



CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

GIOVANNA CRISTINA BONICHELLI GENEROSO

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS EM FELINO TRATADO COM
ELETROQUIMIOTERAPIA: REVISÃO DE LITERATURA E RELATO DE CASO

Data da defesa: 05/11/2018

Orientador: Prof. Dr. Paulo César Jark

DESCALVADO

2018



CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

Giovanna Cristina Bonichelli Generoso

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS EM FELINO TRATADO COM
ELETROQUIMIOTERAPIA: REVISÃO DE LITERATURA E RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Examinadora, como parte da matriz curricular do curso de graduação em Medicina Veterinária da Universidade Brasil- Campus Descalvado/SP.

Orientador: Prof. Dr. Paulo César Jark

DESCALVADO

2018

G29c Generoso, Giovanna Cristina Bonichelli
Carcinoma de células escamosas em felino tratado com
eletroquimioterapia: revisão de literatura e relato de caso /
Giovanna Cristina Bonichelli Generoso. – Descalvado, 2018.
57f. : il. ; 29,5cm.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca
Examinadora, como parte da matriz curricular do curso de
Graduação em Medicina Veterinária da Universidade Brasil -
Campus Descalvado/SP.

Orientador: Prof. Dr. Paulo César Jark

1. Carcinoma espinocelular. 2. Ceratose actínica.
 3. Radiação ultravioleta. 4. Eletroporação. 5. Bleomicina.
- I. Título.

CDD 636.8

DEDICATÓRIA

Dedico o presente trabalho, primeiramente, aos meus pais, que sempre me apoiaram e acreditaram em mim e, secundariamente, aos meus cachorros: Barbie, Bartolomeu, Clara, Chérie, Lara, Nina e Sheron, que ao longo desses cinco anos me deram amor incondicional e me mostraram diariamente que eu estava no caminho certo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, aos meus pais, Cristina e Laércio, que durante todos esses anos de graduação não mediram esforços para que a mesma fosse concluída da melhor forma possível, me permitindo e proporcionando essa oportunidade de realizar esse sonho, mesmo com todas as dificuldades ocorridas ao longo desses cinco anos, não me deixando faltar nada e sempre me dando forças quando eu pensava em desistir e sempre acreditando no meu potencial.

A minha querida madrinha Laide das Graças Simões, que antes de qualquer pessoa, enxergou em mim uma vocação que ninguém havia enxergado, inclusive eu mesma e, assim como meus pais, sempre demonstrou apoio nas mais diversas fases passadas durante a graduação, sempre acreditando em meu potencial e não medindo esforços para demonstrar seu apoio e sua crença em mim.

Ao Prof. Paulo César Jark que, nessa fase final, aceitou meu pedido de ser meu orientador, agradeço a oportunidade e a confiança dada a mim, sou muitíssimo grata a todos os conhecimentos clínicos, tanto teóricos como práticos, ensinados por você ao longo de todo esse tempo que você leciona na Universidade Brasil, pois os mesmos foram nessa fase final de estágio obrigatório essenciais para o meu aprendizado e crescimento profissional e, tenho certeza, que serão de extrema importância para a minha vida profissional futura e que, sempre que estiver atendendo um caso clínico, irei lembrar dos ensinamentos passados da forma belíssima e didática que você costuma nos ensinar.

Agradeço também todos os professores que tive ao longo da minha graduação, sem exceção, e que de alguma forma contribuíram para o meu crescimento profissional e pessoal, pois muito desses mestres, acabaram se tornando amigos, me apoiando nos momentos difíceis, sempre com uma palavra amiga e confortadora, muito obrigada por terem transmitido seus valiosos conhecimentos e experiências únicas, vocês serão lembrados e todos os conhecimentos passados serão representados por mim ao longo da minha vida profissional, como forma de agradecimento e gratidão pelas pessoas incríveis que vocês foram.

Nessa fase final, agradeço a toda equipe de profissionais que tive a oportunidade de conhecer do Hospital Veterinário Escola da Universidade Brasil, desde funcionários, residentes e os proprietários, que foram sensacionais comigo e

me acolheram de forma magnífica, não há palavras que expresse minha gratidão por essas pessoas incríveis, que com toda paciência e dedicação, não mediram esforços para me ensinar desde as coisas mais básicas até as mais complexas, sempre acreditando na minha capacidade. Sou eternamente grata a todos os residentes e médicos veterinários atuantes neste estabelecimento por todo ensinamento prático e teórico e pelos momentos vividos ao longo desses dois meses no qual realizei meu estágio, sejam eles de risadas ou choros, serão inesquecíveis e levarei para o resto da minha vida, tanto profissional como pessoal.

E por último, agradeço todos os animais que ao longo dessa graduação tive a oportunidade de conhecer, estudar e aprender com eles.

EPÍGRAFE

“Então, que seja doce, repito todas as manhãs, ao abrir as janelas para deixar entrar o sol ou o cinza dos dias, bem assim: que seja doce.”

Caio Fernando Abreu

RESUMO

O Carcinoma de Células Escamosas é considerado um tumor de ocorrência bastante frequente em felinos, com idade variando entre 9 a 14 anos, afetando com maior frequência regiões de pavilhão auricular, plano nasal e nas pálpebras, principalmente daqueles animais que possuem histórico de exposição crônica aos raios ultravioletas. É um tumor com comportamento agressivo, localmente destrutivo e com baixo potencial metastático, sendo que a lesão inicial poderá acontecer durante meses ou até mesmo anos antes, manifestada como um quadro em que há presença de um ferimento que nunca se cicatriza. Há várias modalidades de tratamento disponíveis, porém atualmente a Eletroquimioterapia, devido às vantagens e praticidade de aplicação, tem sido considerada como primeira linha de tratamento para o tumor em questão em felinos. Dessa forma, o presente trabalho apresentará um relato de caso de um felino macho, SRD, com aproximadamente 10 anos, que foi atendido no Hospital Escola Veterinário da Universidade Brasil, apresentando manifestações clínicas compatíveis com o Carcinoma de Células Escamosas em plano nasal e pavilhão auricular da orelha esquerda, bem como laudo histopatológico confirmativo para o mesmo, sendo a realização da Eletroquimioterapia tida como forma escolhida para tratamento do animal. O resultado obtido com o procedimento foi satisfatório, sendo que o felino, um mês após a realização do mesmo, apresentava remissão completa das lesões, tanto em plano nasal quanto do pavilhão auricular esquerdo e, até a presente data de conclusão deste trabalho, ou seja, passados aproximadamente 5 meses da realização da eletroquimioterapia, o animal continua em remissão completa.

Palavras chaves: Carcinoma Espinocelular; Ceratose Actínica; Radiação Ultravioleta; Eletroporação; Bleomicina

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES	X
LISTA DE TABELA	XI
LISTA DE ABREVIATURAS	XII
1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
2.1. Carcinoma de Células Escamosas em Felinos.....	15
2.1.1. Etiologia	16
2.1.2. Comportamento Biológico.....	17
2.1.3. Manifestações Clínicas	17
2.1.4. Diagnóstico e Estadiamento Clínico	18
2.1.4.1. Diagnóstico Citopatológico.....	19
2.1.4.2. Diagnóstico Histopatológico.....	20
2.1.4.3. Estadiamento Clínico.....	20
2.1.4.4. Diagnósticos Diferenciais	22
2.1.5. Tratamento.....	22
2.1.5.1. Tratamento Cirúrgico.....	23
2.1.5.2. Tratamento com Criocirurgia	24
2.1.5.3. Tratamento com Radioterapia.....	25
2.1.5.4. Tratamento com Quimioterapia	27
2.1.5.5. Tratamento com Eletroquimioterapia	28
2.1.5.5.1. Princípios.....	29
2.1.5.5.2. Técnica	30
2.1.5.5.3. Equipamentos e Fármacos Utilizados	31
2.1.5.5.4. Mecanismo de ação	33
2.1.5.5.5. Efeitos, indicações e limitações.....	33
3. RELATO DE CASO.....	35
4. DISCUSSÃO	38
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	42
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Pavilhão auricular esquerdo apresentando lesão com aspecto crostoso e ulcerado. Fonte: arquivo pessoal.....35

Figura 2: Plano Nasal apresentando lesão em aspecto ulcerado. Fonte: arquivo pessoal.....36

