

Bárbara Raquel de Matos Justo

Trabalho de Conclusão de Curso

Araçatuba

2013

Trabalho de Conclusão de Curso

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

Aluna: Bárbara Raquel de Matos Justo

**Supervisora: Prof.^a Assistente Dr^a. Daniela
Bernadete Rozza**

Araçatuba

2013

ENCAMINHAMENTO

“Encaminhamos o presente Trabalho de Conclusão de Curso para que o Conselho de Estágios Curriculares tome as providências cabíveis às bancas examinadoras do mesmo”

Estagiária – Bárbara Raquel de Matos Justo

Supervisora – Prof.^a Assistente Dr.^a Daniela Bernadete Rozza

Araçatuba
Novembro de 2013

Aos animais que tive o prazer de conhecer e que contribuíram imensamente para o meu aprendizado, em especial a minha companheira canina de nove anos cuja inocência no olhar é minha maior paixão.

AGRADECIMENTOS

A Deus por iluminar sempre os meus caminhos orientando meus passos, pela proteção e pelo presente de realizar um grande sonho.

Aos meus pais pelo amor incondicional, sacrifícios e dedicação para me proporcionarem a melhor educação que eu poderia ter e por serem os melhores exemplos em quem poderia me espelhar, além de todo o apoio que sempre me deram.

A minha irmã pelo companheirismo, amor e por sempre acreditar em mim.

Aos meus familiares pelo exemplo de união que apesar de todas as dificuldades persiste através do amor, e pelas palavras de incentivo que contribuíram para chegar aonde cheguei.

Aos meus amigos por compartilharmos sonhos, mas também momentos difíceis e por torcerem por mim.

Aos professores que contribuíram verdadeiramente para minha formação profissional e para me tornar a pessoa que sou hoje, em especial a Prof.^a Daniela Bernadete Rozza que foi a melhor orientadora que eu poderia ter, estando sempre presente e disposta a me ajudar no que fosse preciso, por todo o carinho e por todo o apoio.

SUMÁRIO

RESUMO	1
1. INTRODUÇÃO	2
2. MATERIAL E MÉTODOS	4
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	5
4. CONCLUSÃO	11
5. REFERÊNCIAS	12
3. ANEXO 1	15

Avaliação da eficácia de protocolos terapêuticos para os mastocitomas caninos graus II e III

RESUMO

O mastocitoma representa a forma mais comum de neoplasia cutânea em cães. Sua etiologia é desconhecida, mas é provavelmente multifatorial, e a existência de uma predisposição racial indica um provável componente genético subjacente. Um método diagnóstico eficaz é a biopsia aspirativa com agulha fina e análise citopatológica. Histologicamente os mastocitomas podem ser classificados em graus I, II ou III baseados em ordem crescente de invasividade, celularidade, alteração na morfologia celular e índice mitótico, respectivamente. O tratamento de eleição para mastocitomas bem diferenciados (grau I) é a excisão cirúrgica com margem de segurança, entretanto uma pequena parcela dos cães com grau II e a maioria dos cães com grau III podem apresentar recidiva e/ou metástase exigindo outras alternativas terapêuticas. Sendo assim, o objetivo dessa revisão sistemática foi analisar a eficácia de possíveis protocolos terapêuticos para mastocitomas graus II e III. Um levantamento bibliográfico foi realizado utilizando-se três bases de dados e incluindo no campo de busca as seguintes palavras: *mastocytoma canine dog treatment*. A seleção dos artigos foi realizada por meio da análise dos títulos e resumos que contribuiriam com a presente revisão sistemática, resultando em 9 artigos de língua inglesa publicados entre os anos de 1999 e 2013. Os protocolos analisados incluíam eletroquimioterapia; radioterapia e diferentes quimioterápicos e, dentre eles, concluiu-se que os mais eficazes foram a eletroquimioterapia como adjuvante da excisão cirúrgica ou administrada isoladamente; a associação entre toceranib, prednisona e radioterapia; e a quimioterapia com utilização do paclitaxel.

Palavras-chave: Eletroquimioterapia, lomustina, toceranib, clorambucil, paclitaxel

1. INTRODUÇÃO

O mastocitoma representa a forma mais comum de neoplasia cutânea em cães, abrangendo 7% a 21% de todas essas neoplasias e 11% a 27% das formas cutâneas malignas (THAMM & VAIL, 2007).

Não há uma apresentação típica para o mastocitoma canino. A sua aparência pode assemelhar-se a qualquer outro tumor cutâneo devendo sempre ser considerado diagnóstico diferencial. (MORRIS & DOBSON, 2001).

Os mastocitomas estão localizados na maioria das vezes (50 a 60%) na região do tronco do animal (BOSTACK, 1973) e nos membros locomotores (25%). Lesões na cabeça e pescoço são menos comuns em cães, diferentemente do que ocorre em gatos. (GOVIER, 2003). Lesões localizadas em junções mucocutâneas, virilha, axila, e cadeia mamária tendem a ser mais agressivas (VILLALOBOS & KAPLAN, 2007).

