Alessandra Muniz dos Santos

Trabalho de Conclusão de Curso

Araçatuba
2013

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Araçatuba

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 obtenção do grau de Medico Veterinário.

Aluno: Alessandra Muniz dos Santos
Supervisor: Prof.ª Ass. Dr.ª Adelina Maria da Silva

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.”

_____

Estagiário

_____

Supervisor

Araçatuba

Novembro de 2013

Dedico este trabalho a pessoa que na minha infância falou sobre a profissão e que por motivos próprios desistiu da vida. Você não está mais aqui, porém ainda é presente. A memória do meu irmão, Flávio.

Agradecimentos

Primeiramente a Deus por me dar a oportunidade e fornecer a garra necessária para superar os obstáculos da vida.

A minha mãe que sempre acreditou em mim mesmo quando eu não acreditava mais, estando sempre do meu lado e me incentivando.

Ao meu pai que de forma discreta também torce por mim.

Ao meu marido, Anderson, pelo incentivo, carinho, paciência e compreensão nas tantas noites mal dormidas.

A minha avó “Carminha” por todas as orações feitas em meu nome.

Aos amigos de infância e da faculdade por me mostrarem que nunca estive sozinha no barco.

Em especial à Isabela Gasparello, quem eu olhava nos momentos difíceis, em especial no mais triste da minha vida, e me inspirava para viver mais um dia.

A Bárbara Raquel que desde o primeiro ano de faculdade esteve ao meu lado, me ajudando e incentivando a seguir em frente.

Aos professores desde o início da minha alfabetização até a graduação pelo incentivo e inspiração gerada.

Em especial a professora Adelina Maria da Silva por me ajudar imensamente não somente durante a confecção do TCC, mas desde o segundo ano da graduação direta ou indiretamente.

A todos os animais que durante estes cinco anos contribuíram para o meu aprendizado e crescimento profissional, servindo como modelo para que outros possam ser salvos.

Ao Nenê, que será eternamente um nenê, e que me permitiu grandes aprendizados, principalmente condutas a não adotar. Sempre com um sorriso imenso quando chego em casa.

Quando falo no Nenê me lembro automaticamente da Fabi, responsável por esse presente e tantos momentos alegres e descontraídos.

E finalmente a pessoa que nesta caminhada foi fundamental, desde o início topando o desafio e enfrentando o que apareceu pela frente até chegar aqui: eu.

Sumário

Revisão sistemática: Eficácia da quimioterapia e associações no tratamento do carcinoma espinocelular em gatos.....**01**

1 – Resumo.....**02**

2 – Introdução.....**03**

3 – Materiais e métodos.....**05**

4 – Resultados.....**06**

5 – Discussão.....**08**

5.1 – SCC superficial e multicêntrico.....**08**

5.2 – SCC de cabeça e pescoço.....**12**

6 – Conclusão.....**17**

7 – Referências.....**18**

Revisão sistemática: Eficácia da quimioterapia e associações no tratamento do carcinoma espinocelular em gatos

1 – Resumo

O carcinoma espinocelular é uma das quatro neoplasias malignas que mais acomete gatos, principalmente os de pele clara e que residem em países tropicais onde a incidência de raios solares é intensa. O tratamento cirúrgico é o mais indicado, mas nem sempre é possível de ser realizado seja pelo estágio avançado do tumor, pela sua localização ou por opção do proprietário que não quer ver seu animal mutilado. O objetivo desta revisão sistemática foi verificar a eficácia da quimioterapia com ou sem associações terapêuticas para o tratamento do carcinoma espinocelular superficial, multicêntrico e de cabeça e pescoço em gatos. Os melhores resultados para o tratamento do carcinoma espinocelular superficial foram observados com a aplicação intralesional do quimioterápico associado à radioterapia ou à eletroterapia, para o tipo multicêntrico faltam trabalhos sobre o assunto e o único encontrado não apresentou resultados satisfatórios. No caso do carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço que alberga o pior prognóstico, a terapia multimodal com associação de quimioterapia, radioterapia e excisão cirúrgica demonstrou ser eficiente. Mais estudos sobre o assunto devem ser realizados utilizando um número maior de animais e com um tempo de seguimento mais longo.

Palavras-chave: eletroquimioterapia, carboplatina intralesional, gemcitabina, bleomicina.

2 – Introdução

A incidência aparente, assim como a prevalência de felinos com neoplasias está aumentando devido à maior longevidade dos mesmos e também devido ao fato de que os proprietários estão procurando mais auxílio de serviços veterinários (BLACKWOOD, 2013; GUEDES et al., 1998). Ao dar um diagnóstico de câncer, a maioria dos veterinários deve responder a uma série de questões desafiadoras apresentadas pelo proprietário. Como isso aconteceu? É tratável? Quanto tempo de sobrevida o animal tem? Estas são apenas algumas das perguntas mais comuns e difíceis de responder (SNYDER, 2012).

Nem sempre é possível obter a cura definitiva, portanto, em várias situações o tratamento de neoplasias em animais de estimação visa fornecer melhor qualidade de vida e conforto. Por isso o veterinário deve ser o mais sincero possível com o proprietário e informar todas as possibilidades de ocorrências como custos, efeitos colaterais do tratamento, tempo de remissão, tempo de sobrevida e complicações, informações estas que darão ao proprietário a opção pela realização ou não do tratamento (MOORE, 2011).