Figura 3: Aspecto da lesão nasal após um mês da Eletroquimioterapia, podendo ser observado que houve remissão completa da mesma. Fonte: arquivo pessoal37

LISTA DE TABELA

- Tabela 1:** Método TNT para estadiamento de CEC em relação ao tumor primário. Fonte: GRANDI; RONDELLI (2016).....20
- Tabela 2:** Método TNT para estadiamento de CEC em relação ao acometimento de linfonodos regionais. Fonte: GRANDI; RONDELLI (2016).....21
- Tabela 3:** Método TNT para estadiamento de CEC em relação ocorrência de metástase à distância. Fonte: GRANDI; RONDELLI (2016).....21
- Tabela 4:** Fases referentes ao potencial elétrico obtidas após eletroporação. Fonte: BRUNNER (2016).30

LISTA DE ABREVIATURAS

CEC – Carcinoma Espinocelular

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

EQT – Eletroquimioterapia

UV – Ultravioleta

1. INTRODUÇÃO

Nos dias atuais, cães e gatos estão vivendo muito mais tempo do que há 20 anos, graças à evolução da Medicina Veterinária, como também do progresso e da oferta de drogas de utilização veterinária por indústrias farmacêuticas (ASSUMPÇÃO, 2010). Além disso, os animais andam assumindo um papel distinto entre as relações intrafamiliares, ou seja, os proprietários desses animais, cada vez mais, os consideram como membro de suas famílias (CARVALHO; PESSANHA, 2013). Dessa forma, o entendimento de estudos que tenham como objetivo prolongar a vida desses animais, principalmente na área da oncologia, é de extrema importância, principalmente possuindo a finalidade de descobrir a etiologia e estabelecer formas de tratamentos para as doenças que possam afetar a qualidade de vida dos mesmos (ROSOLEM; MOROZ; RODIGHIERI, 2012).

Os tecidos moles e a pele são considerados dois importantes alvos de aparecimento de neoplasias, pois os mesmos possuem uma grande variedade de tipos celulares possivelmente qualificados para se transformar em neoplasias (JONES, 2000). Dessa forma, de acordo com Scopel (2007), as neoplasias que afetam a pele e os seus anexos acontecem com bastante frequência naqueles países considerados tropicais, como é o caso do Brasil, graças à exposição crônica à radiação ultravioleta sofrida pelos animais (MELO et al., 2018).

Entre essas neoplasias, destaca-se o Carcinoma de Células Escamosas, também denominado como Carcinoma Espinocelular (CEC) ou Carcinoma Epidermóide (GOLDSCHMIDT; HENDRICK, 2002), que é classificado como uma neoplasia de crescimento considerado lento, de caráter maligno e que possui um surgimento com início das células do epitélio escamoso (WHITE, 1991; SUSANECK, 1992; LEVY; FORD, 1994) que afeta de forma bastante comum caninos, felinos, equinos e bovinos (ROSOLEM; MOROZ; RODIGHIERI, 2012), sendo que nos felinos é considerado o tipo mais comum de câncer de pele (GOLDSCHMIDT, 2002; SOUZA, 2005; SCOPEL, 2007) e sendo responsável por 15% dos tumores cutâneos que acometem essa espécie (NASCIMENTO et al., 2006).

Nos felinos, em sua forma cutânea, o CEC normalmente tem preferência em se instalar em regiões pouco pigmentada e glabra, como por exemplo, nas narinas, nos lábios, nas pálpebras e nas orelhas (WHITE, 1991; SUSANECK, 1992; LEVY; FORD, 1994), não possuindo predileção racial e sexual, porém a mesma é

encontrada, na maioria das vezes, naqueles gatos brancos (GUEDES, 1998; GROSS et al., 2007), sendo que os de pelame clara e os gatos domésticos sem raça definida e apresentando idade avançada (STANNARD; PULLEY, 1978; WITHROW, 2001) são mais predispostos.

Em relação a esse tumor, Kraegel (2004) relata que a maior queixa dos tutores de felinos com CEC é o aparecimento de massa, ulceração e/ou espessamento da pele. Como formas de diagnóstico, cita-se, inicialmente, a anamnese, seguida pelo exame físico completo do felino, colocando em evidência os fatores predisponentes e sinais clínicos característicos do tumor em questão (GAYER, 2006), porém para confirmação e fechamento do quadro é necessário que seja feito exames complementares, como por exemplo, a realização de exame citopatológico e/ou exame histopatológico.

O tratamento para CEC nos felinos compreende em uma vasta opção de modalidades, incluindo procedimentos cirúrgicos, radioterapia, quimioterapia e criocirurgia (FERREIRA et al., 2006), sendo que a quimioterapia de forma sistêmica possui a finalidade de oferecer ao animal alívio paliativo quando possuidor de lesões disseminadas ou quadros no qual já há presença de metástases (FERNANDES et al., 2015). Já a radioterapia poderá ser aplicada com o objetivo de elevar o tempo de sobrevivência dos gatos (ETTINGER; FELDMAN, 2004).

Atualmente, outra opção de tratamento que vem sendo bastante utilizada para tratamento de CEC em felinos, é a modalidade denominada por Eletroquimioterapia (EQT), que possui a finalidade de elevar a eficiência dos quimioterápicos, aumentando sua absorção no interior das células tumorais por meio da administração de pulsos elétricos permeabilizantes (SPUGININI; BALDI, 2014).

Dessa forma, o objetivo dessa revisão é relatar informações relevantes a respeito do CEC na sua forma cutânea, em especial, nos felinos, quanto a sua etiologia, suas manifestações clínicas, diagnóstico e, principalmente, formas de tratamento, dando destaque para as vantagens e benefícios oferecidos pela EQT quando comparada as outras modalidades.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Carcinoma de Células Escamosas em Felinos

O CEC é uma neoplasia de caráter maligno, que se desenvolve a partir das células do epitélio escamoso, ou seja, nos queratinócitos. (FERREIRA et al., 2006). Uma vez que o epitélio em questão é responsável por formar a maior parte da pele, ou seja, é responsável por formar as unhas e os coxins, além de revestir toda cavidade oral e o esôfago, o mesmo corresponde a uma neoplasia bastante comum de acometer cães e gatos, sendo que o CEC, para os felinos, representa 15% dos tumores cutâneos que afetam essa espécie (GRANDI; RONDELLI, 2016).

O CEC possui predileção em se desenvolver naquelas regiões consideradas glabras, ou seja, livres de pelo, levemente pigmentada ou despigmentada (ROSOLEM; MOROZ; RODIGHIERI, 2012). Portanto, gatos brancos ou possuindo mucosa com pouca pigmentação possuem maior risco de estarem sendo acometido pelo carcinoma em questão (TILLEY & SMITH, 2003), principalmente se os mesmos possuírem histórico de exposição por longo período à radiação solar (NORSWORTHY, 2004). Sendo assim, nos felinos que possuem a face branca, o carcinoma na sua forma cutânea, normalmente acomete as porções sem pigmentações dos pavilhões auriculares, nas pálpebras e no plano nasal (ROSOLEM; MOROZ; RODIGHIERI, 2012). Gatos de qualquer raça e sexo podem ser afetados (MURPHY, 2013), pois não existe predisposição racial ou sexual para o desenvolvimento desse carcinoma nessa espécie, porém é notado com maior frequência naqueles animais com idades entre 9 a 14 anos (GRANDI; RONDELLI, 2016).

Em relação à porcentagem de ocorrência da localização acometida pelo carcinoma em questão, em torno de 80 a 90% dos gatos que adquirem a doença possuem lesão na região do plano nasal, 50% adquirem lesões na região do pavilhão auricular e, em torno de 20%, as lesões estarão localizadas na região das pálpebras (GRANT, 1996; SCOTT et al., 1996).

