

Uso da quimioterapia intralesional no tratamento do carcinoma de células escamosas cutâneo felino

Use of intralesional chemotherapy in treatment of feline squamous cell carcinoma

Poliana Araújo Ximenes - Médica Veterinária, Residente - Hospital Veterinário - Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA), Mossoró - RN

Ramon Tadeu Galvão Alves Rodrigues - Médico Veterinário, Residente - Hospital Veterinário - Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA), Mossoró - RN

Vitor Brasil Medeiros - Médico Veterinário, Residente - Hospital Veterinário - Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA), Mossoró - RN

José Artur Brilhante Bezerra - Médico Veterinário, Residente - Hospital Veterinário - Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA), Mossoró - RN

Kilder Dantas Filgueira - Médico Veterinário, Esp., M. Sc. - Hospital Veterinário - Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA), Mossoró - RN kilder@ufersa.edu.br

Ximenes PA; Rodrigues RTGA; Medeiros VB; Bezerra JAB; Filgueira KD. Medvop Dermato - Revista de Educação Continuada em Dermatologia e Alergologia Veterinária; 5 (14); 66-75.

Resumo

O carcinoma de células escamosas (CCE) corresponde à neoplasia cutânea maligna mais comum em gatos. Normalmente é localmente invasivo. Em tal situação, o tratamento cirúrgico torna-se impossibilitado, sugerindo-se outras modalidades terapêuticas. Dentre essas, destaca-se a quimioterapia intralesional com a carboplatina, a qual exibe resultados promissores. O presente trabalho objetivou descrever o uso da quimioterapia intralesional com a carboplatina, em dois gatos acometidos por CCE tegumentar. O primeiro paciente (gato I) correspondeu a um macho, sem raça definida, nove anos de idade. O animal possuía uma úlcera envolvendo as regiões frontal, temporal e parietal. O segundo animal (gato II) equivalia a uma fêmea, sem raça definida, dez anos de idade. A gata possuía um nódulo em região maxilar esquerda. Solicitou-se biopsia incisional das proliferações, seguida de análise histopatológica. A microscopia foi compatível com CCE. Devido à localização e extensão da neoplasia dos pacientes, optou-se pelo tratamento à base de carboplatina, aplicada no interior das lesões. Para o gato I, administrou-se 70 mg/animal e no gato II, utilizou-se 1,5 mg/cm³ da neoplasia. As sessões eram realizadas a cada sete dias, em um total de quatro. Em cada procedimento, os animais eram devidamente anestesiados. Ao término da terapia, foi executada novamente biopsia incisional das lesões residuais seguida de avaliação histopatológica. Para o gato I observou-se microscopicamente um quadro de tecido de granulação. A histopatologia cutânea do gato II revelou persistência do CCE. O uso da carboplatina intralesional pode ser uma terapia alternativa para alguns casos de CCE cutâneo felino.

Palavras-chave: Antineoplásico, administração alternativa, neoplasia cutânea, *Felis catus*.

Abstract

Squamous cell carcinoma (SCC) is the most common malignant cutaneous neoplasm in cats. It is usually locally invasive. In such situation, the surgical treatment becomes impossible, suggesting other therapeutic modalities. Among these, intralesional chemotherapy with carboplatin is prominent, which shows promising results. The aim of the present study was to describe the use of intralesional chemotherapy with carboplatin in two cats with SCC. The first patient (cat I) corresponded to a male, mixed-breed, nine years old. The animal had an ulcer involving the frontal, temporal and parietal regions. The second animal (cat II) was equivalent to a female, mixed-breed, ten years old. The cat had a nodule in the left maxillary region. An incisional biopsy of the proliferations was requested, followed by histopathologi-

cal analysis. The microscopy was compatible with SCC. Due to the location and extent of the neoplasm, the treatment based on carboplatin, applied inside the lesions, was chosen. For cat I, 70 mg/animal was administered and in cat II, 1.5 mg/cm³ of the neoplasia was used. The sessions were held every seven days, for a total of four. At each procedure, the animals were properly anesthetized. At the end of the therapy, incisional biopsy of the residual lesions with histopathological evaluation was performed again. For cat I a granulation tissue frame was microscopically observed. The cutaneous histopathology of cat II revealed persistence of SCC. The use of intralesional carboplatin may be an alternative therapy for some cases of feline SCC.

Keywords: Antineoplastic, alternative administration, cutaneous neoplasia, *Felis catus*.

Introdução

O carcinoma de células escamosas (CCE) tegumentar é uma neoplasia com gênese no epitélio cutâneo, recebendo também as denominações de carcinoma espinocelular, carcinoma escamocelular ou carcinoma epidermoide (1). O CCE cutâneo tem origem principalmente em regiões glabras, despigmentadas ou com reduzida pigmentação (2). Corresponde à neoplasia cutânea maligna mais comum em gatos (1,2).