Carcinoma espinocelular ou carcinoma de células escamosas (SCC-Squamous Cell Carcinoma) é um dos quatro tumores malignos mais comuns em gatos. Esta neoplasia se origina do epitélio escamoso que forma a maior parte da pele, reveste a cavidade oral e esôfago, e forma as unhas (MURPHY, 2013). Alguns fatores são relatados como condição de predisposição ao desenvolvimento deste tipo de tumor como a exposição crônica à luz solar, áreas com falta de pigmentação e doenças crônicas irritativas como a dermatite actínica (VAIL E WITHROW, 2007). Geralmente não é invasivo, sendo localmente agressivo e com baixa taxa de metástase para linfonodos locais ou pulmão, levando os animais ao óbito antes do surgimento das mesmas. Segundo Olgivie et al. (1993), no momento do diagnóstico, aproximadamente 10% dos gatos terá evidência de doença metastática, tipicamente para o linfonodo ipsilateral. A raridade relativa deste achado está, sem dúvida, relacionada ao fato de que muitos gatos são eutanasiados num curto período de tempo, devido à dor e desconforto associado à doença.

A literatura apresenta variações na idade média de aparecimento do SCC ocorrendo geralmente em animais idosos com mais de 10 anos de idade, mas também pode ser observada, mais raramente, em animais jovens. O SCC possui

diversas apresentações dependendo do local acometido assim como vários diagnósticos diferenciais que devem ser levados em consideração no momento da consulta (MURPHY, 2013). No plano nasal, pálpebras, orelhas e outras áreas cutâneas apresentam-se como massas ou placas crostrosas ou papilomatosas, firmes, às vezes ulceradas, sendo os diagnósticos diferenciais o granuloma eosinofílico, ceratite actínica e tumor basocelular. Na cavidade oral pode estar associado a sinais como halitose e presença de massas teciduais (comumente em região sublingual) tendo como principais diferenciais a doença periodontal, fibrossarcoma, linfoma e outros tumores como o osteossarcoma. O SCC em cabeça e pescoço carrega um prognóstico grave sendo altamente agressivo por causa da rápida progressão e falta de reposta às terapias convencionais (BLACKWOOD, 2013; VAIL E WITHROW, 2007).

A prevenção é fator importante no SCC e os proprietários de gatos susceptíveis ao processo devem ser instruídos a limitar ao máximo a exposição dos animais à luz solar, restringindo-a ao início da manhã ou final da tarde. Para aqueles que apresentam o hábito de se manter em frente a janelas, estas devem receber filme protetor ultravioleta e também o uso de bloqueadores solares aplicados nas orelhas e plano nasal para auxiliar na proteção (VAIL E WITHROW, 2007).

Os efeitos colaterais devem ser levados em consideração sendo o mais comum a neutropenia que ocorre geralmente uma semana após a quimioterapia, devendo-se monitorar a contagem de células brancas sempre antes de iniciar uma nova administração de quimioterápico a fim de evitar infecções e até sepse. Também podem ocorrer sinais gastrointestinais, perda de peso e inapetência. De preocupação para os proprietários, mas menos provável de afetar a qualidade de vida do paciente, é que os gatos apresentam muitas vezes quebra ou perda de suas vibrissas que geralmente voltam a crescer após o tratamento ser completado, enquanto que a alopecia generalizada é muito rara (KENT, 2013).

A presente revisão sistemática tem como objetivo avaliar de acordo com a literatura atual, a eficácia do tratamento do SCC em gatos utilizando protocolos quimioterápicos associados ou não a outras terapias.

3 – Materiais e métodos

Esta revisão sistemática foi realizada pela análise e comparação de artigos científicos sobre a eficácia da quimioterapia e associações no tratamento do SCC em gatos. O levantamento bibliográfico ocorreu entre os meses de fevereiro e maio de 2013 nas bases de dados informatizadas PubMed, LILACS e Scielo, sendo que a estratégia para a seleção dos artigos foi a utilização dos seguintes descritores: (squamous cell carcinoma) AND (chemotherapy OR treatment) AND (cats). Foram selecionados 17 trabalhos. A inclusão ou não dos artigos foi definida por meio da análise dos títulos e dos resumos que abordassem o tema principal. Ainda como critérios de seleção foram utilizados apenas trabalhos publicados em português e inglês, com não mais que 16 anos de publicação. Com esses critérios, foram selecionados 10 artigos adequados a elucidar o tema proposto, todos em língua inglesa. Além disso, textos de revisão de literatura, relatos de caso e livros foram consultados e incluídos para enriquecer a introdução e a discussão.

4 – Resultados

Tabela 1 – Artigos que avaliaram a eficácia da quimioterapia isolada ou associada a outros métodos no tratamento do SCC superficial (plano nasal, pálpebra e orelha) ou multicêntrico em gatos.

Ano Autor País	Tipo de estudo	Tipo de SCC	Quimioterápico utilizado Via de administração Método associado	Nº de animais tratados	Nº de animais com remissão completa	Nº de animais com remissão parcial	Nº de animais com doença estável	Nº de animais com progressão da doença	Tempo de remissão	Tempo médio de sobrevida	Efeitos colaterais
1996 Théon et al. EUA	Prospectivo	Plano Nasal	Carboplatina Intralesional	15	11	-	-	-	16 ± 3,3 meses	Em 1 ano 55,1 ± 13% dos gatos livres de progressão da doença	Ausência de reações sistêmicas
2004 De Vos et al. Holanda	Prospectivo	Plano nasal	Carboplatina Intralesional Radioterapia (ortovoltagem)	6	6 (recidiva em 1)	-	-	-	268 dias (limitado a este valor devido ao tempo de seguimento moderado)	277 dias	Dermatite, espirros e mucosite
2009 Spugnini et al. Itália e Bulgária	Prospectivo	Plano nasal (7), orelha (1), pálpebra(1)	Bleomicina Intralesional Eletroterapia	9	7	2(após 80 dias progressão da doença)	-	-	90 a 1613 Dias	-	Eritema e edema local
2011 Stell et al. Inglaterra	Prospectivo	Plano nasal (10), orelha (2), pálpebra (1)	Ácido 5-aminolevulínico Tópico Fototerapia	11 gatos (13 lesões)	9 gatos (11 lesões)	1 gato (1 lesão)	-	1 gato (1 lesão)	7 de 9 lesões 19 a 56 semanas Mediana 21 semanas Média 26,7 semanas	-	Eritema, edema e desconforto local, alopecia, e êmese
2008 Gill et al. EUA	Retrospectivo	Multicêntrico *in situ*	Imiquimode creme 5% Tópico	12	-	12	-	-	-	243 dias	Eritema local, aumento de enzimas hepáticas, neutropenia, anorexia, perda de peso e êmese

Tabela 2 – Artigos que avaliaram a eficácia da quimioterapia isolada ou associada a outros métodos no tratamento do SCC de cabeça e pescoço em gatos.

