Bradford, C.R.; et al. Update on primary head and neck mucosal melanoma. **Head Neck** 2016, 38, 147–155.

MCENTEE, M. C. Clinical behavior of nonodontogenic tumors. In: ARZI, B.; VERSTRAETE, F. J. M. (Ed.). **Oral and maxillofacial surgery in dogs and cats**. Pennsylvania: Elsevier, p. 387–402. 2012.

MIR, L. M.; GLASS, L. F.; SERŠA, G.; TEISSIÉ, J.; DOMENGE, C.; MIKLAVČIČ, D.; JAROSZESKI, M. J.; ORLOWSKI, S.; REINTGEN, D. S.; RUDOLF, Z.; BELEHRADEK, M.; GILBERT, R. A.; ROLS, M. P.; BELEHRADEK JR., J.; BACHAUD, J. M.; De CONTI, R. C.; ŠTABUC, B.; ČEMAŽAR, M.; CONINX, P.; HELLER, R. Effective treatment of cutaneous and subcutaneous malignant tumours by electrochemotherapy. **Brit. J. Canc.**, v. 77, n. 12, p. 2336-2342, 1998.

MIR L. M., MORSLI, N., GARBAY, J. R. et al. Electrochemotherapy: a new treatment of solid tumors. *J. Exp. Clin. Cancer Resp.*, v. 22, n. 4, p. 145-148, 2003.

MURPHY, S., MURPHY, S., SPUGNINI, E. P., PIZZUTO, M., FILIPPONI, M., ROMANI, L., ... CEMAZAR, M. Electrochemotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma in cats: A preliminary report. **In Vivo**, 2008. 22(1), 1–9.

OKINO, M.; MOHRI, H. Effects of a high-voltage electrical impulse and na anticâncer drug on *in vivo* growing tumors. **Jap. J. Cancer Res. Gann.** V. 78, n. 12, 1987.

OLIVEIRA, L. O.; OLIVEIRA, R. T.; GOMES, C.; TELLÓ, M. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B.; RODASKI, S. **Oncologia em cães e gatos**. São Paulo: Ed. Roca, 2009. p. 600-606.

PAZZI, P., RIXON, A. J. and STEENKAMP, G. Treatment of canine oral melanomas: A critical review of the litetature. *Veterinary sciences*. 2022. MARELO, B. R. S. **A eletroquimioterapia no tratamento de neoplasias em gatos**. Coimbra, 2018.

PROULX, D.R.; DVM, D.M.R.; Ms, R.K.D.; HAUCK, M.L.; DMV, L.E.W.; HORN, B.; DMV, G.S.P.; THRALL, D.E. A Retrospective Analysis of 140 Dogs with Oral Melanoma Treated with External Beam Radiation. **Vet. Radiol. Ultrasound** 2003, 44, 352–359.

RANGEL, M. M. M.; SUZUKI, D. O. H.; PINTARELLI, G. B. **Eletroquimioterapia**. In: FERREIRA, M. G. P. A.; DE NARDI, A. B. Manual prático de quimioterapia antineoplásica em cães e gatos. São Paulo - SP: 2021. p. 197 - 211.

RANGEL, M. M. M. Novel application for electrochemotherapy: Immersion of nasal cavity in dog. **Artificial Organs**, v. 41, n. 8, p. 767-773, dez. 2016.

RIBAS, C. R.; PRADO, A. M. B.; CAPRIGLIONE, L. G. A.; FRIESEN, R.; CEREDA, A. H. S.; FRANÇA, J. F.; DORNBUSCH, P.T. Aspectos clínicos e fatores prognósticos do melanoma oral de quatro cães. **Ciência Animal**. v. 25, n. 2, p.07-12, 2015.

ROSENTHAL, R. C. **Segredos em Oncologia Veterinária**. 1. ed. Rio Grande do Sul: Artmed, 2004. 296 p.

