



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**  
**“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**  
Faculdade de Medicina Veterinária  
Câmpus de Araçatuba

**Stéfani Karin Martiniano de Almeida**

# **Avaliação da Eficácia de Diferentes Terapias no Mastocitoma Canino: Revisão Sistemática**

**Araçatuba – São Paulo**  
**2017**

**Stéfani Karin Martiniano de Almeida**

## **Avaliação da Eficácia de Diferentes Terapias no Mastocitoma Canino: Revisão Sistemática**

Trabalho Científico, como parte do Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, câmpus de Araçatuba, para obtenção do grau de Médico Veterinário.

**Orientadora: Profa. Dra. MARION BURKHARDT DE KOIVISTO**

**Araçatuba – São Paulo  
2017**

## **ENCAMINHAMENTO**

Encaminhamos o presente Trabalho Científico para que a Comissão de Estágios Curriculares tome as providências cabíveis.

---

**Stéfani Karin Martiniano de Almeida**  
**Estagiária**

---

**Profa. Dra. MARION BURKHARDT DE KOIVISTO**  
**Orientadora**

**Araçatuba–São Paulo**

**Novembro / 2017**

# Avaliação da Eficácia de Diferentes Terapias no Mastocitoma Canino: Revisão Sistemática

Stéfani Karin Martiniano de Almeida

## RESUMO

O mastocitoma é o segundo tumor cutâneo mais comum na espécie canina, se caracteriza pela presença de células neoplásicas e proliferações anormais de mastócitos, podendo ter origem cutânea e visceral. São mais frequentemente detectados na faixa etária de oito a nove anos e sua etiopatogenia possui um caráter multifatorial. O diagnóstico do mastocitoma é baseado principalmente na citologia aspirativa com agulha fina, exame histopatológico das lesões e a imuno-histoquímica. Existe diversas terapias para o tratamento do mastocitoma canino e a escolha do seu tratamento irá variar principalmente pelo grau histopatológico desta neoplasia. O objetivo desta revisão sistemática foi avaliar a eficácia de diferentes tipos de terapias no mastocitoma canino. Foi realizada revisão sistemática de literatura utilizando-se 13 artigos retirados dos bancos de dados PubMed, Science Direct e Google acadêmico. A principal estratégia de busca utilizada foi: “*Mastocytoma*” AND “*Therapy*” AND “*Canine*”. Nenhum filtro quanto ao ano de publicação ou tipo de estudo foi utilizado. Os trabalhos foram classificados de acordo com as escalas de Jadad et al. (1996) e de Cook et al. (1995). As terapias analisadas foram avaliadas de acordo com a sua eficácia para remissão da neoplasia e o maior tempo sem recidivas do mastocitoma. Pode se concluir que as terapias de eletroquimioterapia e radioterapia foram consideradas viáveis para o tratamento do mastocitoma canino, podendo variar a eficácia dependendo do grau, tamanho e metástases desta neoplasia. Entretanto, a terapia de aplicação intralesional de solução hipotônica no mastocitoma apresentou utilidade questionável.

**Palavras-chave:** Neoplasia. Radioterapia. Eletroquimioterapia. Mastocitoma Cutâneo. Animais.

# Evaluation of the Efficacy of Different Therapies in Canine Mastocytoma: Systematic Review

Stéfani Karin Martiniano de Almeida

## SUMMARY

Mastocytoma is the second most common cutaneous tumor in the canine species. It is characterized by neoplastic cells and abnormal proliferations of mast cells, which may have cutaneous and visceral origin. They are most frequently detected in the age group of eight to nine years and its etiopathogeny has a multifactorial character. The diagnosis of mastocytoma is based mainly on fine needle aspiration cytology, histopathological examination of lesions and immunohistochemistry. There is a wide range of therapies for the treatment of canine mastocytoma; the choice of their treatment will vary mainly by the prognosis of the patient. The objective of this systematic review was to evaluate the efficacy of different types of therapies in canine mastocytoma. A systematic literature review was carried out using 13 articles taken from PubMed, Science Direct and Google academic databases. The main search strategy used was "Mastocytoma" AND "Therapy" AND "Canine". No filter by year of publication or type of study was used. The work was classified according to the scales of Jadad et al. (1996) and Cook et al. (1995). The therapies analyzed were evaluated according to their efficacy for remission of the neoplasia and the longer time without recurrence of the mastocytoma. It can be concluded that electrochemotherapy and radiotherapy therapies were considered viable for the treatment of canine mastocytoma, and their effectiveness may vary, depending on the degree, size and metastasis of this neoplasm. However, the intralesional application of hypotonic solutions in mastocytoma presented questionable utility.