Ano Autor País	Tipo de estudo	Tipo de SCC	Quimioterápico utilizado Via de administração Método associado	Nº de animais tratados	Nº de animais com remissão completa	Nº de animais com remissão parcial	Nº de animais com doença estável	Nº de animais com progressão da doença	Tempo de remissão	Tempo médio de sobrevida	Efeitos colaterais
2000 Fox et al. EUA	Prospectivo	Cabeça e pescoço	Cisplatina lipossomal Intravenosa	14	-	-	5	9	-	54,1 dias	Reação anafilática parasimpatomimética aguda, letargia ou sedação, inapetência, depressão, melena e aumento de enzimas hepáticas
2003 Jones et al. EUA	Prospectivo	Cabeça e pescoço	Gemcitabina Intravenosa Radioterapia (megavoltagem)	8	2	4	2	-	42,5 dias	111,5 Dias	Neutropenia
2011 Skorupski et al. EUA	Prospectivo Ensaio clínico fases I e II	Cabeça e pescoço	2-difluorometilornitina (DFMO) e um inibidor de transporte da ornitina (MQT 1426) Via oral	12	-	2	6	4	50 dias	-	Toxicidade vestibular, anorexia, ataxia, vômito e alopecia
2011 Fidel et al. EUA	Prospectivo	Cabeça e pescoço	Carboplatina Intravenosa Radioterapia (acelerador linear de elétrons)	31	16	7	7	1	Mediana 163 dias Média 319±53 dias (55 a 770)	319 dias	Eritema, descamação, alopecia, mucosite, necrose óssea, fibrose de lábios e língua
2012 Marconato et al. Suiça Itália	Prospectivo	Cabeça e pescoço	Bleomicina Subcutânea Piroxicam e talidomina Oral Radioterapia (acelerador linear de elétrons) Excisão cirúrgica	6	5	1	-	-	-	Mediana 253 dias (51–759)	Mucosite e conjuntivite

5 – Discussão

5.1 - SCC superficial e multicêntrico

Foram encontrados quatro artigos sobre a eficácia do tratamento do SCC superficial através de quimioterapia e associações e um para o tratamento do SCC multicêntrico. Os trabalhos referentes ao tratamento do SCC superficial datam de 1996 até 2011, têm origem de diversos países como EUA, Holanda, Itália, Bulgária e Inglaterra. Todos são estudos do tipo prospectivos onde apenas um utiliza a quimioterapia como única modalidade terapêutica e os outros três a associam com radio, eletro ou fototerapia. O estudo referente ao tratamento do SCC multicêntrico é do ano de 2008, realizado nos EUA, do tipo retrospectivo (utiliza dados de animais com SCC multicêntrico atendidos no Animal Medical Center em Nova Iorque de 2002 a 2005) utilizando apenas a quimioterapia tópica.

Quinze gatos histologicamente diagnosticados com SCC no plano nasal foram tratados com aplicação intralesional de carboplatina associada ao óleo de gergelim com o intuito de diminuir a exposição sistêmica ao quimioterápico. Alguns dos objetivos do estudo foram avaliar a resposta tumoral e os efeitos tóxicos deste tratamento. Os animais foram tratados uma vez por semana durante quatro semanas com aplicações de 1,5mg/cm^3 na lesão (tumor e margens). As avaliações foram feitas com 2 e 3 semanas, no 1^o, 2 ^{o}, 4 ^{o} e 6 ^{o} meses e depois a cada 6 meses por um período médio de 8,3 meses. Foi considerada remissão completa quando no momento da avaliação não havia evidências clínicas do tumor, parcial se ocorreu redução maior que 50% do tamanho inicial do tumor e como sem resposta se não houve resposta ou houve progressão da lesão (THÉON et al., 1996).

Théon et al. (1996) observaram que ocorreu remissão completa em 11 dos 15 gatos tratados e que os animais permaneceram livres de progressão da doença durante 16 meses em média. Sete gatos apresentaram recidiva, sendo que 4 foram nas margens da lesão inicial e em 3 gatos além da margem houve desenvolvimento na área da lesão inicial. Os efeitos colaterais locais foram mínimos e bem tolerados, e não houve evidência de efeitos sistêmicos relacionados ao tratamento.

Seis gatos com SCC no plano nasal diagnosticados através de citologia ou histologia foram tratados com radioterapia associada à aplicação intralesional de carboplatina por De Vos et al. (2004). A radioterapia teve duração de quatro semanas recebendo cada animal 12 frações de 4Gy três vezes por semana num

total de 48Gy. Uma semana após o início da radioterapia foi acrescido o tratamento com carboplatina na dose de 1,5mg/cm^3 de lesão uma vez por semana sempre 30 minutos antes da sessão de radioterapia. No final do tratamento os animais foram avaliados e classificados como em remissão completa se não existisse evidências do tumor, parcial quando a regressão foi maior que 50%, doença estável para regressão menor que 50% ou progressão menor que 25% e como doença progressiva quando o tumor se desenvolveu mais que 25% do seu tamanho inicial.

Todos os animais apresentaram remissão completa no momento da avaliação. Um gato foi submetido à eutanásia 202 dias depois do tratamento com recidiva da doença. A média de sobrevida dos cinco animais vivos até a avaliação foi de 277 dias e todos permaneciam com o tumor em completa remissão. Os efeitos colaterais observados foram dermatite, espirros e mucosite (DE VOS et al., 2004).