2.1.1. Etiologia

Como acontece em grande parte das neoplasias, a explicação exata para o aparecimento do CEC não é conhecida (ROSOLEM; MOROZ; RODIGHERI, 2012), porém acredita-se que a causa exógena do mesmo está relacionada à exposição crônica dos animais à radiação ultravioleta (GRANDI; RONDELLI, 2016), principalmente a radiação UVB (MURPHY, 2013), gerando lesão no ácido desoxirribonucleico (DNA) associada com mutação (MURPHY, 2000; KRAEGEL, 2004), ou seja, a radiação ultravioleta possui atuação como agente carcinogênico no desenvolvimento do câncer cutâneo, ocasionando reações fotoquímicas que estimulam as vias inflamatórias, modifica o sistema imune e danificam de forma direta o DNA (ROSOLEM; MOROZ; RODIGHERI, 2012). Essa associação de episódios tem como resultado um inadequado reparo dos fotoprodutos do DNA, permanentes mutações nos genes reguladores e aumento através da clonagem de células pré-malignas (KRAEGEL, 2004).

É importante salientar que, o CEC que é causado pela radiação solar, normalmente, é antecedido por uma condição, pré-cancerosa, denominada por Ceratose Actínica, considerada como uma dermatose pré-maligna (KRAELGEL, 2004; OTRUBOVA, 2006). As lesões causadas por essa dermatose são caracterizadas por uma pele intermitentemente flocosa, hiperêmica, proliferativa e crostosa, podendo acontecer anos antes de evoluir para um quadro de CEC (GUEDES, 1998; FERREIRA, 2006).

Além da exposição crônica à radiação ultravioleta, outras possíveis causas para o desenvolvimento do carcinoma em questão seria à participação do papilomavírus oncogênicos, lesões não malignas prévias (como, por exemplo, cistos foliculares), doenças de caráter inflamatório (como, por exemplo, quadros de otite externa), queimaduras (GRANDI; RONDELLI, 2016) e uma associação entre o vírus da leucemia felina com o vírus da imunodeficiência felina, porém essa teoria da associação não está completamente esclarecidas (FERREIRA, 2006). Além dessas causas já mencionadas, doenças que ocasionem em quadros de despigmentação, como por exemplo, lúpus eritematoso, pênfigo eritematoso e vitiligo, podem predeterminar os animais a dano actínico e, por conseguinte, ao desenvolvimento de CEC (GRANDI; RONDELLI, 2016).

2.1.2. Comportamento Biológico

Possuindo comportamento agressivo, o CEC, na sua forma cutânea, é excessivamente invasivo e localmente destrutivo (GRANDI; RONDELLI, 2016), podendo causar, nos gatos acometidos pelo mesmo, deformação facial (GASKELL, 1985; SUSANECK, 1993; SCOTT et al., 1995), porém possui baixa capacidade metastática e, quando a mesma ocorre, as regionais, ou seja, para os linfonodos adjacentes e pele, são mais comum de acontecer quando comparadas às metástases que ocorrem a distância, como por exemplo, para outros linfonodos ou para o pulmão (GRANDI; RONDELLI, 2016).

2.1.3. Manifestações Clínicas

O CEC clinicamente se mostra na forma de massas fungiformes, em papilas ou em escamas, que podem medir de poucos milímetros a centímetros de diâmetro (ROSOLEM; MOROZ; RODIGHERI, 2012), sendo que as lesões podem ser visualizadas de forma única ou multiplicadas (GROSS, 2007), porém, Wilkinson e Harvey (1996), relataram que, normalmente, esses tumores possuem o costume de serem solitários, podendo ser proliferativos ou erosivos. Além disso, alopecia, formação de crostas, ulceração e eritema fazem parte da apresentação clínica do tumor em questão (GROSS, 2007).

A lesão inicial do CEC poderá estar presente durante meses ou até mesmo anos, no qual o histórico clínico relatado pelo tutor do animal é um quadro em que há a presença de um ferimento que nunca se cicatriza (MELO et al., 2018), sendo que, além disso, os sinais apresentados pelo gato afetado pela doença em questão, podem progredir aos poucos ou, de forma alternada, crescer e diminuir durante meses (NOLETO, 2009).

Dessa forma, clinicamente o CEC poderá apresentar-se como uma úlcera que não possui cura ou como uma tumoração proliferativa de coloração avermelhada (SHAW E IHLE, 1999). De forma inicial, acontecerá uma pigmentação das áreas acometidas, com o animal sentindo um desconforto e coçando, de maneira constante, a área que a lesão está localizada, que possui a tendência em ulcerar, podendo acontecer quadros de infecção bacteriana de forma secundária (GAYER, 2006).

Como já mencionado, o tumor em questão poderá ser proliferativo ou erosivo, sendo que as formas proliferativas tendem a serem papilomatosas, possuindo aspecto de couve-flor e, as formas erosivas, iniciam-se como erosões superficiais e crostosas, que de maneira gradual, estendem-se até tornarem-se úlceras profundas, possuindo aspecto de crateras (GAYER, 2006).

Quando acomete a região do plano nasal, Guérios et al., (2005) relatam que os animais podem apresentar sinais clínicos como corrimento ocular e nasal, respiração ruidosa, epistaxe e, nos quadros mais graves, perda de peso e apatia, sendo que há possibilidade de acontecer invasão óssea, podendo resultar em alterações como, por exemplo, erosão do osso vômer, destruição do maxilar, osso frontal, palato ou zigomático e destruição do turbinato nasal (GAYER, 2006).

Além disso, as orelhas normalmente apresentam uma nítida mudança actínica, espessamento e ondulação em suas bordas antes de se tornarem cicatrizes e sofrerem erosões nas mesmas (NASCIMENTO et al., 2006), ou seja, de acordo com relato de Guedes (1998), as bordas das orelhas dos gatos possuem a possibilidade de enrolar e adquirirem uma aparência recortada, indicando, portanto, uma condição pré-cancerosa, que poderá progredir para o carcinoma em questão.

2.1.4. Diagnóstico e Estadiamento Clínico

O diagnóstico para CEC tem início a partir do histórico, anamnese e exame físico de maneira completa do animal, dando maior atenção para os sinais clínicos e para os fatores predisponentes específico da neoplasia em questão (CROWN, 1992; SUSANECK, 1993; LEVY;FORD, 1994; OGILVIE;MOORE, 1995), porém para confirmação do diagnóstico, deverá ser realizados exames complementares, ou seja, através da realização de um exame histopatológico ou um exame citológico (WOLF, 1993; WOLF, 1996) e, quando a histopatologia não obtêm um resultado conclusivo, deverá ser utilizadas técnicas de imunohistoquímica (GROSS et al., 2005).

2.1.4.1. Diagnóstico Citopatológico

Tanto para o Médico Veterinário quanto para o proprietário utilizar a citologia como forma de obter o diagnóstico possui vantagens, pois a mesma pode ser realizada de maneira rápida, é fácil de ser realizada, possui baixo custo e é considerada pouco invasiva quando comparada a outras opções de técnicas para o mesmo objetivo (BARROS, 2008; FONTES, 2008).

Para a realização da mesma, pode ser utilizada a técnica de impressão ou citologia aspirativa por agulha fina, sendo que para a realização dessa última, necessita apenas da utilização de uma agulha de tamanho de 22 a 27mm, uma seringa e lâminas de microscopia (ROSOLEM; MOROZ; RODIGHERI, 2012). Além disso, a avaliação de uma amostra citológica obtida através da técnica em questão, em pequenos animais com suspeita de quadros de lesões neoplásicas, normalmente, fornecem informações para o fechamento de um diagnóstico definitivo, diminuindo a necessidade da realização de uma biopsia cutânea (PETERSON et al., 1989; COUTO et al., 1994), porém para GUÉRIOS et al (2005) a técnica auxilia no fechamento do diagnóstico, mas a melhor técnica para um diagnóstico definitivo seria a realização da biopsia excisional.

Na análise microscópica, poderá ser identificado um infiltrado inflamatório neutrofílico, junto com o epitélio escamoso imaturo ou displásico (ROSOLEM; MOROZ; RODIGHERI, 2012). Uma forma parecida a um “girino” com uma projeção semelhante a uma cauda e citoplasma hialino de coloração azul-esverdeado poderá ser considerado um valioso critério na identificação da célula de origem (RASKIN, 2003). Os critérios de malignidade compreendem os seguintes aspectos: assincronia de maturação citoplasmática e nuclear, anisocitose (ou seja, presença de células de tamanhos distintos), anisocariose (ou seja, variação no tamanho e na forma do núcleo entre as células), pleomorfismo marcado e anisonucleólises marcadas e, além disso, algumas células poderão exibir vacúolos claros múltiplos intracitoplasmáticos em disposição perinuclear e emperipolese (GRANDI; RONDELLI, 2016).