**Key- Words:** Neoplastyc. Radiotherapy. Electrochemotherapy. Mastocytoma Cutaneous. Animals.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Número de trabalhos selecionados em relação a cada método de tratamento do mastocitoma canino. ....	12
Tabela 2. Classificação dos trabalhos quanto a sua confiabilidade, utilizando-se a escala de Jadad et al., (1996) e de Cook et al., (1995) mostrando método de tratamento, autores, ano de publicação e tipos de estudos.....	13
Tabela 3. Avaliação das terapias em relação aos autores, ano de publicação, número de animais tratados para o mastocitoma (MCT), protocolos utilizados, relacionando posologia e resultados. ....	14

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

EQT	Eletroquimioterapia
GC	Grupo Controle
GT	Grupo Tratado
MCT	Mastocitoma
SRD	Sem Raça Definida

# SUMÁRIO

RESUMO PORTUGUÊS

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO.....	9
2. MATERIAIS E MÉTODO .....	11
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	12
4. CONCLUSÃO .....	21
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	21



## 1. INTRODUÇÃO

O mastocitoma canino se caracteriza pela presença de células neoplásicas e proliferações anormais de mastócitos, podendo ser de origem cutânea ou visceral (KRAEGEL; MADEWELL; 2000). O mastocitoma é o segundo tumor cutâneo mais comum no cão, apresenta incidência de 16% a 21% dos tumores cutâneos (BOSTOCK, 1986), podendo ocorrer em cães de qualquer idade (HENDERSON; BREWER Jr., 2007). A maior ocorrência dessa neoplasia é em animais sem raça definida (SRD) (GALECK et al., 2009), contudo é notado uma maior predisposição racial, em Boxers, Boston terriers, bulldogues e Shar-pei chineses. (HENDERSON; BREWER Jr., 2007). A etiopatogenia do mastocitoma é desconhecida, entretanto, pode apresentar caráter multifatorial, existindo diversas teorias que associam a neoplasia com inflamações crônicas, carcinógenos tópicos, dermatites, lesões crônicas e causas genéticas (LONDON; THAMM, 2013). A maioria dos mastocitomas em cães ocorrem no subcutâneo e derme da pele (LONDON; SEGUIN, 2003), apresentando-se como nodulações avermelhadas na derme, não encapsulados e com tamanho variando de 1 a 30 cm de diâmetro. Geralmente esses nódulos possuem consistência firme ou flutuante, elevados, bem ou mal circunscritos, pedunculares ou vegetantes, eritematosos ou ulcerados e muitas vezes são encontrados infiltrados no subcutâneo e na musculatura (KRAEGEL; MADEWELL, 2000). A história e sinais clínicos de cães com mastocitoma pode se complicar pelos sinais atribuídos à degranulação das células dos mastócitos neoplásicos. Nestas células ocorre liberação maciça de substâncias vasoativas presentes nos grânulos citoplasmáticos que são histamina, heparina e outras aminas vasoativas (TAMS; MACY, 1981; GRANO et al., 2012). Estas substâncias por sua vez, ocasionam nos animais sinais clínicos, como náuseas, vômitos, apatia, hematoquezia, deficiência na cicatrização, entre outros, causando assim graves efeitos sistêmicos, que caracterizam a síndrome paraneoplásica do mastocitoma. O diagnóstico do mastocitoma é baseado principalmente na citologia aspirativa com agulha fina (CAAF), exame histopatológico das lesões e a imuno-histoquímica (MACY, 1985). Existem diversos sistemas de classificação do mastocitoma, como o de Bostock (1973) que desenvolveu sistema que classifica o mastocitoma em três graus histológicos. Outro método de classificação é o de Patnaik et al. (1984) que elaboraram sistema de estadiamento tumoral, subdivididos em três categorias: (1) bem diferenciado; (2) moderadamente diferenciado; e (3) pouco diferenciado e por fim o estadiamento clínico, elaborado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que desenvolveu este método para a determinação da extensão da doença e do estado geral do paciente (LONDON; SEGUIN, 2003; LONDON; THAMM, 2013). A realização e correlação destes métodos é considerado de extrema importância para determinar o prognóstico desta neoplasia e assim auxiliar e direcionar o melhor tratamento

(LONDON, 2009; GALECK et al., 2009). Portanto, a escolha do tratamento do mastocitoma depende do seu prognóstico, sendo a excisão cirúrgica ampla uma das principais escolhas de tratamento, e indicada para todos os cães com mastocitoma, porque mesmo que o nódulo seja pequeno, a microscopia das células neoplásicas do mastocitoma abrange mais que a região macroscópica do nódulo neoplásico (LONDON, 2009; TAMS; MACY, 1981). Historicamente a excisão cirúrgica deve incluir uma margem de 3 cm ao redor do tecido normal. Recentemente surgiram evidências, que uma margem de 1 a 2 cm ao redor do tecido normal seria suficiente para excisão completa de diversos mastocitoma (LONDON; THAMM, 2013). Já que a maioria dos mastocitomas caninos apresentam aspecto benigno e estadiamento clínico e histológico de baixo grau, geralmente a excisão cirúrgica com ampla margem é suficiente para remoção completa do mastocitoma e assim diminuir as chances de recidiva. Entretanto, no mastocitoma localizado em extremidades mais distais, com poucas margens de ressecção ou de classificação histológica de grau intermediário a alto (LONDON; THAMM, 2013; MACY, 1981), é necessário a ressecção cirúrgica correlacionada à outras terapias, como a quimioterapia, radioterapia, a eletroquimioterapia e a aplicação intralesional de soluções hipotônicas.