Os mastocitomas mais agressivos podem apresentar-se como grandes massas mal definidas e consistência macia, enquanto outros podem apresentar nódulos satélites ao seu redor, devido à metástase ocorrida pelos vasos linfáticos cutâneos (MORRIS & DOBSON, 2001). Na maioria dos casos há um nódulo único, entretanto, 11 a 14% dos animais acometidos apresentam múltiplas lesões (TAMS & MACY, 1981).

As células neoplásicas podem realizar metástase tanto pelos vasos linfáticos quanto pelos vasos sanguíneos. Na maioria dos casos o primeiro sinal de metástase é a hipertrofia do linfonodo local. Metástases pulmonares são raras; as células do mastocitoma, quando disseminadas, geralmente realizam metástases para o baço, fígado e rins. A pele também é um local comum para o desenvolvimento de metástases (MORRIS & DOBSON, 2001).

Os animais acometidos geralmente são mais velhos (idade média de 8 anos), entretanto os mastocitomas podem acometer animais de qualquer idade, desde 4 meses até 18 anos. Não há predisposição sexual, porém algumas raças de cães são aparentemente predispostas ao desenvolvimento deste tumor, como Boxer; Boston Terrier; Bull Terrier e Staffordshire Bull Terrier (MORRIS & DOBSON, 2001).

A etiologia do mastocitoma canino é desconhecida, mas como a maioria das neoplasias é provavelmente multifatorial, e a tão documentada predisposição racial indica um provável componente genético subjacente (LONDON et al, 1996).

Goldschmidt e Shofer (1992) apresentaram uma classificação do mastocitoma conforme o seu estágio clínico. Sendo assim, o estágio clínico I consiste em um tumor confinado à derme, sem envolvimento de linfonodo regional; II um tumor confinado à derme com envolvimento de linfonodo regional; III múltiplos tumores dérmicos ou nódulos infiltrativos com ou sem envolvimento de linfonodo regional, e IV todo tumor com metástase distante ou recidiva com metástase. Havendo nos estágios I, II e III ainda a classificação em (a) sem sinais sistêmicos e (b) com sinais sistêmicos. A Organização Mundial de Saúde utiliza esse sistema de classificação de Tumores, Nódulos e Metástases (TNM) para o mastocitoma canino, que se baseia na extensão do tumor primário, condição dos linfonodos regionais e presença ou ausência de metástases distantes. O estágio 0 (zero) foi proposto como uma modificação nessa classificação, e se refere a cães no estágio I que sofreram resecção cirúrgica incompleta dos seus tumores (TURREL et al, 1988).

Um método diagnóstico eficaz para o mastocitoma é a biopsia aspirativa com agulha fina e análise citopatológica. Este exame deve ser realizado antes da remoção cirúrgica de qualquer lesão cutânea. As células tem aspecto arredondado e podem ser identificadas pelos seus grânulos citoplasmáticos que se coram fortemente. Entretanto, o mastocitoma não pode ser graduado com precisão baseado apenas em sua citologia, embora seja possível identificar algum grau de diferenciação das células tumorais. Sendo assim, amostras do material excisionado devem ser enviadas para exame histopatológico e avaliação das margens da excisão cirúrgica (MORRIS & DOBSON, 2001).

Segundo o sistema de Patnaik (1984), os mastocitomas são classificados histologicamente em 3 categorias, sendo grau I os tumores bem diferenciados e com bom prognóstico, grau II (intermediário) os moderadamente diferenciados com prognóstico variável e grau III pouco diferenciados com prognóstico pobre.

A classificação histopatológica é baseada no uso de parâmetros subjetivos como invasividade, celularidade, morfologia celular e índice mitótico, mostrando-se frequentemente ser inconsistente para a avaliação de casos limítrofes (PULLEY & STANNARD, 1990; SIMÕES; SCHONING; BUTINE, 1994; YAGER & SCOTT, 1993 apud STREFEZZI; XAVIER; CATÃO-DIAS, 2003).

O tratamento de eleição para mastocitomas bem diferenciados (grau I) é a excisão cirúrgica com margem de segurança. Esse tratamento também é indicado para mastocitomas moderadamente diferenciados (grau II), porém nesses casos a

margem deve ser maior (3-5cm). A radioterapia pode ser utilizada como adjuvante onde não é possível realizar excisão completa. Infelizmente, uma pequena parcela dos cães com grau II e a maioria dos cães com III podem apresentar recidiva e/ou metástase, levando assim a um prognóstico pobre. Nessas situações a quimioterapia pode ser indicada, e uma variedade de medicamentos e protocolos tem sido usados numa tentativa de aumentar a sobrevida dos pacientes (TURREL et al, 1988; LADUE et al, 1998; MORRIS & DOBSON, 2001; TAYLOR et al, 2009).