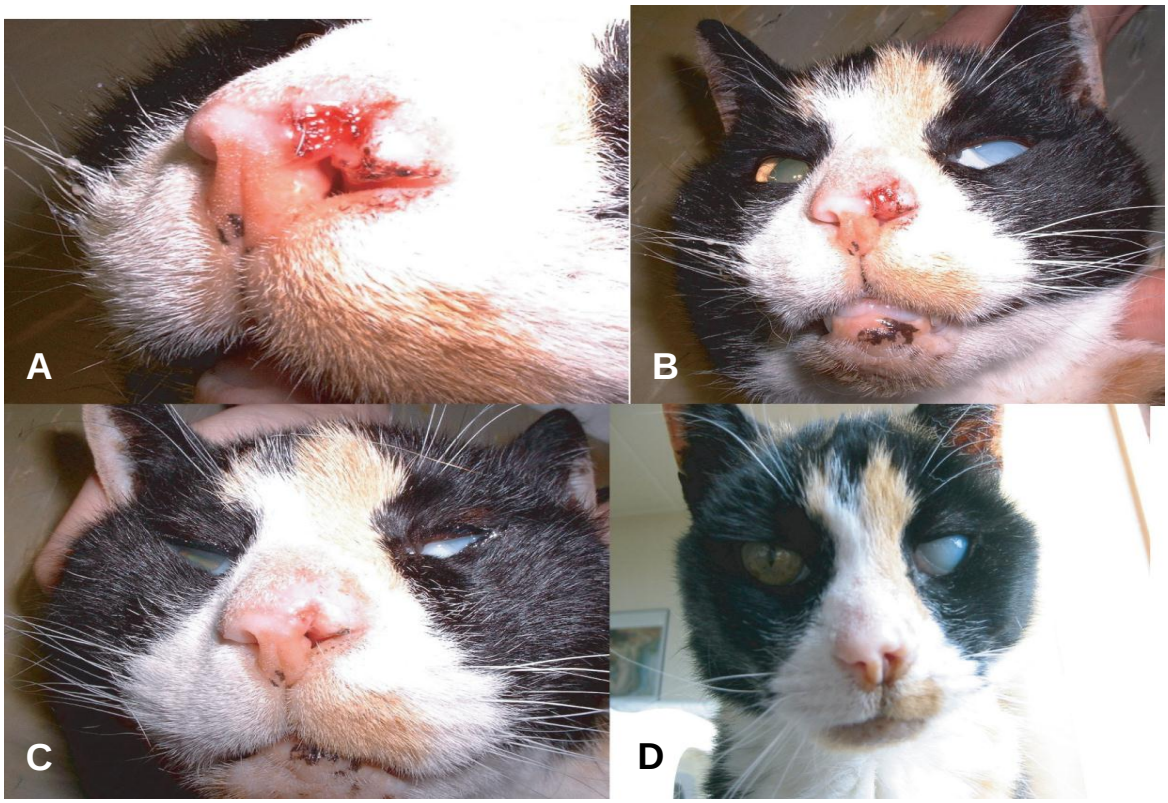


Figura 1 – Gato número 1 antes (A e B), durante (C) e 10 meses após o tratamento (D). Fonte: De Vos et al., 2004

A eletroquimioterapia com bleomicina intralesional foi utilizada por Spugnini et al. (2007) em 9 gatos com carcinoma espinocelular localizados no plano nasal, orelha e pálpebra confirmados através de histopatologia. Os animais foram submetidos a duas sessões de eletroquimioterapia com intervalo de uma semana entre elas. Inicialmente foi realizada a infiltração de uma combinação de lidocaína (para reduzir o desconforto) com hialuronidase (para diminuir a viscosidade do

tecido conjuntivo facilitando a difusão do quimioterápico) nas lesões e até 0,5 cm das margens. Após 5 minutos, foi feita a injeção de bleomicina (1,0 a 1,5mg/cm^3). Depois de mais 5 minutos, os pulsos elétricos foram conduzido nas lesões por meio de eletrodos. A resposta à terapia foi avaliada após o primeiro tratamento e uma semana após o segundo. Nos primeiros seis meses os gatos foram avaliados mensalmente e depois desse período a cada três meses até completar um ano de acompanhamento.

Sete dos nove gatos apresentaram remissão completa, dois tiveram remissão parcial por um curto período, com 66,6% de taxa global de resposta em longo prazo. Dois gatos morreram depois da ocorrência de recidiva local, outros dois morreram de causas não relacionadas ao carcinoma espinocelular. Em todos os gatos que não tiveram a remissão total houve recidiva da doença. Os efeitos colaterais observados foram edema e eritema local (SPUGNINI et al., 2009).

Outra modalidade de tratamento para o SCC em plano nasal, orelha e pálpebra foi o uso do ácido 5 – aminolevulínico em creme seguido por fototerapia realizado em um estudo por Stell et al. (2001). Foram utilizados 11 gatos diagnosticados através de histologia ou citologia. Cada animal recebeu um tratamento que consistiu na aplicação do creme, cuja ação se dá através da produção de radicais livres ao reagir com o oxigênio na presença da luz, nas lesões e em 5mm das margens repetidamente durante 4 a 6 horas, em seguida o local foi exposto a uma fonte de luz vermelha diodo de 635nm de comprimento de onda localizado a 1cm de distância da área tratada por 30 minutos. Se durante a avaliação houvesse o desaparecimento total da lesão com re-epitelização era considerada remissão completa, se a redução fosse maior que 50% da lesão inicial era considerada como remissão parcial.

Nove animais apresentaram remissão completa após um tratamento, um gato foi refratário a dois tratamentos e um gato que apresentava três lesões teve remissão completa de duas e parcial de uma. A recidiva nos animais que apresentaram remissão completa com um tratamento ocorreu em média após 26,7 semanas. Os efeitos colaterais observados foram desconforto local, edema, eritema e êmese (STELL et al., 2001).