A quimioterapia no mastocitoma correlacionada a sua ressecção, é indicada como terapia adjuvante de mastocitoma de grau 3 e para pacientes com metástases. Os fármacos mais utilizados são prednisona, lomustina, ciclofosfamida e a vimblastina, com posologia e protocolos terapêuticos variáveis (LONDON; SEGUIN, 2003; LONDON; THAMM, 2013; WELLE et al., 2008). Outra terapia muito utilizada é a radioterapia, mais indicada no mastocitoma de grau II e III que exibe caráter mais invasivo, ou após ressecção cirúrgica onde as margens cirúrgicas são insuficientes ou ainda em casos onde o nódulo se localiza nas extremidades, e é impossível de se obter margem livre (MAYER, 2006). A radioterapia é extremamente eficaz na eliminação de células neoplásicas remanescentes após excisão incompleta de mastocitoma de grau I e grau II (AL-SARRAF et al., 1996; FRIMBERGER et al., 1997)., Esta técnica pode ser utilizada com orthovoltagem e megavoltagem, para mastocitoma de grau intermediário e pouco diferenciado (LADUE et al., 1997).

A utilização da técnica de aplicação de solução hipotônica intralesional é terapia utilizada para evitar recidivas locais após excisão cirúrgica (MISDORP, 2011). Pesquisa relacionada a esta terapia em ratos com mastocitoma demonstrou ser eficaz por destruir as células neoplásicas e evitar recidivas. (BROCKS et al., 2008). Estudos preliminares em cães com mastocitoma demonstraram redução significativa das recidivas, após ressecção da neoplasia e aplicação de soluções destiladas e hipotônicas (GRIERS et al., 1990). Por último a técnica de eletroquimioterapia (TOZON et al., 2001), combina a quimioterapia com a electroporação ou eletropermeabilização, sendo este, considerado método físico cuja função é aumentar a

permeabilidade da membrana celular através de altas voltagem de pulsos elétricos. Este efeito aumenta a captação de fármacos, permitindo transporte eficiente de macromoléculas, ou seja, de drogas quimioterápicas, como a cisplatina e bleomicina, levando a apoptose das células neoplásicas (SPUGNINI et al., 2007; TEISSIÉ et al., 2005). A literatura apresenta diversas técnicas terapêuticas para o mastocitoma canino, por isso o objetivo dessa revisão sistemática é avaliar a confiabilidade e eficácia destas diversas técnicas terapêuticas no mastocitoma canino.

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

Para avaliar a eficácia de diferentes tipos de terapias no mastocitoma canino foi realizada revisão sistemática de literatura. Os artigos utilizados para a confecção deste trabalho foram obtidos através dos bancos de dados PubMed, Science Direct e Google Acadêmico, sendo o primeiro e o segundo acessado por meio do portal periódicos Capes. Este levantamento bibliográfico foi realizado no período de março a maio de 2017. A estratégia de busca aplicada durante a pesquisa foi, inicialmente, a seguinte: “Mastocytoma” AND Therapy AND Canine; foram selecionados apenas artigos que abordavam o Mastocitoma na espécie canina e suas principais terapias de um âmbito geral, totalizando 488 artigos. O primeiro filtro empregado foi a utilização do [MeSH Terms] utilizado no banco de dados PubMed, adquirindo assim uma melhor seleção de trabalhos, que dentro da patologia e espécie estudada, tratavam apenas do tratamento, reduzindo o número total de artigos para 13. Nesta busca as principais terapias encontradas foram a eletroquimioterapia, radioterapia, terapia com soluções hipotônicas e a quimioterapia. Sendo esta última excluída do trabalho por sua extensa gama de fármacos e associação entre eles, tornando a avaliação difícil para o presente estudo. Foi realizada uma nova estratégia de busca: “mast cell tumor “ AND “Electrochemotherapy” . A partir da nova pesquisa foi possível selecionar mais 2 artigos recentes que, somados aos 8 já obtidos, totalizaram 10 trabalhos. Já que a quantidade de trabalhos obtida foi considerada insatisfatória, realizou-se nova estratégia de busca. A estratégia de busca foi “Mast cell tumour”[MeSH Terms] AND canine AND X, onde X pode ser substituído em cada busca por uma palavra referente a uma destas terapias: “Hypotonic water” e “Radiotherapy”. O total de artigos complementares obtidos foram 3, que somados aos 10 já selecionados, totalizaram 13 trabalhos ao fim da pesquisa. Foram selecionados apenas trabalhos em inglês. Nenhum critério de seleção baseando-se no tipo de estudo ou no ano de publicação dos artigos foi aplicado. Os trabalhos foram classificados de acordo com as escalas de Jadad et al. (1996) e de Cook et al. (1995), avaliando-se a confiabilidade e

qualidade dos mesmos. As informações obtidas dos artigos pesquisados foram avaliadas, tabuladas e comparadas entre os estudos referentes ao mesmo método de terapia, proporcionando a base necessária para a confecção da conclusão final do trabalho. Outros artigos adicionais e livros de oncologia foram utilizados com o intuito de acrescentar conhecimento e aspectos introdutórios à presente pesquisa.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 1. Número de trabalhos selecionados em relação a cada método de tratamento do mastocitoma canino.