Sendo assim, o objetivo dessa revisão sistemática foi analisar, por meio de estudos anteriormente desenvolvidos, a eficácia dos tratamentos propostos para os mastocitomas caninos grau II e grau III.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática cujo objetivo foi responder a seguinte questão: *“Quais os tratamentos mais eficazes para os mastocitomas caninos graus II e III?”* O levantamento bibliográfico foi realizado no período de março a maio de 2013 e abrangeu as bases de dados PubMed, Periódicos CAPES e BIREME. Primeiramente, tentou-se a seguinte estratégia para a busca nas bases de dados: (((mastocytoma) OR mast cell tumour) AND canine) OR dog) AND treatment), a fim de refinar a pesquisa, porém a mesma não se mostrou eficiente, sendo assim, optou-se pela estratégia de busca em campo aberto utilizando as palavras: *mastocytoma canine dog treatment*, obtendo-se sucesso na busca. Foram encontrados 52 trabalhos na base Pubmed; 166 trabalhos na base Periódicos CAPES e 57 trabalhos na base BIREME, havendo algumas repetições de artigos entre as bases de dados acessadas. A seleção dos artigos foi realizada por meio da análise dos títulos e resumos que contribuiriam com a presente revisão sistemática, abordando ensaios clínicos e estudos retrospectivos com possíveis tratamentos para o mastocitoma canino. Foram excluídos artigos anteriores ao ano de 1999. Esses critérios resultaram na utilização de 9 artigos em língua inglesa e publicados entre os anos de 1999 e 2013.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após o levantamento bibliográfico um grande número de artigos a respeito de possíveis tratamentos para o mastocitoma canino foram analisados, porém, poucos são os estudos nos últimos quinze anos que avaliam a eficácia dos mesmos.

Os principais resultados, conclusões e protocolos terapêuticos avaliados nos 9 artigos analisados, encontram-se na tabela 1 (anexo 1).

A eletroquimioterapia (EQT) é uma modalidade de tratamento antineoplásico que combina a utilização de pulsos elétricos com a administração local de agentes quimioterápicos (SPUGNINI et al, 2006). A aplicação de pulsos elétricos intensos e de curta duração sobre as células ou tecidos torna a membrana celular permeável transitoriamente, isso permite o influxo de moléculas, como as dos quimioterápicos, do espaço extracelular para o citoplasma. Os quimioterápicos comumente utilizados são bleomicina ou cisplatina (MIR et al, 2006).

Spugnini e colaboradores (2006) realizaram um estudo prospectivo que avaliou o potencial da EQT como adjuvante para o tratamento de mastocitomas que sofreram excisão cirúrgica incompleta e classificados histologicamente como graus I, II e III. Os animais receberam duas sessões de EQT com intervalo de uma semana entre elas. O leito tumoral, assim como toda a margem de 1cm adjacente ao tecido não alterado da cicatriz cirúrgica foram injetados com bleomicina, um antibiótico com propriedade citotóxica antineoplásica (SILVEIRA; CUNHA; ESTRELLA, 2006). Cinco minutos após a injeção de bleomicina, ondas de pulsos bifásicos foram aplicadas utilizando-se um equipamento de eletroporação. A resposta ao tratamento e a toxicidade local foram avaliadas antes da segunda sessão terapêutica e a cada dois meses depois dela. O resultado pode ser visto na tabela 1 (anexo 1). O intervalo médio livre de progressão da doença (IMLP), ou seja, período em que não ocorreu proliferação de células neoplásicas foi de aproximadamente 53 meses e o tempo máximo de sobrevida não foi atingido até o momento em que o artigo foi escrito, para determinação do tempo médio de sobrevida (TMS).

Quanto aos efeitos colaterais, 2 cães dos 28 tratados apresentaram edema e discreto eritema no local de aplicação que diminuíram após 30 minutos. Esses sinais ocorreram devido a degranulação das células mastocitárias remanescentes após a cirurgia. Um cão cujo mastocitoma era recidivante apresentou lento processo de

cicatrização, todavia nenhum animal apresentou toxicidade gastrointestinal ou hipotensão.

Segundo Spugnini e colaboradores (2006) a EQT é um tratamento seguro e eficaz para mastocitomas caninos que sofreram excisão cirúrgica incompleta. A facilidade em administrar os medicamentos, a baixa toxicidade e custo fazem dela uma alternativa interessante para os tratamentos padrões desse tipo de neoplasia, além de justificarem a necessidade de estudos mais aprofundados.

Kodre e colaboradores (2009), por sua vez, não associaram a EQT ao tratamento cirúrgico, mas sim compararam as duas modalidades terapêuticas a fim de avaliar qual seria a mais eficaz para o tratamento do mastocitoma canino.

Tratou-se de um estudo retrospectivo, no qual foram incluídos todos os cães que apresentavam mastocitomas graus I, II ou III e que foram atendidos no hospital da Universidade de Ljubljana, Eslovênia, no período de 2 anos e 7 meses. Para os cães tratados cirurgicamente a excisão tumoral foi realizada utilizando-se 2 cm de margem cirúrgica. Quanto aos demais animais, os proprietários não aceitaram a realização do procedimento cirúrgico, sendo realizada a EQT, sob determinadas condições. Estas condições incluíram hemograma e exame bioquímico normais, ausência de metástases visíveis em órgão acessados por exames de imagem (radiografia de tórax e ultrassonografia abdominal) e ausência de disfunção renal crônica ou doenças cardiovasculares severas. Para esses animais não foi realizada graduação histológica dos mastocitomas. Em casos nos quais os tumores não apresentaram remissão completa após a primeira sessão de EQT, sessões adicionais foram realizadas com intervalo de 2-4 semanas.