2.1.4.2. Diagnóstico Histopatológico

Considerado como a principal ferramenta diagnóstica para confirmação do CEC, o exame histopatológico possui uma boa especificidade e baixo custo (MELO et al., 2018).

2.1.4.3. Estadiamento Clínico

Como já mencionado anteriormente, a ocorrência de metástases dos CEC acontecem com baixa frequência (GRANDI; RONDELLI, 2016), porém uma vez que os lugares que podem ser acometidos pela mesma são os linfonodos e o pulmão, o estadiamento clínico completo deverá ser realizado, ou seja, para que isso aconteça, os pulmões deverão ser radiografados e os linfonodos palpados e aspirados através da técnica de aspiração com agulha fina para análise (MURPHY, 2013).

De maneira geral, o objetivo desse estadiamento clínico ser realizado é auxiliar no estabelecimento do tratamento e prognóstico do animal acometido pelo tumor em questão, sendo que para o estadiamento do CEC utiliza-se o método TNM, que foi proposto pela Organização Mundial de Saúde, e é baseado no tamanho do tumor, na existência de metástases para os linfonodos regionais e de metástases a distância (GRANDI; RONDELLI, 2016) e será descrito, em forma de tabelas, a seguir.

Tumor Primário (T)	
TX:	Tumor primário não pode ser avaliado.
T0:	Não existe evidencia de tumor primário.
Tis:	Carcinoma <i>In Situ</i> .
T1:	Tumor com 2cm ou menos em sua maior dimensão.
T2:	Tumor com mais de 2cm e até 5cm em sua maior dimensão.

T3:	Tumor com mais de 5cm em sua maior dimensão.
T4:	Tumor que invade estruturas extradérmicas profundas, como por exemplo, músculo esquelético, cartilagem ou osso.
Nota:	No caso de tumores múltiplos sincrônicos, o tumor com maior categoria T é classificado e o número do tumor é indicado entre parênteses.

Tabela 1: Método TNT para estadiamento de CEC em relação ao tumor primário. Fonte: GRANDI; RONDELLI (2016).

Linfonodos Regionais (N)						
NX:	Linfonodos	Regionais	não	podem	ser	avaliados.
N0:	Ausência de metástases em linfonodos regionais.					
N1:	Presença de etástases em linfonodos regionais.					

Tabela 2: Método TNT para estadiamento de CEC em relação ao acometimento de linfonodos regionais. Fonte: GRANDI; RONDELLI (2016).

Metástase a distância (M)						
MX:	Presença	de	metástase	a	distância	não pode ser avaliada.
M0:	Ausência de metástase à distância.					
M1:	Metástase à distância.					

Tabela 3: Método TNT para estadiamento de CEC em relação ocorrência de metástase à distância. Fonte: GRANDI; RONDELLI (2016).

Somente o exame físico cuidadoso do paciente já é suficiente para conseguir estadiar à categoria T, porém para as outras duas, como já mencionado, será necessária a realização de exames complementares, como por exemplo, a realização da radiografia do tórax (GRANDI; RONDELLI, 2016).

2.1.4.4. Diagnósticos Diferenciais

Como diagnósticos diferenciais do CEC, temos as seguintes neoplasias: carcinoma basoescamoso, epitelioma cornificado intracutâneo, papiloma escamoso (RASKIN et al., 2003), mastocitoma, hemangioma ou hemangiossarcoma cutâneo, melanoma e tumores que afetam o folículo piloso e as glândulas sebáceas (MELO et al., 2018).

Em relação as doenças fúngicas que são consideradas como diagnósticos diferenciais para CEC, cita-se a esporotricose que, manifesta-se a partir de lesões caracterizadas por formações circulares, com crostas e alopecias e, na maioria das vezes, com aspecto ulcerado (PAULA, 2008), e a criptococose que, na sua forma respiratória, manifesta-se através de lesões oronasais ulcerativas e crostosas, podendo apresentar na ponte nasal tumores subcutâneos e/ou nódulos (RAMOS, 2015).

Além dessas, enfermidades como a leishmaniose, dermatofitose, pênfigo e processos alérgicos podem ser considerados como diagnósticos diferenciais do carcinoma em questão, sendo que tanto esses como os outros mencionados anteriormente devem ser diferenciados, pois exigem tratamentos distintos (CRYSTAL, 2004).

2.1.5. Tratamento

A escolha do tratamento não depende apenas do estadiamento clínico obtido do tumor, depende também do grau de aceitação do tutor do animal acometido em relação às modificações estéticas, aos efeitos colaterais e a da disponibilidade de fármacos e equipamentos (MOORE, 2001 apud FERREIRA, 2006). Além disso, a escolha do tratamento para o CEC deve levar em conta a área do corpo afetada, isto é, qual a área da cabeça do gato foi acometida pelo tumor (MURPHY, 2013).

Dessa forma, as lesões causadas pelo carcinoma em questão poderão ser tratadas de maneira eficaz através de cirurgia, criocirurgia, radioterapia, quimioterapia (GOLDSCHIMIDT, 2002; RASKIN, 2003; KRAEGEL, 2004; FERREIRA, 2006; LUCAS, 2006) ou EQT (MELO et al., 2018).

2.1.5.1. Tratamento Cirúrgico

A intervenção cirúrgica do CEC é realizada com o objetivo de remover a maior quantidade de tecido afetado pelas células neoplásicas, possibilitando margens cirúrgicas livres e concomitantemente mantendo preservada a estética e a função tecidual (ROGERS, 1994), sendo que a técnica escolhida vai depender da localização da lesão, ou seja, naqueles felinos que há comprometimento de plano nasal, é feita a nossectomia, lesões localizadas na região da cabeça, uma opção é a utilização de flapes, com o objetivo de auxiliar na cicatrização, pois a região apresenta uma quantidade de pele considerada insuficiente para síntese de lesões extensas e lesão situada na região do pavilhão auricular é feito a pinectomia (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001).

A remoção cirúrgica é considerada o tratamento mais eficaz para as lesões localizadas na região da orelha (MURPHY, 2013), sendo que aqueles gatos que possuem lesões abrangendo a mesma podem conseguir resultados melhores do que aqueles felinos que possuem lesão na região do plano nasal, em consequência de realizar a cirurgia com margens maiores na região da orelha (ROSOLEM; MOROZ; RODIGHERI, 2012), ainda assim, para as lesões que possuem localização no pavilhão auricular, as mesmas devem ser excisadas com margens cirúrgicas livres de no mínimo 1 a 2 cm, apesar de que ainda há grandes chances de ocorrer recidivas (RUSLANDER et al., 1997).

Como desvantagem do tratamento em questão, cita-se o resultado estético que o mesmo provoca, ou seja, como por exemplo, a maioria dos tutores parece ter uma maior aceitação em perder parcial ou totalmente a orelha dos seus animais do que a remoção completa do plano nasal, mesmo que a mesma promova melhor qualidade de vida ao animal após remoção do tumor (MURPHY, 2013). Outra desvantagem é que procedimentos cirúrgicos realizados em lesões localizadas próximas ao nariz externo ou pré-maxila possuem prognóstico considerado menos

efetivo, devido ao elevado índice de ocorrência de recidivas (RUSLANDER et al., 1997).

2.1.5.2. Tratamento com Criocirurgia

Inicialmente, na Medicina Veterinária, a criocirurgia foi introduzida com a finalidade de ser uma técnica cirúrgica alternativa para o tratamento de doenças infecciosas ou inflamatórias granulomatosas e para tratamento de neoplasias que não possuíam resultados satisfatórios com a utilização de terapias consideradas convencionais (ROCHA; CASTRO, 2016).

Dessa forma, o procedimento em questão compreende na aplicação de forma terapêutica de uma substância que possua capacidade em remover dos tecidos calor sem ocasionar destruição tecidual, tendo como objetivo provocar a morte de todas as células de um tecido-alvo afetado, provocando o mínimo de dano aquele tecido normal adjacente (ROCHA; CASTRO, 2016).