<b>Método de Tratamento</b>	<b>Nº de trabalhos</b>	<b>%</b>
Eletroquimioterapia	5	38
Radioterapia	5	38
Aplicação intralesional de soluções hipotônica	3	23
Total de Trabalhos	13	100

Na Tabela 1 encontra-se o número de artigos referente a cada método de tratamento do mastocitoma canino realizado nesta revisão de literatura. Pode se observar que tanto a terapia de eletroquimioterapia quanto a terapia de radioterapia apresentaram percentual de 38%. No entanto, quanto às publicações referente ao tratamento de aplicação intralesional de soluções hipotônicas, encontramos um menor número de artigos na literatura, perfazendo percentual de 23%. Notou-se que os trabalhos de eletroquimioterapia foram confeccionados nas últimas duas décadas, sendo que as outras duas terapias estudadas nesta revisão possuem artigos geradas na década de 90. Por conta desses estudos podemos chegar à conclusão que a eletroquimioterapia é um tratamento mais recente correlacionada com as demais.

A Tabela 2 mostra a classificação dos artigos selecionados de acordo com o tipo de estudo, a escala de JADAD et al., (1996) e a escala de Cook et al.,(1995). A classificação de acordo com o tipo de estudo, demonstrou que a maioria dos trabalhos avaliados apresentavam-se na classificação como estudos de Coorte, totalizando 10 artigos (76,9%)

Os outros 3 artigos restantes foram classificados como Ensaio Clínico Randomizado, Caso Controle e Relato de Caso perfazendo percentual de 7,7% cada.

Tabela 2. Classificação dos trabalhos quanto a sua confiabilidade, utilizando-se a escala de Jadad et al., (1996) e de Cook et al., (1995) mostrando método de tratamento, autores, ano de publicação e tipos de estudos.

<b>Método de tratamento</b>	<b>Autores</b>	<b>Ano de Publicação</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Escala de Jadad</b>	<b>Escala de Cook</b>
Eletroquimioterapia	SUZUKI et al;	2014	Relato de Caso	-	VII
	SPUGNINI et al;	2011	Coorte	-	IV
	KODRE et al;	2009	Coorte	-	IV
	SPUGNINI et al;	2006	Coorte	-	IV
	TOZON et al;	2001	Coorte	-	IV
Radioterapia	KRY et al;	2012	Coorte	-	IV
	POIRIER et al;	2006	Caso Controle	-	V
	CHAFFING et al;	2002	Coorte	-	IV
	LADUE et al.	1998	Coorte	-	IV
	AL-SARRAF et al;	1996	Coorte	-	IV
Aplicação intralesional de soluções hipotônicas	BROCKS et al;	2008	Ensaio Clínico Randomizado	3	III
	JAFFE et al;	2000	Coorte	-	IV
	GRIER et al;	1995	Coorte	-	IV

Na Tabela 2, 13 artigos foram analisados de acordo com a escala de Cook et al. (1995) onde estes propuseram uma pirâmide onde os tipos de estudo são hierarquizados e distribuídos de acordo com o seu grau de confiança em escala numérica de zero a VII. Quanto mais perto de zero for o grau atribuído, maior será a confiabilidade do trabalho e, conseqüentemente, a sua qualidade metodológica. Os tipos de trabalhos encontrados nos artigos selecionados que podem ser classificados de acordo com essa escala são: ensaio clínico randomizado, coorte e relato de caso, sendo os valores atribuídos a eles, III, IV e VII, respectivamente. Desse modo, 76,9% dos trabalhos utilizados para a confecção desta revisão apresentam grau IV na escala de Cook et al. (1995), demonstrando confiabilidade e qualidade moderadas. Cerca de 7,7% desses trabalhos apresentaram grau III, na mesma escala, sugerindo melhor qualidade e confiabilidade e por fim um trabalho (7,7%) apresentou grau VII, demonstrando estudo de qualidade moderada a baixa.

Outro método de classificação utilizando na Tabela 2, foi a escala de Jadad et al. (1996). Essa escala determina se as pesquisas são randomizadas, randômicas ou aleatórias e é atribuída nota baseando-se na presença ou não de fatores que atribuiriam uma maior confiabilidade ao mesmo, como um estudo randomizado, duplo-cego ou se citam exclusão ou inclusão de alguns pacientes nestes estudos.

Na classificação segundo a escala de Jadad et al. (1996), as notas variam de 0 a 5, sendo 0 a nota de artigos considerados de baixa qualidade e 5 caracteriza estudos de alta qualidade, considera-se artigos cuja pontuação é menor que 3, estudos de qualidade pobre. Dos 13 artigos analisados nesta revisão sistemática, apenas 1 (7,7%) estudo foi possível utilizar o método de avaliação da escala de Jadad, por se tratar de estudo onde os métodos de randomização foram empregados. Este artigo, segundo esta escala de Jadad et al., apresentou nota 3, ou seja, pode se considerar artigo de qualidade boa. BROCKS et al. (2008) receberam esta classificação porque apresentaram estudo randômico, duplo-cego, citaram as exclusões e inclusões utilizadas na pesquisa, receberam nota 3 por não ter especificado seu método de randomização. Durante o levantamento bibliográfico e leitura dos 13 artigos, observou a necessidade da realização de novos estudos que avaliam as terapia do mastocitoma canino, atribuindo-se maior importância e preocupação quanto aos critérios da escala de Jadad et al. (1996), como métodos randômicos, estudos aleatórios e critérios de exclusão ou de inclusão.