Diferentemente do estudo de Spugnini e colaboradores (2006), na EQT aplicada aos pacientes em questão foi utilizada como agente quimioterápico a cisplatina, um complexo metálico que exerce efeito citostático (MATOS, 2000), e sua administração foi intratumoral. Os resultados demonstraram que a EQT apresentou eficácia comparável ao do tratamento cirúrgico, podendo ser uma alternativa a ele, especialmente em casos de nódulos pequenos. Nestes casos pode ser obtida resposta completa a EQT após uma única sessão. Ela também é uma alternativa interessante quando o nódulo não pode ser excisado devido a sua localização. Segundo os autores, a administração intratumoral de cisplatina não resultou em toxicidade sistêmica nem local. O tempo médio estimado de resposta ao tratamento cirúrgico foi de 31,5 meses, quanto ao grupo submetido a EQT esse período não foi

atingido até o momento em que o artigo foi escrito, ou seja, o tempo de resposta foi maior.

A utilização da vimblastina, um potente alcalóide vegetal, como único agente quimioterápico foi comparada ao tratamento com LDI-100, um imunomodulador composto por gonadotrofina coriônica humana (hCG) e bacillus Calmette-Guerin (BCG), por Henry e colaboradores (2007). Tratou-se de um estudo prospectivo randomizado com cães diagnosticados para mastocitomas graus II ou III. Segundo os autores, um número maior de animais responderam ao LDI-100 (tabela 1, anexo 1) porém a diferença não foi estatisticamente significativa entre os dois tratamentos. No entanto, nenhum dos cães tratados com o LDI-100 apresentou episódio de neutropenia como efeito colateral, enquanto que todos os animais tratados com vimblastina apresentaram ao menos um episódio, o que pode significar maior susceptibilidade a possíveis infecções.

Segundo os autores do estudo o LDI-100 é um agente quimioterápico promissor e o mesmo deve ser avaliado em associação a outras modalidades terapêuticas para o mastocitoma canino.

London e colaboradores (2009) realizaram um estudo duplo-cego randomizado e placebo-controlado, no qual compararam o tratamento do mastocitoma entre um grupo de cães no qual foi utilizado o fosfato de toceranib (Palladia®), um inibidor do receptor da tirosina quinase (enzima encontrada nos mastocitomas e envolvida na proliferação e crescimento das células neoplásicas) e outro, no qual foi administrado placebo. Todos os cães apresentavam recidiva de mastocitoma de grau histológico II ou III, mesmo após excisão cirúrgica. Após o período de 6 semanas de tratamento, alguns animais do grupo placebo também receberam o fosfato de toceranib. Observou-se melhor resposta e estatisticamente significativa por parte dos animais tratados com o fosfato de toceranib em relação ao grupo controle placebo, como pode ser observado na tabela 1(anexo 1). Isso comprova a atividade biológica do fosfato de toceranib (Palladia®) contra o mastocitoma canino. Os efeitos colaterais, que incluíram anorexia, diarreia e letargia, foram de modo geral controlados com um ajuste da dose e/ou tratamento suporte.

Um protocolo de associação entre o toceranib, prednisona (um glicocorticoide sistêmico) e radioterapia hipofracionada foi avaliado por Carlsten e colaboradores (2012) por meio de um estudo prospectivo. A radioterapia hipofracionada é um tratamento no qual a dose total é aplicada em dosagens maiores por fração em uma

frequência menor do que uma vez ao dia. No protocolo em questão (tabela 1, anexo 1), a radioterapia foi iniciada 7 dias após o início do tratamento com toceranib para avaliar a tolerância dos animais a esse medicamento, e sempre 6 a 8 horas após a sua administração, para maximizar suas concentrações plasmáticas antes das radiações. Quando realizada em 3 frações de 8 Gy era realizada aos 0, 7 e 21 dias, e quando em 4 frações de 6 Gy, aos 0, 7, 14 e 21 dias.

Dentre os 17 cães do estudo em questão, apenas 5 foram diagnosticados histopatologicamente (4 identificados como grau III e 1 como grau I), para a grande maioria o diagnóstico foi confirmado através de exame citopatológico. Tratava-se de animais que apresentavam mastocitomas inoperáveis ou cujos proprietários não aceitaram o tratamento cirúrgico. Os resultados obtidos (tabela 1, anexo 1) demonstraram que o protocolo foi tolerável e eficaz para a maioria dos cães, a resposta máxima ao tratamento foi alcançada aos 32 dias (dentre as 16 semanas de estudo), sendo essa eficiência maior do que a obtida quando administrado o fosfato de toceranib isoladamente, segundo os autores. Esta afirmação pode ser comprovada comparando-se os resultados desse estudo com os de London e colaboradores (2009), inclusive o IMLP do protocolo de associação também foi maior nesse estudo, totalizando 316 dias e o TMS não foi definido, pois não foi atingido aos 374 dias. Ao final do estudo os animais continuaram sendo tratados com toceranib até que houvesse progressão da doença ou que se completasse 1 ano de tratamento.