As lesões podem estar presentes por meses ou anos e em geral a indagação primária dos tutores é o surgimento de feridas que não evoluem para a cicatrização (3,4). Nos gatos, as principais áreas corpóreas acometidas são os ápices dos pavilhões auriculares, plano/espelho nasal e pálpebras (4). Em geral, o aspecto lesional caracteriza-se por eritema intenso, descamação, hipotricose, alopecia, erosão, ulceração e hemorragia (2). O CCE usualmente é localmente invasivo e destrutivo, promovendo deformações anatômicas, porém, as metástases são incomuns e quando ocorrem, localizam-se em sítios regionais, como pele e linfonodos adjacentes, além de tecido cartilaginoso e ósseo (2,5). Em casos mais graves pode haver metástases à distância, como por exemplo, para linfonodos intracavitários e pulmões (6,7).

O tratamento cirúrgico, com excisão completa e margens livres da lesão, parece conduzir a um melhor prognóstico dentre as opções terapêuticas disponíveis (8). Em situações com exibição de lesões intensamente extensas, onde o tratamento cirúrgico torna-se impossibilitado, sugere-se a utilização de protocolos quimioterápicos (de forma isolada

ou em associação), além de eletroquimioterapia, radioterapia, criocirurgia e/ou terapia fotodinâmica (4,8). A quimioterapia sistêmica não corresponde a uma opção terapêutica satisfatória para o CCE em gatos, pois não apresenta respostas favoráveis, além de reações adversas intensas (2,3). A eletroquimioterapia é um procedimento simples, eficaz e com discretos efeitos colaterais (9). Porém, ainda é uma técnica privativa das principais metrópoles brasileiras e necessita de contenção química dos animais para sua realização (9,10). A radioterapia conduz a resultados satisfatórios, contudo tem como desvantagens o fato de necessitar de vários protocolos anestésicos em curtos intervalos de tempo (já que a dose de radiação deve ser dividida em múltiplos tratamentos), além de agregar um custo elevado e o acesso ainda é restrito aos grandes centros de excelência em oncologia veterinária (1,11). A criocirurgia é recomendada apenas para neoplasias superficiais, não invasivas e com diâmetro não muito grandioso, ou ainda quando a cirurgia não pode ser realizada por limitações anatômicas (3,4). A terapia fotodinâmica é benéfica apenas para tumores diminutos e não disseminados localmente (4,9).

Em situações nas quais há impossibilidade de adoção de procedimentos cirúrgicos (com ressecção incompleta da lesão, devido à sua extensão) e/ou no uso de outras modalidades terapêuticas, sejam por questões anatômicas (relacionadas à localização, dimensões e prolongamento do CCE), técnicas, operacionais e/ou financeiras, tem-se como uma alternativa a quimioterapia intralesional (4). Essa variedade de tratamento, também denominada de quimioterapia intratumoral, corresponde a

uma recente área de pesquisa na oncologia, na qual consiste na deposição de agentes citotóxicos no local da lesão, na tentativa de minimizar a absorção sistêmica e aumentar a concentração focal do quimioterápico (8). A quimioterapia intralesional com o emprego do antineoplásico carboplatina vem demonstrando resultados promissores na regressão completa ou parcial do CCE cutâneo felino, com raros efeitos colaterais nos pacientes (5,11). Ressalta-se ainda que tal técnica apresenta baixo custo e não requer equipamentos específicos e de difícil acesso, extinguindo assim alguns fatores limitantes na terapia do CCE cutâneo em gatos (4,9). Dessa forma, objetivou-se descrever a utilização da quimioterapia intralesional com a carboplatina no tratamento de dois gatos com CCE cutâneo.

Relato dos casos

Os animais analisados foram provenientes do atendimento clínico do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (situado na cidade de Mossoró, Rio Grande do Norte, Brasil). O primeiro paciente (gato I) correspondeu a um macho, sem raça definida, nove anos de idade, castrado e de pelagem branca. O animal possuía como histórico a presença de uma lesão de

pele na região da cabeça, com tempo de evolução de um ano. Havia a prescrição pregressa de terapia sintomática (composta por antibióticos e anti-inflamatórios sistêmicos), porém com resultados insatisfatórios. O paciente foi submetido à avaliação física, onde se observou uma úlcera crateriforme (3,8 x 3,6 x 1,0 cm), com bordos elevados, irregulares, espessos, firmes e em associação a exposição de tecido muscular e aderência óssea, envolvendo as regiões frontal, temporal e parietal, no antímero esquerdo (Figura 1A).

O segundo animal (gato II) equivalia a uma fêmea, sem raça definida, dez anos de idade, castrada e de pelagem tricolor (com áreas faciais despigmentadas). Na anamnese da paciente havia a descrição da ocorrência previa do CCE em plano e espelho nasal. O mesmo foi diagnosticado há três anos, sendo tratado com criocirurgia, com completa regressão. Todavia verificou-se o surgimento de uma lesão na face há aproximadamente 15 dias. A gata foi submetida ao exame físico, sendo constatado um nódulo (1,2 x 0,9 x 0,8 cm), em região maxilar esquerda, exibindo consistência firme, forma lisa, base de inserção sésil, superfície ulcerada e adesão a planos profundos, como músculo e tecido ósseo (Figura 1B).