Gill et al. (2008) analisaram os protocolos, os resultados clínicos e a sobrevida de 12 gatos com SCC multicêntrico *in situ* (lesões confinadas a epiderme e/ou epitélio folicular, sem invasão da membrana basal, que ocorrem em qualquer

área da pele e não havendo relação com a pigmentação da pele ou exposição solar) diagnosticados histologicamente e tratados com imiquimod creme a 5% que é um modificador da resposta imunológica com efeito antitumoral indireto). O protocolo de tratamento ficou a critério do veterinário responsável pelo animal. Oito gatos foram tratados 1 vez ao dia, 3 foram tratados 3 vezes por semana e 1 foi tratado a cada 5 dias.

A duração média dos tratamentos foi de 1189 dias. Inicialmente todas as lesões foram responssíveis ao tratamento, 5 gatos apresentaram remissão completa de algumas lesões e 7 remissão parcial, após um tempo médio de 50 dias 9 gatos desenvolveram novas lesões que também responderam ao tratamento. Os efeitos colaterais observados foram eritema local em 3 gatos, aumento de enzimas hepáticas e neutropenia em 1 gato e anorexia, vômito e perda de peso em 1 animal (GILL et. al., 2008).

Nos trabalhos que fizeram uso da carboplatina e da bleomicina intralesional associadas ou não à radioterapia ou eletroterapia os resultados observados foram bons para o período de acompanhamento utilizado, pois a remissão completa ocorreu em mais de 73% dos gatos e o tempo de remissão variou de 3 a 57 meses que é maior do que o período citado em outros trabalhos. Isto se deve, provavelmente, a aplicação intralesional que permitiu a diminuição da exposição sistêmica do animal ao agente e uma maior concentração no local do quimioterápico com efeitos colaterais observados apenas no local (DE VOS et al., 2004; SPUGNINI et al., 2009; THÉON et al., 1996). No trabalho de Stell et al. (2009) a remissão completa foi superior a 80% mas o período médio de remissão não ultrapassou 6,5 meses ocorrendo recidiva em 63,6% dos gatos. No tratamento do SCC multicêntrico o único artigo encontrado apresenta várias falhas. Como é do tipo retrospectivo o contato com os proprietários ou veterinários responsáveis pelos animais foi perdido ao longo do tempo de seguimento além das análises quanto à resposta do animal ao tratamento que eram subjetivas e realizadas através de correspondência ou telefonemas. Neste artigo não ocorreu remissão completa em nenhum animal e o tempo médio de sobrevida foi de 8,6 meses (GILL et al., 2008).

Novos estudos devem ser feitos para avaliação da quimioterapia no tratamento do SCC superficial utilizando um número maior de animais e os mesmos devem ser acompanhados por um período mais longo. Para o SCC do tipo

multicêntrico estudos do tipo prospectivo com avaliações mais objetivas devem ser realizados para uma análise mais fidedigna dos resultados obtidos com a terapia.

5.2 - SCC de cabeça e pescoço

Foram encontrados cinco artigos referentes à eficácia do tratamento do SCC de cabeça e pescoço datando desde 2000 até 2012, com origem em diversos países como EUA, Suíça e Itália. Todos são estudos do tipo prospectivo em que dois utilizam a quimioterapia como única modalidade terapêutica, dois associam a quimioterapia com radioterapia e um utiliza quimioterapia, radioterapia e excisão cirúrgica.

Fox et al. (2000) utilizaram o cis-bis-neodecanoato-trans-R, R-1, 2-diaminociclohexano platina (II) um análogo lipossomal da cisplatina em 18 gatos com SCC de cabeça e pescoço diagnosticado histologicamente para determinar a resposta clínica e os efeitos tóxicos. As doses iniciais variaram de 75 a 100mg/m^2 (4 gatos receberam 75mg/m^2; 2, 80mg/m^2; 7, 85mg/m^2; 2, 90mg/m^2; 2, 95mg/m^2 e 1 recebeu 100mg/m^2) administradas por via intravenosa a cada 21 dias com acréscimo de 5 ou 10mg/m^2 em cada aplicação. A resposta ao tratamento foi avaliada a cada 21 dias sendo considerada remissão completa quando não havia mais evidências do tumor, parcial quando o tumor havia diminuído 50% de seu tamanho inicial, doença estável se a diminuição foi menor que 50% e progressiva quando o tumor aumentava acima de 50% de seu tamanho inicial.

Os gatos receberam em média dois tratamentos (variando de 1 a 4), quatro gatos foram eutanasiados antes da primeira avaliação, a doença permaneceu estável em cinco gatos e foi progressiva em nove. A média de sobrevida dos animais foi de 54,1 dias, sendo os principais efeitos colaterais a reação anafilática parasimpatomimética aguda em oito animais, letargia ou sedação em quatorze, inapetência e sinais de depressão em dois, melena em um e aumento das enzimas hepáticas em três gatos (FOX et al., 2000).

Jones et al. (2003) trataram oito gatos com diagnóstico histopatológico de SCC de cabeça e pescoço com aplicação de gemcitabina e radioterapia a fim de obter controle dos tumores e diminuir os efeitos colaterais da radiação. A gemcitabina (25mg/m^2) foi aplicada por via intravenosa duas vezes por semana, 20 minutos depois o animal recebia uma fração de 6Gy de radiação sendo o mínimo total do tratamento 36Gy (três semanas). Durante a terapia as avaliações eram

feitas duas vezes por semana e depois do término do tratamento eram feitas a cada três semanas até a recidiva ou morte do gato.