Tabela 3. Avaliação das terapias em relação aos autores, ano de publicação, número de animais tratados para o mastocitoma (MCT), protocolos utilizados, relacionando posologia e resultados.

<b>Terapia</b>	<b>Autores</b>	<b>Ano</b>	<b>Número de animais tratados</b>	<b>Protocolo</b>	<b>Resultados</b>
Eletroquimioterapia (EQT)	SUZUKI et al;	2014	GT = 1	Bleomicina - 15000UI/m <sup>2</sup> / IV Pulsos elétricos de 1300 V/cm, 8 pulsos, 100 s, e 1 Hz de frequência	A eletroquimioterapia (EQT) foi aplicada para diferentes tipos de tecidos nesse animal dependendo da localização dos nódulos e espessura da pele (0,8mm e 1,5mm). Este estudo confirmou a eficácia da técnica (eliminação das células neoplásicas) nos nódulos de mastocitoma com

					espessura de até 3mm.
SPUGNINI et al;	2011	GT-= 18 GC=19	Bleomicina - (1,5 UI/cm <sup>2</sup> ) acompanhado com pulsos bifásicos (pulso 8, 1300 UI/cm, 50 + 50 µs de duração, com frequência de 1HZ) em tecidos com espessura de até 1,5 mm	78% desses cães tratados com EQT não tiveram recidiva da neoplasia. Sugerindo que esta terapia é benéfica para o MCT localizados em difíceis áreas de ressecção cirúrgica como a cabeça, genitália e região do períneo.	
KODRE et al;	2009	GT = 9 GC = 16	Cisplatina 2mg/ml com exposição do tumor à pulsos elétricos (8 pulsos de 100 µs de duração do pulso, e frequência de 1 Hz)	62,5% dos animais com tumores tiveram total remissão do MCT. 22% desses cães com EQT não tiveram melhora, pode se correlacionar que estes animais apresentavam nódulos maiores que 8 cm <sup>3</sup>	
SPUGNINI et al;	2006	GT= 28	Bleomicina - (1,5 UI/cm <sup>2</sup> ) acompanhado com pulsos bifásicos (pulso 8, 1300 UI/cm, 50 + 50 µs de duração, com frequência de 1HZ)	82% desses animais tratados com EQT apresentavam remissão do tumor. Pode -se concluir que a EQT é terapia eficaz para o MTC de alto grau.	
TOZON et al;	2001	GT= 19	Cisplatina 2mg/ml diluída com água destilada na dose de 0,5 a 2,5 mg/100m <sup>3</sup> acompanhada de pulsos elétricos de 100 pulso/ 910 V e frequência 1 Hz	84% desses nódulos apresentaram resposta completa a terapia com EQT. A EQT com cisplatina é tratamento efetivo para o MCT em cães e gatos.	

Radioterapia	POIRIER et al;	2006	GT = 45	Realizado a radiação com cobalto 60 com sessões de 3,2 Gy totalizando 48 Gy em 15 sessões	80,6% ficaram livre do MTC durante 1 ano. Após 2 a 3 anos 67,1% destes animais não apresentavam recidiva, demonstrando que a radioterapia foi efetiva para o MCT de grau 0 a II.
	KRY et al;	2012	GT= 64	Radioterapia com cobalto 60 prótons; os animais foram divididos em 3 grupos. O 1° com 18 cães com cirurgia primária, o 2° com 21 cães com radioterapia e o 3° com 25 cães sem tratamento local.	A média de sobrevivência dos animais tratados com radioterapia foi de 2194 dias. Tiveram sobrevivência maior comparada ao grupo sem tratamento local que possuía média de sobrevivência de 710 dias
	CHAFFING et al;	2002	GT=19	Radioterapia de cobalto, foi utilizado apenas em animais que possuíam metástase nos linfonodos regionais. Todos os animais foram tratados com 3,0Gy, administrados todos os dias. O tempo variou de acordo com o estadiamento do MCT variando de 16 a 19 dias.	A média de animais livre da neoplasia foi de 1.240 dias. Concluindo-se que a utilização de radioterapia nos MCT com linfonodos regionais acometidos é terapia eficaz.
	LADUE et al.	1998	GT = 56	Este trabalho dividiu os animais em três grupos, tratando-os com dose de radiação diferente. A radiação de megavoltagem cobalto para o 1° grupo de 31 animais recebiam um total de 45 a 48 Gy em 5 semanas de tratamento. O 2°	Neste estudo a média de intervalo de tempo em animais que recidivaram foi de 960dias.