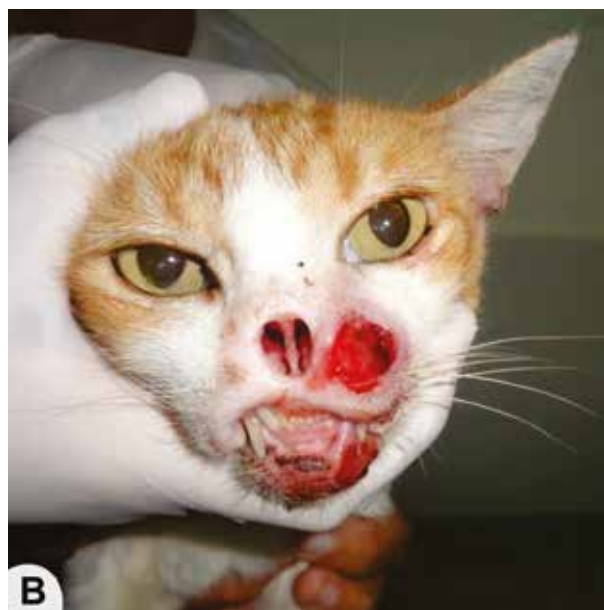


Figura 1 - Aspecto macroscópico do carcinoma de células escamosas cutâneo, no momento da admissão dos pacientes felinos e previamente ao tratamento. (A) úlcera envolvendo determinadas regiões cefálicas com exposição do tecido muscular (gato I). (B) nódulo ulcerado em região maxilar esquerda. A ausência do plano/espelho nasal, exposição do sistema turbinado e deformidade labial foram consequentes do efeito da criocirurgia realizada devido a um carcinoma de células escamosas progressivo (gato II).

Foram solicitados exames complementares. Esses corresponderam a hemograma, perfil bioquímico (renal e hepático), pesquisa imunoenzimática de antígenos do vírus da leucemia (FeLV) e anticorpos contra imunodeficiência viral felina (FIV), radiografias da cavidade torácica e ultrassonografia abdominal. Em seguida executou-se exame citológico das lesões tegumentares e linfonodos regionais. Posteriormente solicitou-se biópsia incisional das proliferações cutâneas, seguida de análise histopatológica clássica. A maioria das provas laboratoriais não exibiu anormalidade, com exceção da citopatologia e histopatologia cutânea. A inspeção citológica revelou a presença de células epiteliais queratinizadas, elucidando pleomorfismo, com anisocitose, anisocariose e elevação da relação núcleo: citoplasma. As características verificadas foram

sugestivas de neoplasia maligna, com origem na epiderme, tendo como suspeição diagnóstica o CCE (Figura 2A). A análise histopatológica demonstrou que a epiderme exibia transformação neoplásica que infiltrava toda a derme. As células tumorais eram poliédricas e morfológicamente semelhantes às das camadas espinhosa da epiderme. Elas proliferavam-se de maneira irregular e desorganizada formando trabéculas e blocos celulares compactos interligados por entre fibras de colágeno. Observava-se disqueratose multifocal e formação de pérolas córneas pelas células neoplásicas. As células tumorais exibiam anisocariose, anisocitose, atipia nuclear e atipia nucleolar. O padrão morfológico foi confirmatório para o CCE, moderadamente diferenciado (Figura 2B).

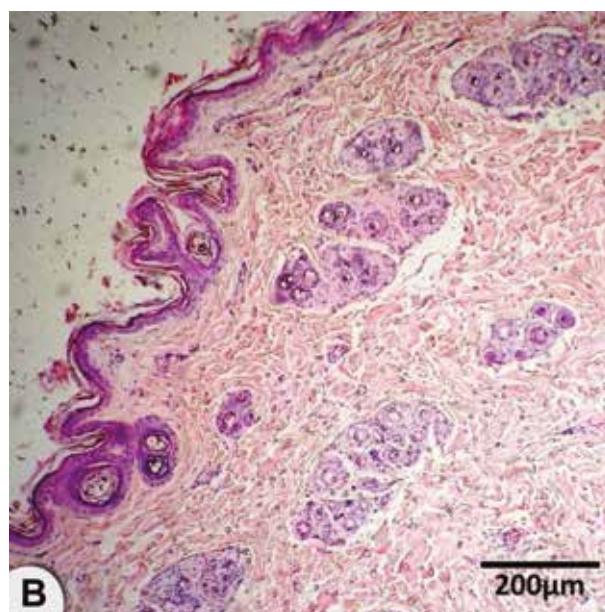
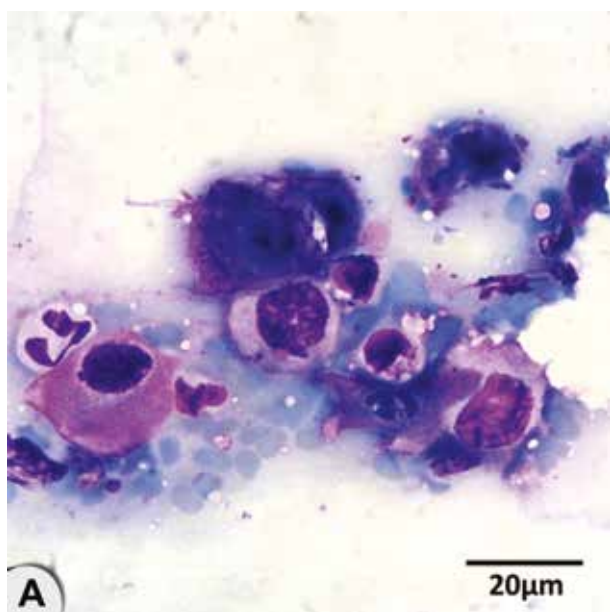