No total um gato recebeu apenas uma fração de radiação, três receberam cinco frações e quatro concluíram a terapia. Um gato recebeu apenas uma dose de gemcitabina, um recebeu quatro, outro recebeu cinco doses e quatro completaram o tratamento com seis doses de gemcitabina. Após a terapia dois animais tiveram remissão completa, quatro parcial e dois permaneceram com a doença estável. Três gatos morreram de causas não relacionadas ao tumor ou ao tratamento, um morreu devido à peritonite e dois devido à insuficiência renal crônica (um após 234 dias em remissão completa e o outro após 124 dias com a doença estável). O único efeito colateral observado foi neutropenia em um gato (JONES et al., 2003).

Skorupski et al. (2011) utilizaram para o tratamento de 13 gatos com SCC de cabeça e pescoço diagnosticados através de histologia a associação do 2 – difluorometilornitina (DFMO) que inibe irreversivelmente a ornitina descarboxilase, a principal enzima envolvida na produção intracelular das poliaminas que são essenciais para a proliferação celular e um inibidor do transporte de poliamina (MQT 1426) a fim de avaliar a dose máxima tolerada de MQT 1426 associada ao DFMO. Os gatos foram separados em grupos de três animais e receberam dose fixa de 100mg/kg/dia de DFMO (dividido duas vezes ao dia) e a dose do MQT 1426 foi inicialmente de 50 mg/kg/dia (dividido duas vezes ao dia) e acrescida de 25 mg/kg/dia até observação de toxicidade. Reavaliações foram feitas a cada duas semanas pós-tratamento durante dois meses. Foi definido com remissão total o desaparecimento das lesões em até quatro semanas e remissão parcial com diminuição de 30% do tamanho das lesões em até quatro semanas. Quando não atendia a esses critérios, o caso era classificado como doença estável e quando havia aumento de 20% no tamanho das lesões, como doença progressiva.

Dois gatos apresentaram remissão parcial, 6 gatos tiveram estabilidade da doença e em 4 gatos a doença continuou a progredir. O tratamento de um gato teve que ser interrompido devido à toxicidade vestibular. Os 2 gatos com resposta parcial permaneceram com esse status por 76 e 80 dias, e após a suspensão da terapia devido a presença de sintomas de toxicidade vestibular houve recidiva da doença. Reiniciado o tratamento após o desaparecimento dos sintomas obteve-se novamente remissão parcial das lesões que permaneceram estáveis por 52 e 86 dias. Esses gatos ficaram sob tratamento até a morte e sobreviveram por 108 e 398

dias. O período mediano global de remissão das lesões foi de 50 dias e os efeitos colaterais observados foram toxicidade vestibular, anorexia, vômito e alopecia (SKORUPSKI et al., 2011).

Fidel et al. (2011) utilizaram para o tratamento de 31 gatos com SCC de cabeça e pescoço diagnosticados histologicamente um protocolo associando a carboplatina com radioterapia tendo como objetivo aumentar o período de remissão com mínimos efeitos colaterais. A carboplatina foi aplicada uma hora antes da radioterapia por via intravenosa na dose de 90 a 100mg/m^2 no primeiro dia e no meio do tratamento radioterápico (4,5 dias). O protocolo de radioterapia foi realizado durante nove dias consecutivos com quatorze frações de 3,5Gy duas vezes ao dia com seis horas de intervalo entre cada aplicação, cada animal recebeu no total 49Gy. Os gatos foram avaliados trinta dias após o tratamento e classificados quanto ao estágio das lesões. Se não fosse detectável clinicamente era considerada remissão completa e se a redução fosse maior que 50% do tumor inicial era parcial.

Os resultados observados por Fidel et al. (2011) foram 16 gatos com remissão completa, 7 gatos com remissão parcial, 7 com a doença estável e 1 com progressão da doença. A média de sobrevida dos animais foi de 319 dias. Dezoito gatos foram eutanasiados posteriormente devido à progressão da doença, três foram a óbito por causas desconhecidas, um animal foi eutanasiado em decorrência de insuficiência renal após 140 dias e um devido a um linfoma 247 dias depois do tratamento sendo que nos dois últimos animais não havia evidências do tumor. Os efeitos colaterais observados nos animais devidos provavelmente à radioterapia ou ao processo de cicatrização foram: afonia em um animal, fibrose da língua em dois, necrose óssea em dois, fibrose do lábio em um gato e náuseas.

Como uma tentativa de evitar as falhas observadas nos tratamentos com apenas uma modalidade terapêutica, Marconato et al. (2012) utilizaram em 6 gatos com SCC de cabeça e pescoço não ressecável, diagnosticados histologicamente uma terapia multimodal combinando quimioterapia, radioterapia e tratamento cirúrgico. A quimioterapia foi realizada com bleomicina 10UI/m^2 uma vez por semana via subcutânea, piroxicam 0,3mg/kg via oral uma vez ao dia e talidomida 2mg/kg também uma vez ao dia, sendo administrados por no mínimo duas semanas. Quando o tamanho do tumor era considerado cirurgicamente removível o mesmo era excisado e uma semana após iniciava-se a radioterapia hipofracionada de duas sessões ao dia com 6 horas de intervalo entre elas durante cinco dias consecutivos

numa dose total de 48 Gy. Se após a quimioterapia o tumor não fosse considerado cirurgicamente removível optou-se por realizar a radioterapia primeiro seguida pela excisão cirúrgica. O uso da bleomicina semanalmente num total de dez aplicações foi realizado depois de completas as terapias assim como o uso do piroxicam e da talidomida.

A toxicidade à quimioterapia foi avaliada semanalmente e depois dos tratamentos locais mensalmente. Quanto à radioterapia a avaliação foi diária durante sua aplicação e semanalmente até um mês depois do protocolo. Quando ocorria o desaparecimento do tumor era considerada remissão total, se a redução fosse maior que 50% do tamanho inicial era remissão parcial, quando a redução fosse menor que 50% ou houvesse um aumento menor que 25% era considerada doença estável e se o tumor aumentasse mais que 25% ou ocorresse o desenvolvimento de metástase a doença era considerada como progressiva (MARCONATO et. al., 2012).