				grupo de 16 animais recebiam um total de 55 Gy em 5 semanas, e por fim o grupo 3 recebiam um total de 45 à 48 em 3 semanas de tratamento.	
	AL-SARRAF et al;	1996	GT= 32	Realizou a radioterapia de cobalto 80 com distancia de 8 cm , tratados durante 2 a 3 semanas [após a cirurgia, tendo um total de radiação de 54 Gy, realizados em 19 sessões de 3,0 Gy.	A combinação ressecção cirúrgica da neoplasia mais a radioterapia é efetivo e viável para tratamento do MCT de grau II. A variação de dias para recidivas neste estudo foi de 389 dias, com a relação de 100% de sobrevivência destes cães durante 1 ano.
Aplicação intralesional de soluções hipotônicas	BROCKS et al;	2008	GT= 35	100 mL de água destilada (4x a cada 7 a 10 dias) para o grupo tratado; para o grupo controle 100 mL de solução de Ringer de Lactato. Procedimento cirúrgico com margem menor que 0,5 cm. A aplicação das injeções na região da musculatura, fáscia e subcutâneo.	Não houve diferença estatística entre os grupos tratados e grupo controle, após a excisão cirúrgica com margem. Não foi possível demonstrar que a aplicação desta solução destilada diminui as recidivas locais
	JAFFE et al;	2000	GC = 28 GT=27	2 a 3 aplicações de água deionizada por paciente - o tempo entre as aplicações foi de 9 a 21 dias.	46, 2% dos cães tratados sobreviveram ao fim deste estudo (669 dias). Tendo em vista que 30,8 % desses animais tratados apresentaram recidivas do MCT após esta terapia

	GRIER et al;	1995	GC= 19 GT= 99	Injeção de água destilada na região da musculatura, fáscia e subcutâneo dos tecidos e ferida cirúrgica. Foram aplicadas 4 injeções a cada 7. Na cirurgia de ressecção do MTC foi necessário ter margem de 1,5 a 2 cm de segurança.	O grupo controle (apenas tratado com cirurgia) apresentou recidivas de 52,6% e o grupo tratado com soluções hipotônicas mais a cirurgia de ressecção dos nódulos do MCT apresentou recidiva de 26,2%.
--	--------------	------	------------------	--	---

GT= Grupo Tratado e GC= Grupo Controle.

A terapia de eletroquimioterapia (EQT) segundo Spugnini et al. (2011) foi tratamento eficaz para o mastocitoma (MCT). Neste estudo foram avaliados 38 animais de diversas faixas etárias, onde os 18 cães que foram submetidos à EQT apresentaram vários graus de MCT. A terapia apresentou efeito benéfico para o MCT localizado, pois 78% dos cães tratados não apresentaram recidiva. Corroborando com o estudo de Kodre et al. (2009) onde a eletroquimioterapia também se mostrou eficaz. Os pesquisadores avaliaram 25 cães, dos quais nove animais com diversos graus de MCT foram tratados com EQT tendo como critério de seleção para o tratamento de EQT a não autorização dos proprietários em realizar a cirurgias de ressecção tumoral. Do grupo tratado 62,5% tiveram remissão total e 22% não apresentaram nenhuma melhora, talvez por apresentarem nódulos maiores que 8 cm<sup>3</sup>. Neste estudo não houve diferença entre os animais tratados pelo procedimento cirúrgico e o tratamento pelo EQT. Entretanto, foi observado maior controle em animais tratados com EQT e menor ocorrência de recidivas do MCT com nódulos únicos e locais, sendo uma boa opção para os proprietários que não aceitam o procedimento cirúrgico.

Suzuki et al. (2014) concluíram em seu relato de caso que a terapia com EQT se mostrou benéfica para o paciente tratado. Pesquisas realizadas por Spugnini et al. (2006) e Tozon et al. (2001) mostraram que a EQT com cisplatina foi eficaz para a remissão do tumor. Estudo realizado com 28 pacientes mostrou remissão do tumor em 82% dos casos (Spugnini et al., 2006) corroborando com outra pesquisa onde houve remissão de 84% em 19 nódulos de MCT tratados com eletroquimioterapia com cisplatina (Tozon et al., 2001).

De acordo com os trabalhos anteriormente citados, a eletroquimioterapia mostrou-se eficaz no tratamento do mastocitoma canino, principalmente em casos de nódulos únicos e localizados, com grande percentual de animais apresentando remissão da neoplasia com exceção do estudo de Kodre et al. (2009) que 22% dos animais tratados EQT não

apresentaram melhora nesta terapia, por estes animais apresentarem nódulos cutâneos maiores que 8 cm<sup>3</sup>, podendo relacionar que a eficácia da eletroquimioterapia irá depender do tamanho e espessura da região que seja necessária esta terapia.

Em relação ao tratamento de radioterapia no mastocitoma canino estudado nesta revisão, o estudo de Kry e Boston (2012) avaliou 64 cães subdivididos em três grupos. O primeiro com 18 cães com pré-excisão cirúrgica, o segundo grupo de 21 cães tratados com a radioterapia e por fim o terceiro grupo com 25 cães sem tratamento local. A média de sobrevivência dos animais tratados com radioterapia foi de 2194 dias, apresentando sobrevivência maior do que o terceiro grupo com média de sobrevivência de 710 dias. Os pesquisadores confirmaram assim a importância da terapia local principalmente nos casos onde o mastocitoma foi retirado de maneira incompleta ou com margens de segurança insuficientes. Da mesma forma, Ladue et al. (1998) observaram 56 cães com mastocitoma onde dividiram, em três grupos. Cada grupo foi tratado com diferentes dosagens e quantidade de sessões de radiação variadas (Tabela 3). As subdivisões foram feitas de acordo com as suspeitas de metástase para os linfonodos regionais e órgãos destes pacientes. Os autores demonstraram que a média de intervalo de tempo de animais sem recidiva foi de 32 meses (960 dias), mostrando a eficácia da radioterapia como tratamento para a remissão do mastocitoma canino.