REQUICHA, J. F.; PIRES, M. A.; ALBUQUERQUE, A. M. e VIEGAS, C. A. Neoplasias da cavidade oral do cão – Breve revisão. **Ver. Bras. Med. Vet**, 2015.

RODASKI, S.; DE NARDI, A. B. **Quimioterapia antineoplásica em cães e gatos**. Curitiba: Bio editora, 2006. 200p.

SMADLEY R.C; SEBASTIAN K.; KIUPEL M. Diagnosis and prognosis of canine melanocytic neoplasms. **Vet. Sci**. 2022, 9, 175.

SILVA, M. A. Aspectos clínicos epidemiológicos das neoplasias da cavidade oral de caninos e avaliação de diferentes protocolos no tratamento do melanoma oral. Seropédica, RJ: 2018.

SILVEIRA, L. M. G.; BRUNNER, C. H. M.; CUNHA, F. M.; FUTEMA, F.; CALDERARO, F. F.; KOZLOWSKI, D. Utilização de eletroquimioterapia em neoplasias de origem epitelial ou mesenquimal localizadas em pele ou mucosas de cães. **Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.**, São Paulo, v. 47, n. 1, p. 55-66, 2010.

SPANGLER, W.L.; KASS, P.H. The histologic and epidemiologic bases for prognostic considerations in canine melanocytic neoplasia. **Vet Pathol**. 2006, 43, 136–149.

SOUZA, L. P. G. **Eletroquimioterapia como tratamento de carcinoma de células escamosas em gatos: estudo retrospectivo**. Lisboa, 2021.

SPUGNINI, E. P.; FANCIULLI, M.; CITRO, G.; BALDI, A. Preclinical models in electrochemotherapy: the role of veterinary patients. **Future Oncology**, v. 8, n. 7, p. 829–837, jul. 2012.

SPUGNINI, E. P.; BALDI, A. Electrochemotherapy in veterinary oncology: State-of-the-Art and Perspectives. **Vet small**. 2019.p. 967 – 976.

SPUGNINI, E. P., BALDI, F., MELLONE, P., FEROCCE, F., D'AVINO, A., BONETTO, F., BALDI, A. Patterns of tumor response in canine and feline cancer patients treated with electrochemotherapy: Preclinical data for the standardization of this treatment in pets and humans. **Journal of Translational Medicine** (2007). 5, 1–6.

SPUGNINI, E. P., DOTSINSKY, I., MUDROV, N., CITRO, G., CARUSO, G., CARDELLI, P., & BALDI, A. Electrochemotherapy-induced radiation recall in a cat. **In Vivo**, 2008. 22(6), 751–754.

SPUGNINI, E.; 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**, v. 16, n. 1, p. 43–52, 18 dez. 2015.

SUZUKI, D., MARQUES C, RANGEL M. Conductive gel increases the small tumor treatment with electrochemotherapy using needle electrodes. **Artif Organs** 40, 705-711. 2016.

TOZON N., LAMPREHT TRATAR U., ZNIDAR K, SERSA G, TEISSIE J, CEMAZAR M. Operating procedures of the electrochemotherapy for treatment of tumor in dogs and cats. **J Vis Exp**. 2016 (116).

UGEN, K.E.; HELLER, R. Electroporation as a method for the efficient in vivo delivery of therapeutic genes. **DNA Cell Biol.**, v.22, p. 753, 2003.

VAIL, D. M.; WITHROW, S. J. **Tumors of the skin and subcutaneous tissues. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology.** 4. ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2007. p. 375-401.

VCOG-CTCAE. Veterinary Cooperative Oncology Group - Common terminology criteria for adverse events (VCOG-CTCAE) following chemotherapy or biological antineoplastic therapy in dogs and cats v1. 0. **Vet Comp Oncol**. 14(4):417–446, 2011.

WINGO, K. Histopathologic Diagnoses from Biopsies of the Oral Cavity IN 403 Dogs and 73 Cats. **J. Vet. Dent**. 2018, 35, 7-17.