Todos os animais apresentaram ao menos um efeito colateral discreto à moderado de origem gastrointestinal após a administração do toceranib e 80% deles também apresentaram hepatotoxicose. Os mesmos foram controlados com interrupção do tratamento até que os efeitos cessassem ou alterando a dose do medicamento quando os quadros eram severos ou persistentes. No caso de animais que apresentaram apenas discretos efeitos gastrointestinais foi realizado apenas tratamento suporte.

Os autores recomendaram o uso de hepatoprotetores ao primeiro sinal de hepatotoxicidade quando utilizado o protocolo em questão.

Taylor e colaboradores (2009) avaliaram a resposta à quimioterapia a base de prednisolona e clorambucil (um agente citotóxico de fase celular inespecífica) de mastocitomas para os quais a excisão cirúrgica e a radioterapia foram considerados tratamentos inadequados. Foi realizado um estudo prospectivo, do qual 21 cães

foram avaliados e 19 apresentaram mastocitoma grau II ou grau III no exame histopatológico, quanto aos demais foram diagnosticados apenas citologicamente. Nos casos em que ocorreu remissão completa o protocolo foi interrompido após 6 meses, quanto aos demais casos, ele foi administrado continuamente.

Segundo os autores, os resultados obtidos quanto à remissão dos tumores (tabela 1, anexo 1) e TMS dos animais em questão (143 dias) foram semelhantes aos de outros estudos publicados anteriormente com protocolos para mastocitomas graus II e III, entre eles os que utilizaram vimblastina associada a prednisolona de Thamm et al, 1999, 2006, Davies et al, 2004, Hayes et al, 2007 e que utilizaram lomustina (Rassnick et al, 1999). Entretanto a associação entre a prednisolona e o clorambucil apresentou como vantagem em relação aos demais, a mínima toxicidade.

Grant e colaboradores (2008) realizaram um ensaio clínico com o objetivo de avaliar a eficácia da vinorelbina, um derivado semi-sintético da vimblastina, no tratamento de cães com mastocitomas diagnosticados citologicamente e sem tratamento prévio. A classificação histopatológica foi realizada em 13 dos 24 cães avaliados no estudo, sendo 11 mastocitomas grau II e 2 mastocitomas grau III, os demais foram diagnosticados apenas citologicamente.

Os resultados demonstraram que o tratamento constituído de uma única aplicação intravenosa de vinorelbina não foi satisfatório. Mais de 50% dos animais apresentaram neutropenia e quase 50% apresentaram toxicidade gastrointestinal, para uma taxa de resposta ao tratamento relativamente pequena, haja vista que apenas 3 dentre os 24 cães apresentaram remissão tumoral. Os autores ressaltam, portanto, que outros estudos são indicados para avaliar se um número maior de aplicações de vinorelbina ou a associação da mesma a outros quimioterápicos aumentaria a atividade biológica observada contra o mastocitoma canino.

A lomustina (CCNU) é um agente alquilante de DNA e RNA da subclasse das nitrosuréias e uso oral. A eficácia e toxicidade desse quimioterápico foram avaliadas por Rassnick e colaboradores (1999) para o tratamento de mastocitomas caninos. Foi desenvolvido um estudo retrospectivo no qual a maioria dos cães tratados apresentavam mastocitomas grau II ou III.

Como pode ser observado na tabela 1 (anexo 1), a maioria dos cães apresentaram resposta parcial ao tratamento, durante um período médio de 77 dias ou quadro estável da doença, durante um período médio de 78 dias.

Segundo os autores, a resposta a lomustina não apresentou correlação significativa com a resposta a um tratamento prévio desses animais, no qual foi utilizado prednisona. Muitos cães apresentaram neutropenia severa após o tratamento com a lomustina, porém poucos desenvolveram sinais de infecção. Evidências de mielossupressão cumulativa não foram constatadas, porém os dados hematológicos eram limitados.

Rassnick e colaboradores (1999) afirmam que a cirurgia e a radioterapia ainda são os principais tratamentos para a maioria dos cães com mastocitoma, mas que em muitos casos não é possível realizar o controle do desenvolvimento tumoral apenas com esses tratamentos locais. A lomustina deveria ser considerada, portanto, no tratamento de cães com grau avançado, recidivas ou metástases do mastocitoma. Além disso, novos estudos deveriam avaliar a eficácia da lomustina quando utilizada em protocolos associada à prednisona e radioterapia em casos específicos.

Um estudo clínico prospectivo realizado por Rivera e colaboradores (2013) avaliou a eficácia de uma nova formulação de paclitaxel (Paccal Vet®) solúvel em água, ou seja, sem adição de cremofor (um solubilizante e emulsificante associado a severas reações de hipersensibilidade) no tratamento de mastocitomas. Paclitaxel é um agente quimioterápico de amplo espectro, muito utilizado em medicina humana. Ele tem a capacidade de inibir os microtúbulos celulares, bloqueando a transição de metáfase-anáfase, o que resulta em inibição da mitose celular e indução de apoptose (Rowinsky et al, 1993; Jordan, 2002).