Como vantagens do emprego dessa modalidade de tratamento, a mesma reduz a chance de ocorrência de metástases, é considerada um método seguro, pouco cruento, permite a abordagem daquelas lesões que possuem um difícil acesso e naquelas áreas consideradas extensas para a realização de suturas (ROCHA; CASTRO, 2016)

Como desvantagem dessa modalidade têm-se que a aparência das lesões não apresentam um satisfatório efeito estético, devido a ocorrência de crostas hemorrágicas que acontecem após aplicação do método em questão e, devido a necrose causada no tecido que provoca descamação e secagem da ferida, a cura da mesma acaba sendo considerada mais lenta do que aquela conseguida através da excisão cirúrgica, sendo que as lesões localizadas na região da face, pálpebras, orelhas e nariz geralmente levam cerca de 4 a 6 semanas para se curarem completamente (ROCHA; CASTRO, 2016).

As substâncias consideradas criogênicas que são utilizadas são gases que, quando revertidos para o estado líquido, são capazes de retirar o calor dos tecidos, sendo que essa capacidade vai variar da técnica aplicada e do tipo de criógeno empregado, visto que distintas substâncias alcançam diferentes pontos de ebulição ou temperaturas (GREINER; LISKA; WITHROW, 1975). Assim sendo, as substâncias em questão disponíveis para essa finalidade podem ser encontradas no

estado gasoso, sólido e líquido e, de forma a exemplificar as mesmas, no estado líquido têm-se o nitrogênio líquido, capaz de alcançar temperatura de -196°C e no estado gasoso o gás carbônico e óxido nítrico que atinge temperatura de -80° (QUEIROZ, 2004).

O nitrogênio líquido é considerado a substância de escolha para aplicação da criocirurgia, pois possui ponto de ebulição considerado baixo ($-195,8^{\circ}\text{C}$), é eficaz em lesões malignas e benignas, é incolor, inodoro, atóxico, inerte, não inflamável e, todavia possui elevada potência, desde que sejam tomadas as precauções necessárias, é seguro para manipulação (ROCHA; CASTRO, 2016).

Após aplicação do agente, ocorre a crionecrose, ou seja, lesão celular direta, provocada devido à exposição à extrema temperatura negativa, que resulta em desidratação da célula, alta concentração de solutos responsáveis por causar danos às proteínas intracelulares e enzimas. Além disso, outro mecanismo provocado pelo congelamento é a lesão vascular, pois o mesmo provoca uma estase vascular preferencialmente na microcirculação, resultando em isquemia seguida de necrose tissular (ROCHA; CASTRO, 2016).

Em relação aos tumores, a criocirurgia é indicada para aqueles tumores considerados superficiais, não invasivos, possuindo tamanho menor de 0,5cm em diâmetro ou quando não há possibilidade do procedimento cirúrgico ser realizado por haver limitações anatômicas ou devido ao não consentimento do tutor do animal em relação à excisão cirúrgica (RUSLANDER et al., 1997).

Como consequências da aplicação da técnica em questão, devido à mesma não ser seletiva para tecido normal ou neoplásico, o animal poderá apresentar quadros de edema, necrose e cicatrização por segunda intenção (DONNER, 1992), além da possibilidade dos gatos tratados sofrerem recidivas (MURPHY, 2013).

2.1.5.3. Tratamento com Radioterapia

A finalidade da radioterapia é a destruição das células consideradas neoplásicas ou a diminuição da sua multiplicação, resultando em uma melhora na qualidade de vida do animal, possibilitando a diminuição da dor, sangramento e pressão de órgãos circunvizinhos e, para essa finalidade possui como princípio básico a ação da radiação ionizante sobre as células neoplásicas (VETTORATO et al., 2017). A mesma é considerada como um dos tratamentos que não são cirúrgicos

mais eficientes em localizar, tanto tumores superficiais, quanto aqueles mais profundos, especialmente, os tumores considerados como cutâneos (KNOTTENBELT; KANE; SNALUNE, 2015).

Para a realização da radioterapia, a radiação aplicada deverá ser dividida em diversos tratamentos, ou seja, fracionada para obtenção de melhores resultados no controle do tumor e diminuir a ocorrência de efeitos colaterais (MACEWEN et al., 1987; THÉON et al., 1995; MOORE E OGILVIE, 2001; LARUE E GILLETTE, 2007; GARRETT, 2012). A quantidade desse fracionamento e o tempo que a terapia irá durar vão depender do tamanho, localização e tipo do tumor (VETTORATO et al., 2017).

A radioterapia possui uma divisão em duas modalidades chamadas uma de teleterapia, na qual a radiação é administrada por meio de um feixe externo, e a outra denominada como braquiterapia, no qual a fonte radiativa é introduzida próxima ou até mesmo dentro do tumor (CUNHA et al., 2014) e, na qual, cada possui determinada vantagem, ou seja, a teleterapia é considerada, de forma relativa, segura para a pessoa que a está aplicando, porém o equipamento é considerado caro e são preciso diversas doses de radiação para um estabelecido período (VETTORATO et al., 2017). A braquiterapia permite uma melhor localização da radiação e liberação de altas doses para o tumor, conferindo proteção dos tecidos circunvizinhos normais, mas o implante no paciente pode ser considerado arriscado para o operador ou para qualquer outra pessoa que possua contato próximo com o animal (MORRIS; DOBSON, 2007), portanto a mesma quase não é utilizada pela oncologia veterinária (VETTORATO et al., 2017).

Como já mencionado, para o tratamento do CEC há distintas modalidades de tratamento (MOORE E OGILVIE, 2001), porém naqueles tumores que no momento do diagnóstico se encontram em estágios avançados e as modalidades de tratamentos convencionais, como por exemplo, a utilização da criocirurgia ou de cirurgias com amplas margens, não são suficientes para oferecer a cura, a radioterapia vem sido considerada como um tratamento disponível e eficiente para esses quadros (MACEWEN et al., 1987; MOORE E OGILVE, 2001).

Porém, de acordo com a literatura, tumores que possuem lesões avançadas possuem menor êxito com o tratamento radioterápico do que para aquelas lesões que se encontram em fases iniciais (THÉON et al., 1995; MOORE, 2002), ou seja, 88% dos gatos com CEC na sua forma cutânea inicial se livram da doença por um

período de um ano após o tratamento radioterápico, contra 36% dos gatos que se encontravam num estágio mais avançado da doença (MOORE E OGILVIE, 2001).

Como desvantagem do procedimento em questão, cita-se o risco anestésico que o animal estará sendo submetido, pois para a administração da radioterapia é necessário que o animal esteja anestesiado (VETTORATO et al., 2017), gastos com exames complementares com a realização de radiografias, exames de ressonância magnética e tomografia computadorizada antes da realização do procedimento, pois as mesmas permitem a identificação da localização exata do tumor (FOSTER; SMITH, 2015; BURK; KING, 1997).

Fora isso, outra desvantagem é o custo elevado do procedimento propriamente dito, que vai variar de acordo com o tipo e a quantidade necessária para o tratamento do tumor, porém o mesmo geralmente é elevado devido ao equipamento utilizado ser caro e da sua complexidade para manuseio, requerendo pessoas capacitadas e possuidoras de conhecimentos na área da medicina veterinária como também do alto custos com anestésicos (FOSTER; SMITH, 2015).

2.1.5.4. Tratamento com Quimioterapia

Outra modalidade de tratamento utilizada nos quadros de lesões causadas pelo CEC é a quimioterapia, tanto de forma sistêmica quanto de maneira intratumoral (GOMES; FIGUEREDO; WITZ, 2004).

Dessa forma, a finalidade da quimioterapia é prolongar a expectativa de vida dos animais (COUTO & HAMMER, 1994), sendo indicada para o tratamento de uma doença sistêmica ou resultado de uma metástase, evitando que haja recidiva local, desenvolvimento de possíveis metástases e erradicar qualquer célula neoplásica residual que possa permanecer no tecido após a remoção cirúrgica do tumor (VETTORATO et al., 2017).

Como desvantagens, têm-se o desenvolvimento de efeitos colaterais nos animais que fazem uso da mesma, sendo os sinais apresentados mais comuns de toxicose são os quadros de diarreia, anorexia, vômito, letargia e sepse de forma secundária à mielossupressão, sendo que os felinos apresentam maior sensibilidade a apresentarem efeitos colaterais relacionados ao sistema digestório (CIRILLO, 2008).