Figura 2 - Achados microscópicos do carcinoma de células escamosas cutâneo, no momento da admissão dos pacientes felinos e previamente ao tratamento. (A) fotomicrografia citológica demonstrando células epiteliais queratinizadas dotadas de inúmeros critérios de malignidade [objetiva 100x, coloração: Romanowsky (panótico)]. (B) fotomicrografia histopatológica evidenciando na derme, células neoplásicas com morfologia similar aos componentes celulares da camada espinhosa da epiderme. Havia formação de blocos celulares compactos e pérolas de queratina (objetiva 10x, coloração: Hematoxilina e Eosina).

Conforme os resultados obtidos pelo exame físico e complementares, procedeu-se a configuração do estadiamento tumoral. Utilizou-se o clássico sistema TNM, em que a categoria T corresponde ao tamanho e a profundidade da neoplasia primária, N representa o acometimento de linfonodos locais

e M para a ocorrência de metástases à distância (8,12). Ambos os pacientes foram padronizados como T4N0M0 (sendo T4 devido à invasão tumoral de estruturas adjacentes, como musculatura e componentes ósseos; N0 por inexistência de metástase em linfonodo regional e M0 em virtude da ausência

de metástase à distância).

Devido à localização e extensão da neoplasia dos pacientes (em regiões inexecutáveis para ressecção cirúrgica ou criocirurgia), em associação a ausência de determinados equipamentos específicos que auxiliassem no estabelecimento de outras formas de terapia, optou-se pela instituição de tratamento à base de carboplatina, aplicada no interior das lesões. Para o gato I, administrou-se a dose de 70 mg do antineoplásico/animal e em relação ao gato II, utilizou-se a dose de 1,5 mg do fármaco, para cada cm³ da neoplasia. A seleção de doses distintas e individualizadas foi baseada conforme as dimensões de cada neoplasia. As inoculações quimioterápicas eram realizadas em intervalos de sete dias, totalizando quatro sessões. As aplicações eram executadas de forma infiltrativa, em pontos centrais e nos bordos das lesões (com uso de agulha hipodérmica de medida 25 mm de comprimento x 0,7 mm de diâmetro, acoplada a seringa plástica

contendo o volume da carboplatina). Para a realização de cada procedimento, os animais eram devidamente submetidos a protocolos anestésicos. A manipulação e administração do antineoplásico seguiram todas as normas de segurança previamente reconhecidas. Os tutores foram orientados em relação aos possíveis efeitos colaterais. Objetivando minimizar as reações adversas do antineoplásico e da técnica intralesional, realizou-se a prescrição de antiemético e analgésicos (nos períodos pré, trans e pós-quimioterapia intralesional). Em alguns momentos da terapia antitumoral houve a necessidade de utilização de antibiótico tópico ou sistêmico. Anteriormente a cada aplicação semanal do quimioterápico, era realizada minuciosa anamnese, exame físico e testes laboratoriais (hemograma, bioquímica renal e hepática). As informações relacionadas a tal acompanhamento dos pacientes no transcorrer do tratamento estão sumarizadas no Quadro 1.

Sessão	Gato I					Gato II				
Sessão	0	Pós-1	Pós-2	Pós-3	Pós-4	0	Pós-1	Pós-2	Pós-3	Pós-4
Eritrócitos (+IR: 5-10 10 ⁶ /μL)	5,2	5,8	5,6	6,1	5,8	8,7	6,7	7	5,6	5,6
Leucometria total (+IR: 7-23 10 ³ /μL)	8,9	17	15	32	31	8,8	12,3	9,1	10	8
Plaquetas (+IR: 200-600 10 ³ /μL)	406	505	452	882	558	380	458	430	515	570
*ALT (+IR: 6-83 UI/L)	20	32	24	24	15	42	31	39	38	41
**FA (+IR: 20-126 UI/L)	33	24	30	25	41	44	52	22	44	41
***GGT (+IR: 1-10 UI/L)	6,9	3,9	4,6	4,0	6,9	4,6	9,2	9,2	3,9	6,9
Creatinina (+IR: 0,7-1,6 mg/dL)	1,8	1,7	3,6	2,3	1,8	1	0,7	0,9	1,1	1,2
Efeitos colaterais	—	hiporexia, apatia e edema local (transitórios)	hiporexia, apatia e edema local (transitórios)	síndrome vestibular central (refratária à terapia sintomática)	apatia, anorexia (transitórios) e síndrome vestibular central (refratária à terapia sintomática)	—	prurido e hemorragia local (transitórios)	prurido e hemorragia local (transitórios)	hiporexia (transitória)	hiporexia e diarreia (transitórias)
Dimensões (cm)	3,8 x 3,6 x 1,0	2,7 x 3,2 x 0,6	2,7 x 3,1 x 0,4	3,1 x 2,7 x 0,6	2,5 x 2,9 x 0,9	1,2 x 0,9 x 0,8	1,2 x 1,0 x 0,5	1,7 x 1,6 x 0,6	1,9 x 1,9 x 0,6	1,9 x 1,9 x 0,6
+IR: intervalo de referência; *ALT: alanina aminotransferase; **FA: fosfatase alcalina; ***GGT: gama glutamiltransferase										

Quadro 1 - Valores dos exames laboratoriais, efeitos colaterais e dimensões neoplásicas, desde o início da quimioterapia até o término da mesma.