Dos gatos tratados dois receberam 2 tratamentos com bleomicina, dois receberam 3 tratamentos, um recebeu 4 tratamentos e um necessitou de 6 tratamentos antes das terapias locais. Três animais fizeram primeiro a excisão cirúrgica seguida da radioterapia e três precisaram fazer a radioterapia antes da excisão cirúrgica. Cinco animais tiveram remissão completa e um parcial. Depois de 759, 458 e 362 dias, três gatos permaneciam vivos e em remissão completa. Um animal morreu após 51 dias de linfoma renal estando ainda em remissão completa, outro morreu após 82 dias devido a um carcinoma pulmonar e permanecia em remissão parcial no momento do óbito. Metástase foi desenvolvida apenas por um gato depois de 144 dias que tinha doença progressiva no momento. Os efeitos colaterais observados nos gatos foram mucosite e conjuntivite (MARCONATO et al., 2012).

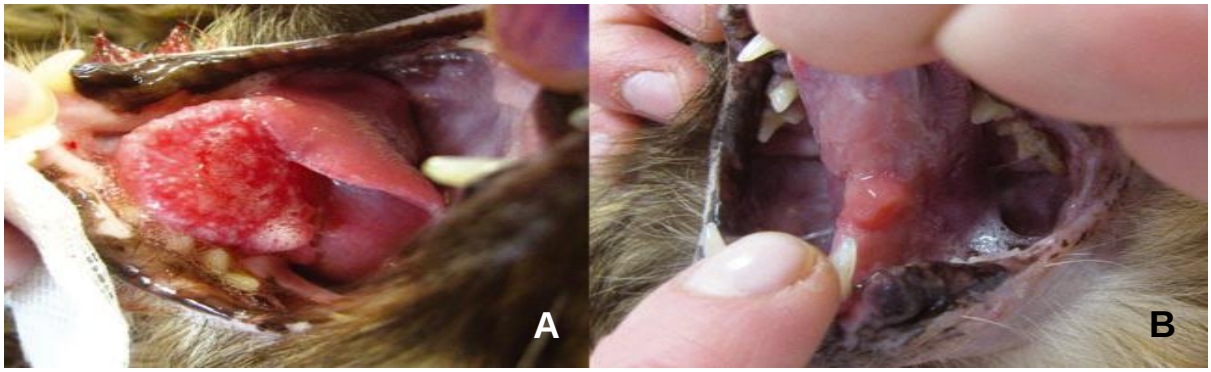


Figura 2 – Gato persa com SCC sublingual (A) após o tratamento médico e radioterapia, o tumor tornou-se cirurgicamente removível (B).
Fonte: Marconato et al., 2012

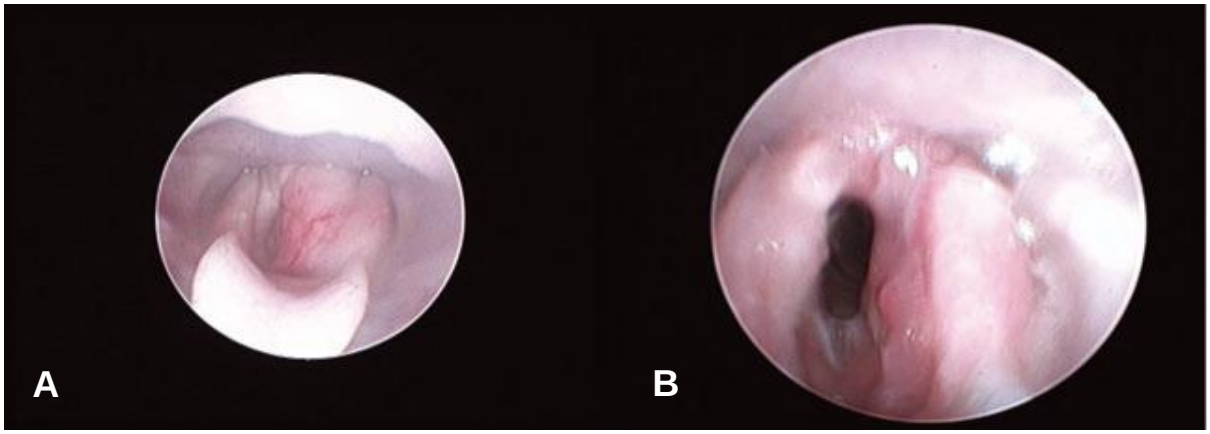


Figura 3 - Laringoscopia em um gato Maine Coon. Laringe quase completamente obstruída pelo tumor (A). Depois do tratamento médico o tumor tornou-se cirurgicamente removível (B).
Fonte: Marconato et al., 2012

O que é citado pela literatura foi observado nos resultados dos trabalhos: o SCC de cabeça e pescoço não responde adequadamente à quimioterapia; apenas a ressecção cirúrgica não garante margens limpas o que leva a recidiva do tumor em poucas semanas sendo a terapia multimodal a melhor opção para o tratamento da enfermidade. Fox et al. (2000) e Skorupski et al. (2011) utilizaram apenas a quimioterapia não obtendo nenhuma remissão completa e o tempo de remissão ou a média de sobrevidas dos animais não ultrapassou dois meses. Jones et al. (2003) que associaram a quimioterapia à radioterapia de megavoltagem obtiveram remissão completa em apenas 25% dos animais que permaneceu por um curto período de tempo (1,5 meses). Os melhores resultados foram os apresentados por Fidel et al. (2011) e Marconato et al. (2012) tanto em relação a porcentagem de remissões completas (52 e 83% respectivamente) quanto ao tempo de sobrevida dos animais (média de 11,3 meses e mediana de 9 meses para os trabalhos de Fidel et al. (2011) e Marconato et al. (2012) respectivamente). Ao observar os resultados dos trabalhos distinguem-se bem os que foram obtidos através da terapia multimodal em relação aos demais tratamentos, sendo esta uma modalidade terapêutica promissora para o tratamento de SCC de cabeça e pescoço devendo-se realizar novos estudos preferencialmente com um número maior de animais.