Os cães selecionados apresentavam mastocitomas grau II ou grau III para os quais o tratamento cirúrgico foi considerado inadequado, refratários a excisão cirúrgica ou cujos proprietários não permitiram esse procedimento.

Todos os animais apresentaram efeitos colaterais, sendo a maioria observada durante o primeiro ciclo de tratamento. Estes incluíam neutropenia (87%), leucopenia (45%), letargia (24%) e êmese (20%). Para a maioria dos animais eles foram considerados discretos a moderados e a incidência dos efeitos colaterais severos diminuiu ao longo do tratamento (no 1º ciclo, 48%; no 2º ciclo, 42% e no 3º ciclo 36%).

A redução da dose do quimioterápico representa uma medida de prevenção ou diminuição do impacto de efeitos colaterais sobre a qualidade de vida do

paciente, nesse estudo a redução da dose e/ou o aumento no intervalo de administração foram instituídos para a maioria dos cães tratados com Paccal Vet.

Os resultados obtidos (tabela 1, anexo 1) demonstraram que se trata de um quimioterápico eficaz para o tratamento de mastocitomas caninos graus II ou III. O tempo médio de resposta ao tratamento foi de 15 dias e o IMLP foi de 247 dias.

Segundo os autores os resultados desse estudo fazem do Paccal Vet merecedor de investigações mais aprofundadas que confirmem sua eficácia através de estudos prospectivos, randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados.

4. CONCLUSÃO

Existem vários protocolos para o tratamento de mastocitomas caninos graus II e III que apresentam resultados satisfatórios e muitos ainda estão em estudo. Todavia, entre os protocolos estudados durante essa revisão sistemática os mais eficazes incluíram a eletroquimioterapia como adjuvante da excisão cirúrgica ou administrada isoladamente; a associação entre toceranib, prednisona e radioterapia; e a quimioterapia com utilização do paclitaxel. Os protocolos citados mostraram-se não apenas mais eficazes quanto à capacidade de induzirem a remissão tumoral como também relativamente seguros.

5. REFERÊNCIAS

ACKERMAN, L. V.; DEL REGATO, J. A. The warning signs of cancer in geriatric pets
In: VILLALOBOS, A.; KAPLAN, L. *Canine and feline geriatric oncology: honoring the Human-Animal Bond*. Iowa: Blackwell Publishing Ltd, 2007. p. 43-88.

BOSTACK, D. E. The prognosis following surgical removal of mastocytomas in dogs.
J Small Anim Pract, v. 14, p. 27-40, 1973.

CARLSTEN, K. S.; LONDON, C. A.; HANEY, S.; BURNETT, R.; AVERY, A. C.; THAMM, D. H. Multicenter prospective trial of hypofractionated radiation treatment, toceranib, and prednisone for measurable canine mast cell tumors. *J Vet Intern Med*, v. 26, p. 135-141, 2012.

GOLDSCHMIDT, M. H.; SHOFER, F. S. *Skin tumors of the dog and cat*. 1. ed. Oxford: Pergamon Press, 1992. 316p.

GOVIER, S. M. Principles of treatment for mast cell tumors. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, v. 18, n. 2, p. 103-106, 2003.

GRANT, I. A.; RODRIGUEZ, C. O.; KENT, M. S.; SfilGOI, G.; GORDON, I.; DAVIS, G.; LORD, L.; LONDON, C. A. A phase II clinical trial of vinorelbine in dogs with cutaneous mast cell tumors. *J Vet Intern Med*, v. 22, p. 388-393, 2008.

HENRY, C. J.; DOWNING, S.; ROSENTHAL, R. C.; KLEIN, M. K.; MELEO, K.; VILLAMIL, J. A.; FINEMAN, L. S.; MCCAW, D. L.; HIGGINBOTHAM, M. L.; MCMICHAEL, J. Evaluation of a novel immunomodulator composed of human chorionic gonadotropin and bacillus Calmette-Guerin for treatment of canine mast cell tumors in clinically affected dogs. *AJVR*, v. 68, n. 11, p. 1246- 1251, 2007.

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

LADUE, T.; PRICE, G. S.; DODGE, R.; PAGE, R. L.; THRALL, D. E. Radiation therapy for incompletely resected canine mast cell tumors. *Vet Radiol Ultrasound*, v. 39, n. 1, p. 57-62, 1998.

LONDON, C. A.; KISSEBERTH, W. C, GALLI, S. J.; GEISLER, E. N.; HELFAND, S. C. Expression of stem cell factor receptor (c-kit) by the malignant mast cells from spontaneous canine mast cell tumours. *Journal of Comparative Pathology*, v. 115, p. 399-414, 1996.