Ao final das quatro sessões nenhum dos animais apresentou regressão macroscópica completa das lesões. No gato I ocorria contratura das margens teciduais e decréscimo parcial da extensão lesional e no gato II havia redução da profundidade da úlcera (Figura 3A e B). Em ambos os felinos, foi executada novamente biopsia incisional das proliferações cutâneas e posterior avaliação histopatológica tradicional. Para o gato I observou-se material

representativo de tecido fibroconjuntivo, apresentando proliferação intensa de fibroblastos de permeio a vasos sanguíneos neoformados. Coexistia infiltrado inflamatório misto multifocal e não era evidenciada a presença de células neoplásicas. O quadro microscópico foi compatível com tecido de granulação (Figura 4A). Todavia o felino veio a óbito posteriormente.



Figura 3 - Aspecto macroscópico das lesões cutâneas após o término da terapia. Notou-se ausência de completa regressão a inspeção visual para ambos os animais (A: gato I e B: gato II).

A histopatologia cutânea do gato II revelou persistência de padrão morfológico característico do CCE (Figura 4B). Em virtude de tal situação, optou-se em submeter o animal à quimioterapia metronômica (via oral), constituída por clorambucil (4 mg/m², a cada 24 horas) e piroxicam (0,3 mg/kg, a cada 48 horas). Foram recomendados todos os métodos

para o correto manuseio do clorambucil. Realizou-se o seguimento mensal da paciente, composto por exame clínico, hemograma e bioquímica sérica (renal e hepática). Até o presente momento, a neoplasia manteve-se estável, em termos de dimensões e localização anatômica, e o animal não demonstrou alterações notórias nas provas laboratoriais.

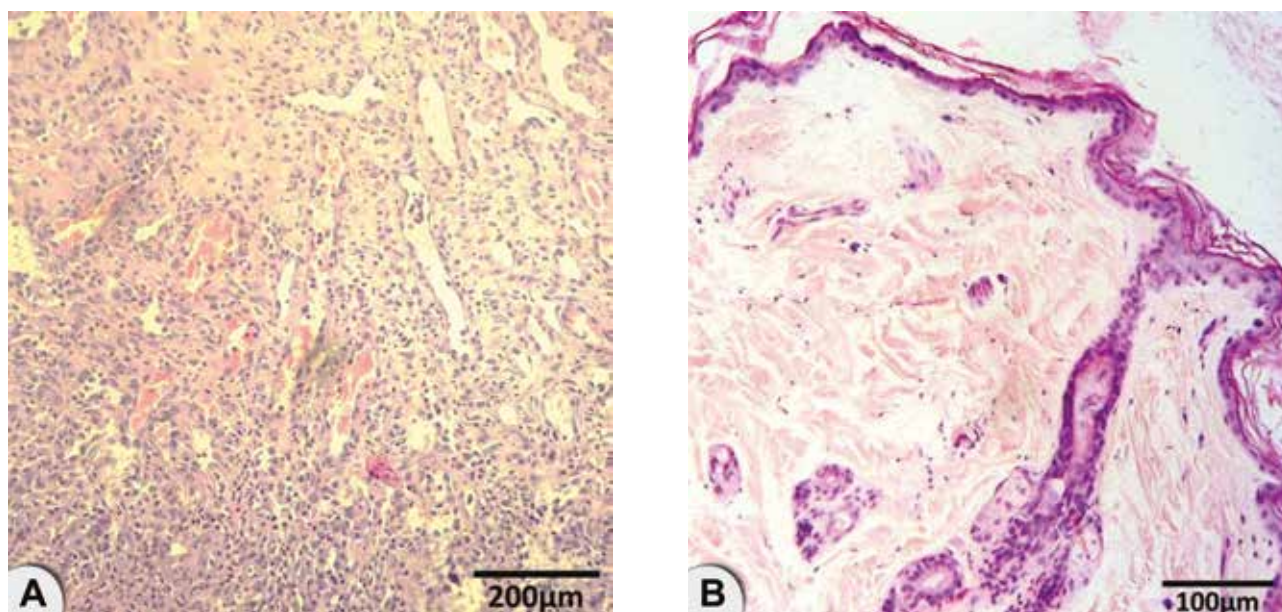


Figura 4 - Características histopatológicas das lesões cutâneas após o término da terapia. (A) fotomicrografia oriunda do gato I demonstrando tecido conjuntivo (com infiltrado inflamatório e vasos sanguíneos), não se evidenciando células neoplásicas (objetiva 10x, coloração: Hematoxilina e Eosina) (B) fotomicrografia do gato II elucidando proliferação neoplásica originada a partir da camada espinhosa da epiderme, compatível com carcinoma de células escamosas (objetiva 20x, coloração: Hematoxilina e Eosina).