Em relação à quimioterapia de forma intratumoral, a mesma proporciona uma elevada concentração da droga aplicada no local que a lesão está inserida, além de aumentar a sua atuação antitumoral e diminuir a toxicidade e, conseqüentemente, diminuindo a ocorrência de efeitos colaterais (GOMES; FIGUEREDO; WITZ, 2004), porém segundo MOORE & OGILVIE (2001), para o CEC em felinos, o uso de quimioterapia já não é mais muito utilizado, uma vez que a mesma na sua aplicação sistêmica possui pouca eficiência contra o tumor em questão, resultando em baixas respostas e curta sobrevivência dos animais (GOMES et al., 2006).

2.1.5.5. Tratamento com Eletroquimioterapia

A EQT é uma modalidade terapêutica que envolve o processo da quimioterapia de forma potencializada pela eletroporação da membrana citoplasmática através de pulsos elétricos (BRUNNER, 2016), ou seja, a mesma compreende na combinação da aplicação dos pulsos elétricos permeabilizantes com a administração de forma local ou sistêmica de fármacos quimioterápicos antineoplásicos (SPUGNINI et al., 2008; SPUGNINI et al., 2009).

Como já mencionado, a eletroquimioterapia é fundamentada através do princípio da eletroporação, na qual acontece quando campos elétricos externos provocam uma alta voltagem transmembrana (MIKLAVCIC et al., 2014). O princípio do tratamento é a associação da administração local ou sistêmica de fármacos que são antineoplásicos com a utilização de pulsos elétricos permeabilizantes, com duração, amplitude e ondas específicas (SPUGNINI et al., 2012). Dessa forma, os pulsos elétricos deverão ser curtos e de elevada intensidade nas células, provocando aumento de forma transitória da permeabilidade na membrana plasmática (ANJOS; BRUNNER; CALAZANS, 2016). O mecanismo em questão propicia o consumo das drogas antineoplásicas pelas células, resultando em um aumento da citotoxicidade do fármaco em questão (ORLOWSKI et al., 1998; MIR et al., 1991; OKINO et al., 1992; SERSA et al., 1995).

2.1.5.5.1. Princípios

A constituição da membrana citoplasmática é dada por uma matriz fluida de fosfolípídeos colocado de forma ordenada, ou seja, suas cabeças polares estão sobrepostas de forma lateral e voltadas para o meio aquoso, já as caudas lipídicas e apolares, estão direcionadas contra as outras caudas da mesma origem (BRUNNER, 2016). A função da estrutura em questão é atuar como uma barreira fortemente impenetrável à entrada de moléculas exógenas dentro do citoplasma, principalmente aquelas consideradas não lipídicas, pois somente um número restrito de compostos consegue entrar nessas células por meio de difusão simples ou através de transporte específico, graças ao gasto de energia (ROLS; TEISSIE, 1990).

Em relação à EQT, a bicamada de fosfolípídeos permite uma baixa permeabilidade a íons através da difusão, que possibilita que se formem gradientes de concentração entre o citosol e os meios extracelulares, acumulando potenciais elétricos e também propicia uma baixa condutibilidade elétrica, mimetizando um sistema capacitor que possui a capacidade de guardar diferenças dos potenciais em questão (BRUNNER, 2016). Dessa forma, quando a mesma é submetida a expressivas diferenças de potenciais elétricos, acontece movimentação dos íons por todos os campos elétricos e, quando acontece a polarização, provoca uma forte perturbação no equilíbrio eletrogênico das células (TEISSIE; TSONG, 1981).

Com a atuação dos campos elétricos em formato de pulsos, acontece uma migração dos íons e moléculas polares entre o anodo e o catodo e, se ocorrer movimentação de partículas contra a membrana citoplasmática, em específicas condições elétrica, ocorrerá à penetração de moléculas de água entre as caudas lipídicas dos fosfolípídios, formando um pré-poro, ainda considerado como hidrofóbico, porém com a insistência de pulsos elétricos parametrizados, irá acontecer um reparo das cabeças polares, resultando em um poro hidrofílico num evento denominado como eletroporação ou apenas poração (BRUNNER, 2016).

Dessa forma, a eletroporação acontece após o potencial elétrico transmembrana alcançar valores críticos, podendo ser dividido em quatro fases (TEISSIE; ESCOFRE; PAGANIN, 2012), sendo elas citadas na tabela abaixo.

Indução (escala de tempo de microssegundos ou até menos):	O campo elétrico leva a uma modificação sobre o potencial da membrana, tendendo a provocar defeitos quando alcança aproximadamente 200 mV
Expansão (micro a milissegundo)	O defeito amplia-se em um tempo proporcional à presença do campo elétrico
Estabilização (milissegundo)	Conforme o campo elétrico vai diminuindo, acontece uma estabilização do processo, com a membrana se tornando permeável a presença de pequenas moléculas
Selamento (minutos)	A membrana retorna a ser selada durante um processo considerado lento (resealing)

Tabela 4: Fases referentes ao potencial elétrico obtidas após eletroporação. Fonte: BRUNNER (2016).

Após a eletroporação, a manutenção da viabilidade da célula poderá ou não acontecer na sujeição da transitoriedade dos poros desenvolvidos na membrana citoplasmática (CIOBANU; RADU; MOISESCU, 2008). Nos casos em que os poros sejam definitivos ou permaneçam por um tempo considerado muito prolongado, acontecerão modificações bastante significativas no citosol, consideradas inconciliáveis com a manutenção celular, porém como o objetivo final da EQT é a facilidade na entrega de quimioterápicos a determinadas células, a morte celular deverá acontecer devido ao efeito dos fármacos aplicados e não pela eletricidade (BRUNNER, 2016).

2.1.5.5.2. Técnica

A permeabilização rápida da membrana citoplasmática através da execução de pulsos elétricos com alta intensidade, conservando a viabilidade celular, irá depender de vários parâmetros físicos relacionados à técnica em questão, tais como: intensidade do pulso, duração e número de cada um desses pulsos (ROLS; TEISSIE, 1990).

A intensidade transmite a diferença do potencial elétrico entre dois pontos e é expressa em forma de volts, sendo que quanto maior for à voltagem aplicada, maior serão a diferença obtida entre esses dois pontos (BRUNNER, 2016). Dessa forma, a

intensidade dos pulsos elétricos empregada na EQT apresenta inconstância entre as literaturas consultadas, porém acredita-se que ao menos 1.000V/cm serão precisos para que aconteça a eletroporação e que valores acima de 1.500V/cm tornariam os poros irreversíveis, portanto para a realização de uma eletroquimioterapia segura e efetiva seria entre os valores de 800 a 1.500V/cm (SERSA; CEMAZAR; SNOJ, 2006).

Já a duração de um pulso elétrico é a quantidade de tempo que os polos ficarão em uma estabelecida voltagem, isto é, qual será o período que haverá aplicação de diferença do potencial elétrico e, uma vez que a mesma é considerada como uma unidade de tempo é expressa em segundos e suas frações, como por exemplo, milissegundos e microssegundos (BRUNNER, 2016).

2.1.5.5.3. Equipamentos e Fármacos Utilizados

Para a realização do procedimento da EQT, em termos de equipamentos utilizados, é necessário em um conjunto básico de itens, formado por um aparelho gerador de pulsos elétricos e vários modelos de eletrodos utilizados para a aplicação sobre a lesão causada pelo tumor (BRUNNER, 2016), que sejam capazes de promover a eletroporação da membrana celular com sucesso e de maneira executável (ANJOS; BRUNNER; CALAZANS, 2016).

Existem dois modelos principais de eletrodos, sendo eles um em formato de agulha e o outro em formato de placa, sendo que o em forma de placa não consegue penetrar precisamente nos tecidos, pois o mesmo possui um formato parecido com uma tomada de pinos chatos, retangulares e dispostos paralelamente entre si, que são executados na superfície tumoral, possuindo indicação de uso para tratamento daqueles tumores superficiais e pequenos, devendo ser aplicados juntamente com a utilização de gel hidrofílico condutor, a fim de haver uma melhor transmissão elétrica, já os eletrodos em formato de agulha são indicados para tratamento daqueles tumores considerados de maiores dimensões e profundezas (BRUNNER, 2016).