Poirier et al. (2006) e Al-Sarraf et al. (1996) concluíram também que o tratamento com radioterapia no mastocitoma de grau 0 a II é um tratamento eficaz. Durante um ano 80,6% dos cães tratados não apresentaram mastocitoma e após 2 a 3 anos 67,1% destes cães se encontravam livres de recidivas do MCT (Poirier et al., 2006). Resultados parecidos ocorreram no estudo Al-Sarraf et al. (1996) que observaram uma variação de 389 dias para as recidivas sendo que 100% destes animais sobreviveram após 1 ano decorridos da terapia. Por fim o artigo de Chaffin et al. (2001) avaliou 19 cães com mastocitoma de diferentes graus histológicos e que possuíam metástases nos linfonodos regionais. O estudo concluiu que a radioterapia foi eficiente para o mastocitoma de grau II com presença de metástases nos linfonodos regionais.

Todos os trabalhos que avaliaram a eficácia da radioterapia no mastocitoma canino foram favoráveis à sua utilização, mostrando médias de sobrevivência de 2194 a 960 dias. A técnica se mostrou eficaz nos mastocitomas de grau 0 a II onde as margens não ficaram totalmente livres após ressecção cirúrgica e por fim se mostrou eficiente para mastocitoma de grau II com metástase nos linfonodos regionais.

Por fim a terapia de aplicação de solução hipotônica, segundo Grier et al. (1995); este estudo tratou 99 nódulos de mastocitoma de diferentes tamanhos e de graus histológicos variados. Os animais do grupo tratado, passaram por ressecção cirúrgica dos nódulos com margem de 1,5 a 2 cm mais a aplicação da injeção de água destilada ao redor da região da ferida cirúrgica. Estes animais apresentaram recidivas de 26,2%, sendo que neste percentual consistia de animais com MCT de grau III, supõe-se que estes animais com o MCT de alto grau possuem nódulos com células neoplásica mais agressivas e com maior poder de proliferação celular, podendo estes nódulos, estarem aderido além da derme, no subcutâneo e musculatura destes animais, e assim possuírem grandes extensões. Conclui-se, portanto, que o tratamento com soluções hipotônicas acompanhado do procedimento cirúrgico é tratamento efetivo para tumores de graus I e II do MCT. Entretanto, o estudo de Jaffe et al. (2000) avaliou 27 animais com MCT, onde foi aplicada solução de água deionizada na região tumoral e observou que 46,2% dos cães sobreviveram ao fim do tratamento (609 dias) e que 30,8% dos animais tratados tiveram apresentaram recidiva do mastocitoma., Este artigo concluiu que apesar da solução de água deionizada possuir valor mais acessível que outras terapias, como a radioterapia, esta terapia não demonstrou tão efetiva para evitar a recidiva do mastocitoma canino e nem prolongar a sobrevida destes animais.

Por fim, a pesquisa de Brocks et al. (2008) analisou 35 cães com nódulos solitários de MCT e realizaram ressecção cirúrgica com margem de 0,5 cm acompanhada da aplicação de água destilada na região da cicatriz cirúrgica. O artigo mostrou resultado parecido com Jaffe et al. (2000), pois não houve diferença estatística entre o grupo tratado e o grupo controle após a excisão cirúrgica onde não puderam demonstrar que a aplicação de solução hipotônica diminui as recidivas locais do MCT.

A avaliação dos estudos onde o tratamento se baseou na aplicação de soluções hipotônica revelou terapia questionável, pois nestes estudos não se observou alteração significativa na diminuição de recidivas no MCT quando se comparou o grupo de animais tratados e grupo controle. Já o estudo de Grier et al. (1995) percentual de 73,8% de animais sem recidivas mostrando a eficácia da terapia empregada. A discrepância entre os resultados pode estar ligada à margem cirúrgica durante ressecção cirúrgica da neoplasia. Enquanto a margem cirúrgica de Grier et al (1995) foi de 1,5 a 2 cm, a margem cirúrgica de Brocks et al. (2008) foi de 0,5 cm., evidenciando assim que as medidas de Grier et al (1995) se mostraram suficientes para obtenção de margens livres da neoplasia.

#### 4. CONCLUSÃO

Nesta revisão sistemática foi possível confirmar a diversidade de técnicas terapêuticas no tratamento do mastocitoma canino. Concluímos que as terapias de eletroquimioterapia e radioterapia foram consideradas viáveis para o tratamento do mastocitoma canino, e que a eficácia destas técnicas pode variar dependendo do grau da neoplasia, tamanho e presença de metástase. Entretanto, a terapia de aplicação intralesional por meio de soluções hipotônicas no mastocitoma apresentaram utilidade questionável.

#### 4. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

AL-SARRAF, R. et al. A prospective study of radiation therapy for the treatment of grade 2 mast cell tumors in 32 dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 10, p. 376-378, 1996.

BOSTOCK, D. E. The prognosis following surgical removal of mastocytomas in dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v.14, p. 27-40, 1973.

BOSTOCK, D. E. Neoplasm of the skin and subcutaneous tissues in dogs and cats, **Brazilian Journal of Veterinary**, v. 142, p. 1-19, 1986.