LONDON, C. A.; MALPAS, P. B.; WOOD-FOLLIS, S. L.; BOUCHER, J. F.; RUSK, A. W.; ROSENBERG, M. P.; HENRY, C. J.; MITCHENER, K. L.; KLEIN, M. K.; HINTERMEISTER, J. G.; BERGMAN, P. J.; COUTO, G. C.; MAULDIN, G. N.; MICHELS, G. M. Multi-center, placebo-controlled, double-blind, randomized study of oral toceranib phosphate (SU11654), a receptor tyrosine kinase inhibitor, for the treatment of dogs with recurrent (either local or distant) mast cell tumor following surgical excision. *Clin Cancer Res*, v. 15, n. 11, p. 3856-3865, 2009.

MATOS, M. R. P. N. Complexos metálicos na terapêutica do cancro. Disponível em: <http://www.spq.pt/boletim/docs/BoletimSPQ_085_061_09.pdf>. Acesso em 24 de jun. 2013.

MIR, L. M.; GEHL, J.; SERSA, G.; COLLINS, C. G.; GARBAY, J. R.; BILLARD, V.; GEERTSEN, P.; RUDOLF, Z.; O'SULLIVAN, G. C.; MARTY, M. Standard operating procedures of the electrochemotherapy: instructions for the use of bleomycin or cisplatin administered either systematically or locally and electric pulses delivered by the cliniporator by means of invasive or non-invasive electrodes. *EJC Suppl*, v. 4, p. 14-25, 2006.

MORRIS, J.; DOBSON, J. Skin. In: _____. *Small animal oncology*. United Kingdom: Blackwell Science Ltd, 2001. p. 50-68.

RASSNICK, K. M.; MOORE, A. S.; WILLIAMS, L. E.; LONDON, C. A.; KINTZER, P. P.; ENGLER, S. J.; COTTER, S. M. Treatment of canine mast cell tumors with CCNU (lomustine). *J Vet Intern Med*, v. 13, p. 601-605, 1999.

RIVERA, P.; ÅKERLUND-DENNEBERG, N.; BERGVALL, K.; KESSLER, M.; ROWE, A.; WILLMANN, M.; PERSSON, G.; FRÖBERG, G. K.; WESTBERG, S.; VON EULER, H. *Journal of Small Animal Practice*, v. 54, p. 20–27, 2013.

SILVEIRA, J. C. G.; CUNHA, B. M.; ESTRELLA, R. R. Dermatite flagelada induzida pela bleomicina. *An. Bras. Dermatol*, v. 81, n. 1, p. 1806-4841, Rio de Janeiro. Jan./Fev. 2006.

SPUGNINI, E. P.; VINCENZI, B.; BALDI, F.; CITRO, G.; BALDI, A. Adjuvant electrochemotherapy for the treatment of incompletely resected canine mast cell tumors. *Anticancer research*, v. 26, p. 4585-4590, 2006.

STREFEZZI, R. F.; XAVIER, J. G.; CATÃO-DIAS, J. L. Morphometry of canine cutaneous mast cell tumors. *Vet Pathol*, v. 40, p. 268-275, 2003.

TAMS, T. R.; MACY, D. W. Canine mast cell tumors. *Compend Cont Educ Pract Vet*, v. 27, p. 259-263, 1981.

TAYLOR, F.; GEAR, R.; HOATHER, T.; DOBSON, J. Chlorambucil and prednisolone chemotherapy for dogs with inoperable mast cell tumours: 21 cases. *Journal of Small Animal Practice*, v. 50, p. 284-289, 2009.

THAMM, D. H.; VAIL, D. M. Mast cell tumours. In: Withrow, S. J.; McEwen E. G. (Eds). *Small animal clinical oncology*. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2007. p. 402-424.

TURREL, J. M.; KITCHELL, B. E.; MILLER, L. M.; THEON, A. Prognostic factors for radiation treatment of mast cell tumor in 85 dogs. *J Am Vet Med Assoc*, v. 193, p. 936-940, 1988.

ANEXO 1

TABELA 1. Artigos analisados que avaliaram a eficácia de protocolos terapêuticos para mastocitomas caninos.

Autor/Ano	Nº de cães	GHM	Protocolo terapêutico	Resultados	Conclusão do autor
RASSNICK, K. M et al (1999)	23	Graus I, II e III	Lomustina (CCNU) 90mg/m ² /a cada 3 semanas/VO Total : 72 doses/cão	19 cães avaliados, 37% apresentaram RP; 32% QE; 26% PD e 5% apresentaram RC Neutropenia severa	A lomustina deve ser considerada no tratamento de cães com grau avançado, recidiva, ou metástases de mastocitoma
SPUGNINI, E. P et al (2006)	28	Graus I, II e III Incompletamente excisados	Eletroquimioterapia Aplicação de Bleomicina (1,5 IU/cm ²) seguido da aplicação de pulsos elétricos (8 pulsos de 50+50µs, 1300 V/cm e 1 Hz) Total: 2 sessões com intervalo de 1 semana/cão	85% dos cães responderam ao tratamento (RP ou RC) Não foram observados sinais de toxicidade local ou sistêmico importantes	A EQT é um tratamento eficaz e seguro para mastocitomas incompletamente excisados
HENRY, C. J et AL (2007)	95	Graus II e III	Grupo 1 (46 cães): LDI- 100 = 1,35ng de BCG + 2U de hCG/SID/SC/6 semanas Grupo 2 (49 cães): Vimblastina 2mg/m ² /a cada semana/IV/6 semanas	28,6% dos tumores dos animais do grupo 1 e 11,7% dos tumores dos animais do grupo 2 apresentaram redução ≥ 50%. Os cães do grupo 1 apresentaram menos neutropenia do que os do grupo 2	O LDI-100 promoveu significativa resposta clínica, comparado à quimioterapia com Vimblastina, mas sem mielossupressão