Discussão

O CCE situa-se entre as neoplasias de pele mais comuns dos felinos, correspondendo a 9 – 25% de todos os tumores cutâneos nessa espécie (2,3,5). Acomete principalmente gatos de pelagem completamente branca ou com zonas amelanicas e essencialmente em sítios anatómicos de rarefação pilosa, como o plano e espelho nasal, pavilhões auriculares, pálpebras e região periocular (5,6). Os dois gatos relatados apresentavam lesões compatíveis com as localizações registradas na literatura. Observa-se maior incidência do CCE cutâneo em gatos entre nove a 12 anos (2). Alguns autores justificam que esse fato se deve à lenta progressão da carcinogênese actínica, que pode durar anos (8). A idade dos animais estudados foi compatível com a faixa etária comumente descrita por outros autores.

A detecção do CCE cutâneo é feita usualmente pela análise de fatores epidemiológicos, avaliação clínica das lesões, exames citológicos e histopatológicos (2). A citopatologia é uma opção vantajosa, por se tratar de uma técnica de fácil execução, pouco invasiva, de baixo custo e que pode promover um rápido diagnóstico presuntivo, porém, para a

confirmação e graduação tumoral torna-se necessário o exame histopatológico (2). Nessa última prova laboratorial, o CCE é classificado como bem diferenciado, moderadamente diferenciado ou pouco diferenciado (4,9). Em ambos os exemplares em discussão, a análise citológica conduziu a uma triagem diagnóstica, mas a histopatologia foi essencial, uma vez que além de ter permitido a obtenção de um diagnóstico definitivo, demonstrou o grau de malignidade inerente às neoplasias.

O diagnóstico diferencial para o CCE tegumentar inclui distúrbios pré-neoplásicos, neoplásicos ou não neoplásicos, com apresentação granulomatosa ou erodoulcerativa, podendo-se citar dermatite/queratose actínica, carcinoma de células basais, acantoma queratinizante infundibular, carcinomas anaplásicos, melanoma amelanico, mastocitoma, fibrossarcoma, hemangiossarcoma, tumores dos folículos pilosos, tumores das glândulas sebáceas, corpo estranho, leishmaniose, esporotricose, criptococose, abscesso, actinomycose, nocardiose, complexo pênfigo, complexo granuloma eosinofílico, paniculite, farmacodermia, dermatopatias alérgicas, ação tecidual de ácaros, dentre outros (2,4). Nos registros em questão o exame histopatológico

proporcionou, de modo conclusivo, a completa exclusão das inúmeras possibilidades de diagnósticos diferenciais.

O CCE é extremamente invasivo localmente, porém não costuma apresentar metástases à distância (3). Em casos mais avançados, os principais locais de disseminação são os linfonodos regionais, pulmão e ossos (2,4). Esses dados corroboraram com os indivíduos em evidência no que se referiu à disseminação local da doença, com destruição tecidual e ausência de processos metastáticos. A ocorrência de óbito na maioria dos casos é proveniente por debilidade orgânica associada aos locais da lesão, que muitas vezes provocam dor intensa e comprometimento respiratório e/ou alimentar (2,3).

Os exames hematológicos e bioquímicos não costumam apresentar alterações diretamente associadas ao CEE, porém devem ser realizados para avaliação do estado geral do paciente e melhor definição do tratamento adequado (2,4). Para o gato I do presente estudo, a anormalidade observada no nível sérico da creatinina possivelmente relacionou-se com a deficiência na funcionalidade dos néfrons, devido ao avanço da idade, e não com a neoplasia propriamente dita. A verificação de leucocitose em determinadas fases da terapia poderia ser correlata com a ulceração neoplásica, a qual favoreceu a instalação e proliferação de bactérias oportunistas, e assim legitimando a utilização da antibioticoterapia. Todavia não se descartou o vínculo do acréscimo leucocitário, observado no trabalho em exposição, com a síndrome paraneoplásica reconhecida como leucocitose neutrofílica. A mesma já foi reportada em seres humanos e animais (incluindo gatos com neoplasia cutânea epitelial maligna). A patogênese pode ser em decorrência da produção tumoral de fatores estimulantes da colônia granulocítica (13).

Normalmente não é detectada associação do surgimento do CCE com o FeLV, porém existem indícios de relação entre a neoplasia e o FIV. Animais acometidos concomitantemente por CCE e retrovíroses revelam um prognóstico menos favorável, considerando possíveis complicações diretas, indiretas ou somatórias entre as doenças virais e a oncopatia (3). Além disso, uma vez ocorrendo à instalação dos retrovírus felino, poderá haver comprometimento da resposta ao tratamento da neoplasia (3). Todavia, para os casos relatados verificou-se ausência de relação entre o CEE com tais enfermidades infecciosas.

Ao abordar um paciente oncológico, é fundamental estabelecer o estadiamento da neoplasia (12). Nos animais analisados, a determinação da categoria do estadiamento permitiu a compreensão das perspectivas dos pacientes oncopatas e consequentemente definir a condição dos mesmos para o procedimento terapêutico.