Uma vez que o princípio do tratamento com EQT é fundamentado na potencialização da ação de quimioterápicos através da utilização da eletroporação, somente as moléculas que não possuem ou que apresentem baixa permeabilidade pela membrana plasmática e pela hidrossolubilidade ou que possuem ausência de

sistema de transporte transmembrana são úteis para serem utilizadas na técnica em questão (BRUNNER, 2016). Dessa maneira, os fármacos que são normalmente mais utilizados são a cisplatina e a bleomicina, pois ambos possuem como alvo principal o DNA, apresentando baixa capacidade de ultrapassar a membrana celular (ESCOFRE e ROLS, 2012), sendo que atualmente, o fármaco mais usado na EQT é a bleomicina, graças ao seu elevado grau de citotoxicidade e potencialização (MIKLAVCIC et al., 2014).

Segundo Cemazar et al. (2001), a bleomicina poderá ser administrada tanto de maneira intravenosa quanto intralesional, pois a efetividade antitumoral para o tratamento com EQT semelhante para as duas (CEMAZAR; TAMZALI; SERSA, 2008), porém a via intralesional deverá ser escolhida quando o felino apresentar um tumor que permita ser mensurado, nodular e possuir extensão que possibilite a administração do fármaco e a eletroporação num tempo considerado adequado, já a utilização da via intravenosa é indicada nos casos de tumores ulcerativos que se manifestem clinicamente como uma cavidade ou aqueles tumores planos, porém possuindo grandes extensões (BRUNNER, 2016).

De acordo com SPUGNINI et al. (2012), o processo do tratamento com EQT em pequenos animais necessita da aplicação de uma anestesia intravenosa seguidamente da aplicação do agente antineoplásico por via intralesional ou sistêmico, sendo que a realização da aplicação de pulsos elétricos acontecendo cerca de cinco minutos após a administração do fármaco em questão (ANJOS; BRUNNER; CALAZANS, 2016). Para aquelas aplicações que acontecerão pela via intralesional, utiliza-se uma concentração de 0,5mg/mL de cisplatina ou 1,5UL/mL de bleomicina (SPUGNINI et al., 2006; SPUGNINI et al., 2011).

2.1.5.5.4. Mecanismo de ação

Entre os mecanismos de ação da EQT cita-se o acúmulo do medicamento intracelular e o aumento da permeabilidade da membrana, o envolvimento da resposta imune e efeitos vasculares (MIKLAVCIC et al., 2014), sendo que o primeiro mecanismo que ocorre é o aumento da permeabilidade da membrana devido à exposição das células ao campo elétrico, resultando em um aumento do consumo celular da cisplatina ou da bleomicina (ANJOS; BRUNNER; CALAZANS, 2016).

Além disso, a EQT também manifesta dois diferentes efeitos vasculares e, além de elevar o consumo do fármaco nas células estromais, possui atuação em células endoteliais dos vasos sanguíneos tumorais (ANJOS; BRUNNER; CALAZANS, 2016), sendo que essa ação também provoca a morte celular endotelial, ou seja, um processo chamado apoptose e, de modo consequente, o cancelamento do fluxo sanguíneo tumoral, provocando um efeito considerado como dano vascular (SERSA et al., 2008).

Outro acontecimento é a ocorrência de vasoconstrição, provocada pelo bloqueio vascular (BRUNNER, 2016), que permite a permanência do fármaco dentro do tumor por um tempo demorado, propiciando uma atuação melhor do agente quimioterápico (JARM et al., 2010), além de impedir a regressão do fármaco nos tumores, caso o mesmo seja aplicado logo após os pulsos elétricos (MIKLAVCIC et al., 2014).

2.1.5.5.5. Efeitos, indicações e limitações

Uma vez que os efeitos colaterais da EQT são considerados como mínimos e devido à sua segurança, a mesma é tida como segura para ser utilizada naqueles tumores superficiais (HELLER et al., 1998; MARTY et al., 2006; LARKINI et al., 2007; SERSA et al., 2008b), sendo que até o momento, não havia sido relatado a ocorrência de nenhum efeito colateral grave (MIKLAVCIC et al., 2014), porém alguns efeitos de forma mais tardia podem acontecer, como por exemplo, edema, necrose e eritema (ANJOS; BRUNNER; CALAZANS, 2016).

Mesmo a bleomicina possuindo a capacidade de provocar toxicidade de maneira crônica identificada através de estomatite, fibrose pulmonar, alterações dermatológicas e pneumonite, estudos realizados em gatos com quadros de lesões

de carcinoma de células escamosas tratados com EQT não manifestaram nenhum tipo de toxicidade, tanto sistêmica quanto relacionada aos pulsos elétricos, portanto confirmando a eficácia e segurança da técnica em questão para terapia complementar nos felinos (TOZON et al., 2014; SPUGNINI et al., 2015).

A eficácia da EQT é dependente da concentração extracelular da droga utilizada no momento da eletroporação e da distribuição do campo elétrico sobre a neoplasia (BRUNNER, 2016). De forma geral, todos os tumores considerados sólidos são considerados aptos de serem tratados pela mesma, desde que haja poração em todas as células e disponibilidade em quantidades consideradas suficientes de quimioterápico, não dependendo da histologia do tumor (GIARDINO; FINI; BONAZZI). Além disso, fatores, como por exemplo, condição do paciente, quimioterápico utilizado, dose e via de aplicação, características do tumor e o tipo de eletrodo também possuem certa influência na resposta tumoral frente a aplicação da eletroquimioterapia (MALI; JARM; SNOJ, 2013).

Na Medicina Veterinária, a EQT vem se destacando graças a fatores como facilidade de aplicação, baixa toxicidade, eficácia e um custo relativo quando comparado a outras técnicas, transformando-se para alguns tipos de tumores, como o CEC em felinos, a primeira linha de tratamento (SPUGNINI et al., 2012; SPUGNINI E BALDI, 2014). Como vantagens da mesma, destaca-se que com a utilização da bleomicina, permite-se uma seletividade, ou seja, há destruição apenas das células tumorais que estão se dividindo, poupando as células normais que estão quiescente (AL-SAKERE; ANDRÉ; BERNAT, 2007), portanto, dessa maneira, aquelas regiões anatômicas que possuam pouca possibilidade de correta margem cirúrgica para remoção do tumor, como nas regiões de pálpebras, nariz, olhos, cavidade oral e lábio, vulva, períneo e membro, são beneficiadas através da utilização da quimioterapia (BRUNNER, 2016).

Os nódulos medindo menos de 3 cm, possuem melhores respostas através da utilização da EQT, pois a totalidade do tumor pode ser eletroporada de forma adequada (GIARDINO; FINI; BONAZZI, 2006). Dessa forma, aqueles tumores que possuem mais que 3cm, mesmo que forem superficiais, na grande maioria das vezes, não são candidatos a passarem pelo procedimento em questão, pois além de demandar muito tempo de aplicação, alguns irão necessitar de mais de uma sessão para que aconteça regressão total do volume do tumor (BRUNNER, 2016).

3. RELATO DE CASO

Foi atendido no Hospital Escola Veterinário da Universidade Brasil, localizado no município de Descalvado, estado de São Paulo, um felino SRD, com aproximadamente 10 anos de idade, castrado, vacinado apenas com a vacina antirrábica, de pelagem de coloração branca com amarelo, no qual, o motivo principal da consulta, era que o proprietário há 3 meses havia notado feridas na orelha esquerda e nas narinas do animal.

Durante a anamnese, foi relatado que o felino em questão se alimentava com ração própria para felinos castrados, convivia com uma contactante felina saudável e não possuía acesso à rua. No decorrer do exame físico, a temperatura retal e as mucosas visíveis estavam dentro dos parâmetros esperados, ou seja, respectivamente, 38,6°C e normocoradas, os linfonodos submandibulares discretamente aumentados. Em relação a aferição da frequência respiratória e da frequência cardíaca, ambas não foram possíveis de serem aferidas, pois o animal estava ronronado, porém foi possível perceber que o mesmo apresentava um esforço inspiratório e taquipnéia,

Com relação às feridas na orelha esquerda e nas narinas do felino, durante o exame físico foi possível visualizar que as mesmas, na borda do pavilhão auricular esquerdo era ulcerada e crostosa (figura 1) e a do plano nasal também apresentava aspecto ulcerado (figura 2). Além disso, foi notado que o animal apresentava, na borda do pavilhão auricular do lado direito, um quadro de dermatite actínica.