6 – Conclusão

A quimioterapia como único tratamento de gatos com SCC superficial, multicêntrico ou de cabeça e pescoço não se mostrou eficiente, mas algumas associações terapêuticas, em especial a quimioterapia associada à radioterapia para o SCC superficial e a multimodalidade para o SCC de cabeça e pescoço, apresentaram melhores resultados indicando a possibilidade do uso de tais tratamentos. A adoção destes tratamentos prolongaria a vida do gato por certo período de tempo, e traria mais qualidade de vida ao animal, e proporcionaria ao proprietário a possibilidade de permanecer na companhia do seu animal de estimação por mais um tempo.

7 – Referências

BLACKWOOD, L. Cats with cancer: where to start. *Journal of Feline Medicine and Surgery,* v. 15, p. 366-377, abr. 2013.

DE VOS, J. P.; BURM, A. G. O.; FOCKER, B. P. Results from the treatment of advanced stage squamous cell carcinoma of the nasal planum in cats, using a combination of intralesional carboplatin and superficial radiotherapy: a pilot study. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 2. n. 2, p. 75-81, 2004.

FIDEL, J.; LYONS, J.; TRIPP, C.; HOUSTON, R.; WHEELER, B.; RUIZ, A. Treatment of oral squamous cell carcinoma with accelerated radiation therapy and concomitant carboplatin in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 25, p. 504-510, 2011.

FOX, L. E.; ROSENTHAL, R. C.; KING, R. R.; LEVINE, P. B.; VAIL, D. M.; HELFAND,S. C.; MACEWEN, E. G.; PEREZ-SOLER, R.; CALDERWOOD-MAYS, M.; KURZMAN, I. D. Use of cis-bis-neodecanoato-trans-R,R-1,2-diaminocyclohexane platinum (II), a liposomal cisplatin analogue, in cats with oral squamous cell carcinoma. *American Journal of Veterinary Research*, v. 61, n. 7, p. 791-795, jul. 2000.

GILL, V. L.; BERGMAN, P. J.; BAER, K. E.; CRAFT, D.; LEUNG, C. Use of imiquimod 5% cream (Aldara^{TM}) in cats with multicentric squamous cell carcinoma *in situ*: 12 cases (2002-2005). *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 6, n. 1, p. 55-64, 2008.

GUEDES, A. G. P.; SHMITT, I.; PIPPI, N. L. Dermatite solar felina associada a carcinoma epidermóide. *Ciência Rural,* Santa Maria, v. 28, n. 4, p. 707-713, 1998.

JONES, P. D.; LORIMIER, L. P.; KITCHELL, B. E.; LOSONSKY, J. M. Gemcitabine as a radiosensitizer for nonresectable feline oral squamous cell carcinoma. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 39, p. 463-467, set./out. 2003.

KENT, M. S. Cats and chemotherapy: treat as 'small dogs' at your peril. *Journal of Feline Medicine and* Surgery, v. 15, p. 419-424, abr. 2013.

MARCONATO, L.; BUCHHOLZ, J.; KELLER, M.; BETTINI, G.; VALENTI, P.; KASER-HOTZ, B. Multimodal therapeutic approach and interdisciplinary challeng for the treatment of unresectable head and neck squamous cell carcinoma in six cats: a pilot study. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 11, n. 2, p. 101-112, 2012.

MOORE, A. S. Managing cats with cancer - an examination of ethical perspectives. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 13, p. 661-671, 2011.

MURPHY, S. Cutaneous squamous cell carcinoma in the cat: current understanding and treatment approaches. *Journal of Feline Medicine and Surgery,* v. 15, p. 401-407, abr. 2013.

OLGIVIE, G. K.; MOORE, A. S.; OBRADOVICH, J. E.; ELMSLIE, R. E.; VAIL, D. M.; STRAW, R. C.; SALMON, M. D.; KLEIN, M. K.; ATWATER, S. W.; CIEKOT, P. E.; LARUE, S. M.; PEASTON, A.; WITHROW, S. J. Toxicoses and efficacy associated with administration of mitoxantrone to cats with malignant tumors. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 202, n. 11, p. 1839-1844, jun. 1993.

SKORUPSKI, K. A.; BRIEN, T. G. O.; GUERRERO, T.; BURNS, M. R. PhaseI/II clinical trial of 2-Difluoromethylornithine (DFMO) and a novel polyamine transport inhibitor (MQT1426) for feline oral squamous cell carcinoma. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 9, n. 4, p. 275-282, dez. 2011.

SNYDER, L. Oral squamous cell carcinoma: like owner, like cat. *The Veterinary Journal*, v. 193, p. 6-7, 2012.

SPUGNINI, E. P.; VINCENZI, B.; CITRO, G.; TONINI, G.; DOTSINSKY, I.; MUDROV, N.; BALDI, A. Electrochemotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma in cats: a preliminary report. *The Veterinary Journal*, v. 179, p. 117-120, ago. 2009.

STELL, A. J.; DOBSON, J. M.; LANGMACK, K. Photodynamic therapy of feline superficial squamous cell carcinoma using topical 5-aminolaevulinic acid. *Journal of Small Animal Practice*, v. 42, p. 164-169, abr. 2001.

THÉON, A. P.; VANVECHTEN, M. K.; MADEWELL, B. R. Intratumoral administration of carboplatin for treatment of squamous cell carcinomas of the nasal plane in cats. *American Journal of Veterinary Research*, v. 57, n.2, p. 205-210, fev. 1996.

VAIL, D. M.; WITHROW, S. J. Tumors of the skin and subcutaneous tissues. In:_____. *Small animal clinical oncology*. Canada: Saunders, 2007, p. 375-401.