continua

continuação

Autor/Ano	Nº de cães	GHM	Protocolo terapêutico	Resultados	Conclusão do autor
GRANT, I. A et al (2008)	24	Graus II e III	Vinorelbina 15mg/m ² /IV/aplicação única	13% dos cães responderam ao tratamento; 83% QE e 4% PD. 54% dos cães apresentaram neutropenia e 46%, toxicidade gastrointestinal	Eficácia relativamente baixa e efeitos colaterais elevados
KODRE, V et al (2009)	25	Não determinado (grupo 1) Graus I, II e III (grupo 2)	Grupo 1 (9 cães): Eletroquimioterapia – aplicação intratumoral de Cisplatina 0,2%(1mg/cm ³) e após 1-2min aplicação de pulsos elétricos (8 pulsos de 100 µs; 1300 V/cm e 1Hz) 1-3 sessões/cão Grupo 2 (16 cães): Excisão cirúrgica	Grupo 1: 72% dos tumores apresentaram RC; 20%QE e 8%PD Grupo 2: 50% dos tumores apresentaram RC e 50%PD Não foram observados sinais de toxicidade local ou sistêmico	A EQT com cisplatina como tratamento único local foi altamente eficaz para o mastocitoma canino, sendo a eficácia antitumoral comparável ao tratamento cirúrgico padrão
LONDON, C. A et al (2009)	149	Graus II e III	Grupo 1 (86 cães): Fosfato de Toceranib 3,25mg/Kg/dias alternados/6 semanas/VO Grupo 2 (63 cães): Placebo Grupo 3: 58 cães do grupo 2 receberam depois tratamento com o Fosfato de Toceranib	Grupo 1: 37,2% dos cães responderam ao tratamento (7 RC e 25 RP) Grupo 2: 7,9% dos cães (5 RP) Grupo 3: 41.4% dos cães (8 RC e 16 RP) Os efeitos colaterais foram, de modo geral, controlados com um ajuste da dose e / ou tratamento suporte	O Fosfato de Toceranib apresenta atividade biológica contra o mastocitoma canino e pode ser administrado continuamente, sem necessidade de um protocolo com interrupções.

continua

continuação

Autor/Ano	Nº de cães	GHM	Protocolo terapêutico	Resultados	Conclusão do autor
TAYLOR, F et al (2009)	21	Graus II e III	Prednisolona e Clorambucil Prednisolona 40mg/m ² /SID/VO/14dias, depois Prednisolona 20mg/m ² /SID a cada 2 dias/VO + Clorambucil 5mg/m ² /a cada 2 dias/VO	38% dos cães responderam ao tratamento (3 RC e 5 RP); 43% QE e 19% PD. Não foi observada toxicidade	O protocolo apresentou vantagem sobre outros semelhantes em taxa de sucesso devido à mínima toxicidade apresentada
CARLSTEN, K. S et al (2012)	17	Graus I e III	Toceranib, Prednisona e Radioterapia hipofracionada Prednisona 1mg/Kg/a cada 48h/VO + Toceranib 2,75mg/Kg/3 vezes por semana em dias alternados + Radioterapia com um total de 24 Gy (3 frações de 8 Gy ou 4 de 6 Gy)	76,4% dos cães responderam ao tratamento (17,6% RP e 58,8% RC) Os efeitos colaterais de toxicidade mais comuns foram gastrointestinais e hepáticos	O protocolo foi eficaz para a maioria dos cães, sendo essa eficácia maior do que do fosfato de toceranib quando utilizado isoladamente. É uma opção viável para mastocitomas inoperáveis
RIVERA, P et al (2013)	29	Graus II e III	Paclitaxel Dose média de 145 (135 a 150) mg/m ² /SID a cada 21 dias/3 ciclos/IV	59% dos cães responderam ao tratamento (CR ou PR) A maioria dos cães apresentou quadros transitórios de neutropenia e leucopenia	Trata-se de um quimioterápico aparentemente eficaz e seguro para o tratamento do mastocitoma canino

GHM= Grau Histológico do Mastocitoma; IMLP = Intervalo Médio Livre de Progressão da doença; TMS= Tempo Médio de Sobrevida; SID= uma vez ao dia; VO= Via Oral; IV= Intravenoso; SC= Subcutâneo; RC= Remissão Completa; RP= Remissão Parcial; QE= Quadro Estável da doença; PD= Progressão da Doença; EQT= Eletroquimioterapia.