A carboplatina é um derivado platinado de segunda geração, que atua ligando-se ao DNA de forma a impedir a síntese proteica, sendo considerado um fármaco ciclo celular inespecífico (4). Protocolos com o uso de carboplatina intralesional, de forma isolada ou associada à radioterapia ou à eletroterapia, são sugeridos por alguns autores como alternativa para as lesões onde não há possibilidade de excisão cirúrgica ou criocirurgia, em virtude da extensão neoplásica (11,14). Com base nessas informações, encorajou-se a execução da administração intralesional do antineoplásico supracitado nas neoplasias dos pacientes descritos. A utilização intratumoral também ocorre como tratamento adjuvante após a cirurgia, prevenindo possíveis recidivas (4).

Determinados pesquisadores avaliaram a eficácia da aplicação de carboplatina intralesional em 15 gatos diagnosticados histologicamente com CCE (14). Os animais foram tratados a cada sete dias, durante quatro semanas, com aplicações de 1,5 mg do fármaco/cm³ de lesão neoplásica. Do total dos animais, aproximadamente 75% apresentaram remissão completa e se mantiveram livres da doença por um período médio de 16 meses (14). No entanto, a divergência do gato II, do presente relato, em relação aos resultados terapêuticos obtidos no estudo acima citado possivelmente relacionou-se a uma aquisição de quimiorresistência no momento da recorrência neoplásica. Segundo alguns pesquisadores, quando o CCE cutâneo localiza-se nas regiões nasal ou maxilar, tendem a apresentar alto índice de resistência terapêutica (4), o que também poderia justificar o baixo grau de resposta do gato II ao tratamento. A remissão absoluta, ao término da terapia, das células tumorais no gato I em questão provavelmente legitimou-se pelo fato de haver uma maior sensibilidade do CCE, uma vez que o mesmo era de aparecimento primário, sem histórico de reincidência e nunca exposto a antineoplásicos até o momento do diagnóstico.

Os efeitos colaterais observados nos felinos relatados, como edema, hemorragia e prurido no local

da lesão poderiam ser explicados pela ação direta e mecânico-traumática da técnica intralesional. Os achados de hiporexia/anorexia, apatia e diarreia foram similarmente detectados em um registro anteriormente mencionado na literatura consultada (4). Uma das possíveis explicações equivaleu à inoculação parcial do antineoplásico em vasos tumorais que carrearam o produto para a circulação sanguínea e assim conduzindo a reações gastrointestinais sistêmicas. Existem alguns protocolos, de quimioterapia intralesional, utilizando a associação da carboplatina com o óleo de gergelim e colágeno na tentativa de reduzir a absorção sérica do quimioterápico (4). Porém para os casos descritos não houve possibilidade de adquirir tal combinação.

Dentre outros efeitos adversos da carboplatina, relata-se a citotoxicidade neurológica (15). Para um dos animais descritos (gato I), uma das hipóteses para o desenvolvimento do déficit neurológico correspondeu ao acesso (e difusão) da carboplatina, por meio vascular, aos componentes do sistema vestibular central (tronco encefálico e cerebelo), resultando em inibição nos mecanismos de neurotransmissão. Processos neoplásicos podem afetar porções do sistema nervoso central com funções vestibulares, por ações isquêmicas, compressivas ou infiltrativas (16). Logo, outra possibilidade para a neuropatia do gato I equivaleu à extensão do CCE, favorecida por prévia lise óssea, para o tronco encefálico e/ou cerebelo. O distúrbio neurológico, com atuação negativa no ato da deglutição e locomoção do animal, possivelmente colaborou para sua evolução ao óbito após a exposição à carboplatina (apesar da terapia de suporte concebida).

A quimioterapia metronômica baseia-se na administração de quimioterápicos em doses mínimas necessárias, com uma frequência reduzida entre os tratamentos, visando à redução dos efeitos colaterais causados em terapias convencionais e a estabilização da velocidade de crescimento de tumores progressivos. Acredita-se que esse tipo de tratamento atua em células endoteliais dos neovasos formados no tecido neoplásico, inibindo a angiogênese tumoral (17). O clorambucil, um agente antineoplásico alquilante, tem demonstrado tal efeito e assim tornando-se uma alternativa nos protocolos de quimioterapia metronômica (18). O envolvimento da ciclooxigenase 2 (COX-2) apresenta um importante papel na oncogênese, tendo em vista que atua no desenvolvimento tumoral e angiogê-

nese. Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) inibem as ciclooxigenases por alteração enzimática ou competição no sítio de atuação (19). Logo, os AINES (como o firocoxibe, carprofeno, meloxicam e piroxicam) também possuem ação antineoplásica (20). Em felinos, o CCE cutâneo apresenta alta expressão da enzima COX-2. Nessa espécie, o uso dos AINES não é satisfatório na terapia primária do CCE tegumentar, porém o emprego pode ser eficaz na tentativa de reduzir a progressão da neoplasia e aumentar o tempo de sobrevivência em animais que não obtiveram resposta satisfatória em tratamentos anteriores (19). As bibliografias supracitadas encorajaram ao estabelecimento do protocolo quimioterápico, de forma metronômica, para o gato II, na tentativa de aumentar a expectativa/qualidade de vida do animal e minimizar a evolução da doença oncológica evidentemente quimiorresistente a terapia inicial.