BROCKS, B. A. W. et al. Hypotonic water as adjuvant therapy for incompletely resected canine mast cell tumors: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Veterinary Surgery**, v. 37, p. 472-478, 2008.

CHAFFIN, K. et al. Results of radiation therapy in 19 dogs with cutaneous mast cell tumor and regional lymph node metastasis. **Veterinary Radiology**, v. 43, p. 392-395, 2002.

COOK, D. J. et al. Clinical recommendations using levels of evidence for antithrombotic agents. **Chest Journal**, v. 108, p. 227-239, 1995.

FRIMBERGER, A. E. et al. Radiotherapy of incompletely resected, moderately differentiated mast cells tumors in the dog; 37 cases (1989-1993). **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 33, p. 320-324, 1997.

GALECK, C. R. et al. Mastocitoma. In: DALECK et al. **Oncologia em Cães e Gatos**. 1. ed. Roca, cap. 16. p. 282-291, 2009.

GRANO, F. G. et al., Visceral mast cell tumor and mastocytosis in a dog, **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v. 3, p. 142–145, 2012.

GRIER, R. L. et al. Mast cell tumors destruction in dogs by hypotonic solution. **Journal of Small Animal Practice**, v. 36, p. 385-388, 1995.

HENDERSON, R. A.; BREWER, Jr. W. G. Pele e Subcutâneo. In: SLATTER, D. B. V. **Manual de cirurgia de pequenos animais**, 3 ed. Manole, v. 2, p. 2457- 2459, 2007.

JADAD, A. R. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary. **Controlled Clinical Trials**, v.17, p. 1–12, 1996.

JAFFE, M. H. et al. Deionized water as an adjunct to surgery for the treatment of canine cutaneous mast cell tumors. **Journal of Small Animal Practice**, v. 41, p. 7-11, 2000.

KRAEGEL, A. S.; MADEWELL, B. R. Tumors of the skin. In: ETTINGER, J. S.; FELDMAN, C. E. **Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and cat**. 5 ed. Philadelphia: WB Saunders, v. 1, p. 523-528, 2000.

KRY, K. L.; BOSTON, S. E. Additional local therapy with primary re-excision or radiation therapy improves survival and local control after incomplete or close surgical excision of mast cells tumors in dogs. **Veterinary Surgery**, v. 43, p. 182-189, 2014.

KODRE, V. et al. Electrochemotherapy compared to surgery for treatment of canine mast cells tumors. **In Vivo**, v. 23, p. 55-62, 2009.

LADUE, T. et al., Radiation therapy for incompletely resected canine mast cell tumors. **Veterinary Radiology**, v. 39, p. 57-62, 1998.

LONDON, C. A.; THAM, D. H. Mast cells tumors. In: WITHROW, S. J. et al. **Small Animal Clinical Oncology**. 5. ed. Elsevier, v. 1, cap. 20, p. 335-349, 2013.

LONDON, C. A. Seguin B., Mast cell tumors in the dog. **Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice**, v. 33, p. 473, 2003.

LONDON, C. A. Mast Cell Tumor. In: BONAGURA, J. D. e TWEDT, D. C. **KIRK'S Current Veterinary Therapy**. 14. ed. St. Louis: Saunders Elsevier, cap. 81, p. 373-377, 2009.

MACY, D. W. Canine mast cells tumors. **Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice**, v. 15, p. 783-803, 1985.

MAYER, M. N. Radiation therapy for canine mast cell tumors. **Canadian Veterinary Journal**, v. 47, p. 263-265, 2006.

MISDORP, W. et al. Mast cells and canine mast cells tumors. A review. **Veterinary Quarterly**, v. 26, p. 156-169, 2004.

PARTNAIK, A. K. et al. Canine cutaneous mast cells tumors: morphologic grading and survival time in 83 dogs. **Veterinary Pathology**, v. 21, p. 469, 1984.

POIRIER, V. J. et al., Radiation therapy for incompletely excised grade II canine mast cells tumors. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 42, p. 430-434, 2006.

SPUGNINI, E. P. et al. Adjuvant electrochemotherapy for the treatment of incompletely resected canine mast cells tumors. **Anticancer Research**, v. 26, p. 4585-4590, 2006.

SPUGNINI, E. P. et al. Patterns of tumor responses in canine and feline cancer dogs treated with electrochemotherapy. **Journal of Translational Medicine**, v.1, p. 5-48, 2007.

SPUGNINI, E. P. et al., Evaluation of cisplatin as an electrochemotherapy agent for the treatment of incompletely excised mast cells tumors in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 25, p. 407-411, 2011.

SUZUKI, D. O. H. et al. Numerical model of dog mast cell tumor treated by electrochemotherapy. **Artificial Organs**, v. 39, p. 192-197, 2014.

TAMS, T. R.; TEISSIÉ, J. et al. Mechanisms of cell membrane electroporation: a minireview of our present knowledge. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1724, p. 270–280, 2005.

TOZON, N. et al., Electrochemotherapy: potentiation of local antitumor effectiveness of cisplatin in dogs and cats. **Anticancer Research**, v. 21, p. 2483-2486, 2001.

WELLE, M. M. et al., Canine mast cell tumors: a review of the pathogenesis, clinical features, pathology and treatment. **Veterinary Dermatology**, v. 19, p. 321-339, 1986.