Considerações finais

O uso da carboplatina intralesional pode ser uma terapia alternativa para alguns casos de CCE cutâneo felino. Além disso, equivale a uma técnica mais acessível quando comparada as demais, as quais necessitam de um maior apoio tecnológico-operacional que geram acréscimo na cotação do serviço ou que podem promover intensa mutilação, com comprometimento do bem-estar animal.

Referências

1. Santos AM. Revisão sistemática: eficácia da quimioterapia e associações no tratamento do carcinoma espinocelular em gatos [Monografia de Graduação]. Araçatuba: Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho; 2013.
2. Grandi F, Rondelli MCH. Neoplasias cutâneas. In: Daleck CR, De Nardi AB, editores. Oncologia em cães e gatos. 2ª ed. Rio de Janeiro: Roca; 2016. p.339-363.
3. Ferreira I, Rahal SC, Ferreira J, Corrêa TP. Terapêutica no carcinoma de células escamosas cutâneo em gatos. Cienc Rural 2006; 36(3): 1027-1033.
4. Carneiro RB, Pimenta CN, Horta RS, Lavalle GE, Paes PRO. Quimioterapia intralesional com carboplatina no tratamento do carcinoma espinocelular em uma gata – relato de caso. Rev Clin Vet 2012; 17(98): 64-70.
5. Gomes C, Figueredo MIT, Witz MI. Quimioterapia intratumoral com carboplatina em carcinoma de células escamosas no plano nasal de gatos: relato de dois casos. Braz J Vet Res Anim Sci 2004; 41(supl): 142.
6. Queiroz GF, Matera JM, Dagli MLZ. Utilização da criocirurgia no tratamento de carcinoma de células escamosas em gatos. Braz J Vet Res Anim Sci 2004; 41(supl): 199-200.
7. Cunha SCS, Carvalho LAV, Corgozinho KB, Holguin PG, Ferreira AMR. A utilização da radioterapia no tratamento de células escamosas cutâneo felino avançado. Arq Bras Med Vet Zootec 2014; 66(1): 7-14.

8. Cunha SCS, Corgozinho KB, Holguin PG, Carvalho LAV, Ferreira AMR. Tratamento de um felino com carcinoma cutâneo de células escamosas avançado por meio de quimioterapia intralesional e radioterapia. *Rev Clin Vet* 2013; 18(104): 54-60.
9. Brollo JL, Guedes EOS, Morais JP, Huppés RR. Modalidades terapêuticas para o tratamento de carcinomas espinocelulares em cães e gatos – revisão de Literatura. *Medvop Derm* 2014; 3(11): 400-405.
10. Silveira LMG, Cunha F, Brunner CHM, Xavier JG. Utilização de eletroquimioterapia para carcinoma de células escamosas tegumentar felino. *Pesq Vet Bras* 2016; 36(4): 297-302.
11. De Vos JP, Burm AGO, Focker BP. 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. *Vet Comp Oncol* 2004; 2(2): 75-81.
12. Batschinski K, Tedardi MV. Estadiamento clínico das neoplasias. In: Daleck CR, De Nardi AB, editores. *Oncologia em cães e gatos*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Roca; 2016. p.55-61.
13. Bergman PJ. Paraneoplastic syndromes. In: Withrow SJ, Vail DM, Page RL, editors. *Withrow & MacEwen's - Small animal clinical oncology*. 5a ed. St Louis: Elsevier; 2013. p.83-97.
14. Théon AP, Vanvechten MK, Madewell BR. Intratumoral administration of carboplatin for treatment of squamous cell carcinomas of the nasal plane in cats. *Am J Vet Res* 1996; 57(2): 205-210.
15. Rodaski S, De Nardi AB. Quimioterapia antineoplásica em cães e gatos. São Paulo: MedVet; 2008.
16. Sanders SG. Disorders of hearing and balance: the vestibulocochlear nerve (CN VIII) and associated structures. In: Dewey CW, Da Costa RC, editors. *Practical guide to canine and feline neurology*. 3a ed. Ames: Wiley blackwell; 2016. p.277-297.
17. Rodigheri SM, De Nardi AB. Quimioterapia metronômica em cães e gatos – revisão de literatura. *Rev Clin Vet* 2013; 18(105): 40-48.
18. Ferreira HBD. Quimioterapia metronômica [Dissertação de Mestrado]. Vila Real: Departamento de Ciências Veterinárias, Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro; 2012.
19. Ramos RS, Volpato R, Lopes MD. A contribuição da terapia com coxibes na oncologia de pequenos animais. *Vet e Zootec* 2010; 17(4): 461-468.
20. Calazans SG, Paulino Júnior D, Alves CEF, Melo IHS. Quimioterapia antineoplásica em cães e gatos – uma revisão das opções de tratamento por via oral. *Rev Clin Vet* 2013; 18(105): 50-55.

Recebido para publicação em: 30/01/2017.

Enviado para análise em: 22/02/2017.

Aceito para publicação em: 14/11/2017.