Figura 1: Pavilhão auricular esquerdo apresentando aspecto crostoso e ulcerado



Figura 2: Plano Nasal apresentando lesão em aspecto ulcerado.

Durante a anamnese realizada no felino em questão, o tutor mencionou que já havia sido realizado exame histopatológico, no qual veio diagnosticado que as lesões apresentadas pelo animal e avaliadas através da realização do exame em questão eram características de um quadro de CEC. Além disso, junto com o laudo histopatológico, o tutor levou projeções radiográficas do tórax, demonstrando que não havia a presença de nódulos no pulmão do animal, ou seja, sem ocorrência de metástases.

Como forma de tratamento, foi sugerido a EQT, na qual o tutor do animal aceitou a sugestão tanto para as lesões localizadas no plano nasal quanto para as localizadas no pavilhão auricular esquerdo. Dessa forma, o felino foi submetido ao procedimento em questão após um mês da primeira consulta. Para tal procedimento, o animal foi anestesiado com os seguintes anestésicos: midazolam (na dose de 0,4ml), propofol (4ml) e Isoflurano (10ml). Para o procedimento da EQT, que foi realizado apenas em uma sessão, o fármaco antineoplásico escolhido foi a bleomicina, aplicado de forma sistêmica, e utilizado um eletrodo em formato de agulha. Em relação à intensidade aplicada durante a realização do procedimento, a mesma variou entre 800 V/cm à 1.500 V/cm.

Após um mês da realização do procedimento da EQT, o felino retornou ao Hospital Veterinário, com o proprietário relatando que o animal estava muito bem,

apresentando quadros de normorexia e normodipsia e, acreditando, que o animal estava curado das lesões do nariz, alegando que não houve secreção sanguinolenta ou outros tipos de secreção nasais durante todo o tempo que percorreu após a realização da EQT, portanto, houve uma remissão completa da lesão causada pelo tumor no plano nasal. (figura 3). Dessa forma, portanto, o procedimento realizado no felino em questão obteve um resultado bastante satisfatório e, além da remissão completa obtida após um mês da realização do mesmo, até a data da finalização deste trabalho e, passados aproximadamente cinco meses da realização da EQT, o animal ainda encontra-se em remissão completa do carcinoma em questão.

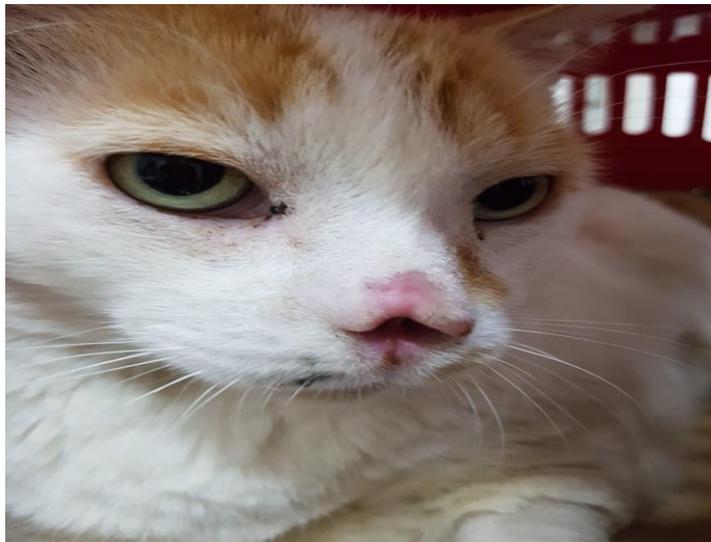


Figura 3: Aspecto da lesão nasal após um mês da Eletroquimioterapia, podendo ser observado que houve remissão completa.

Em relação à lesão do pavilhão auricular esquerdo, o proprietário relatou que faltava um pequeno ponto para cicatrizar e que durante esse mesmo tempo, notou que havia esfoliação, ou seja, o pavilhão auricular se apresentava avermelhado com cascas de ferida arrancada, porém acreditava que esse quadro adveio de arranhadura de algum gato durante uma possível briga e que, para essa lesão, foi indicado que o tutor passasse uma pomada denominada como Imiquimod 5%.

4. DISCUSSÃO

Como mencionado na revisão acima, o CEC possui predileção em se desenvolver em regiões que possuem pouca ou nenhuma cobertura de pelo, ou seja, em regiões glabras, pouco ou totalmente despigmentadas, isto é, em regiões localizadas no pavilhão auricular, nas pálpebras e no plano nasal (ROSOLEM; MOROZ; RODIGHERI, 2012), sendo essa afirmação confirmada pelo gato do relato de caso, pois o mesmo era de coloração branca possuindo algumas manchas amarelas distribuídas ao longo de seu corpo (portanto, praticamente quase todo despigmentado) com as lesões localizadas na região das narinas e do pavilhão auricular da orelha esquerda.

Além disso, gatos de qualquer raça e sexo podem ser afetados (MURPHY, 2013), pois não existe predisposição racial ou sexual para o desenvolvimento desse carcinoma nessa espécie, porém é notado com maior frequência naqueles animais com idades entre 9 a 14 anos (GRANDI; RONDELLI, 2016). Uma vez que o gato do relato de caso é do sexo masculino, sem raça definida e com 10 anos de idade, novamente o animal está em concordância com o relato dos autores consultados a respeito da predisposição do tumor em questão.

Em relação à porcentagem de ocorrência da região acometida pelo carcinoma em questão, em torno de 80 a 90% dos gatos que adquirem a doença possuem lesão na região do plano nasal, 50% adquirem lesões na região do pavilhão auricular e em torno de 20% as lesões estarão localizadas na região das pálpebras (GRANT, 1996; SCOTT et al., 1996), portanto o gato em questão se encontra dentro dessas taxas, pois o mesmo apresentou lesões localizadas na região do plano nasal e pavilhão auricular da orelha esquerda.

Como mencionada na revisão bibliográfica, o CEC, que é causado pela radiação solar, normalmente, é antecedido por uma condição, pré-cancerosa, denominada por Ceratose Actínica, considerada como uma dermatose pré-maligna (KRAELGEL, 2004; OTRUBOVA, 2006). Durante o exame físico do felino do relato de caso, foi notado que no pavilhão auricular da orelha direita, havia um quadro de dermatite actínica que, provavelmente, com o passar do tempo, se não tomadas às medidas adequadas de tratamento e prevenção, poderá evoluir para outro CEC nessa região.

Em relação à manifestação clínica do tumor em questão, o mesmo poderá ser proliferativo ou erosivo, sendo que as formas proliferativas tendem a serem

papilomatosas, possuindo aspecto de couve-flor e as formas erosivas iniciam-se como erosões superficiais e crostosas, que de maneira gradual, estendem-se até tornarem-se úlceras profundas, possuindo aspecto de crateras (GAYER, 2006). Como visualizado na figura 1 e na figura 2, o gato possuía um carcinoma de células escamosas em sua forma erosiva, pois as lesões tanto às localizadas em região de plano nasal quanto as do pavilhão auricular esquerdo, apresentavam aspecto erosivo e crostoso, sendo que quando acomete a região do plano nasal, Guérios et al., (2005) relatam que os animais podem apresentar sinais clínicos como corrimento ocular e nasal, respiração ruidosa, epistaxe, porém não houve queixa por parte do proprietário de nenhuma dessas manifestações, sendo visualizado apenas durante o exame físico um quadro de taquipnéia e esforço inspiratório.

Em relação à forma de diagnóstico, a confirmação do diagnóstica é dada através da realização de exames complementares, ou seja, através da realização de um exame histopatológico ou um exame citológico (WOLF, 1993; WOLF, 1996), sendo que o diagnóstico histopatológico é considerado como a principal ferramenta diagnóstica para confirmação do CEC (MELO et al., 2018). Como pode ter sido observado à confirmação do carcinoma do felino do relato de caso foi dada através da realização de exame histopatológico. Ainda em relação a realização de exames complementares para confirmação do carcinoma em questão, como relatado, foi realizado radiografias do tórax, que demonstrou ausência de metástases pulmonares, sendo assim, estando em concordância que o tumor em questão possui baixa capacidade metastática.

Na Medicina Veterinária, a EQT vem se destacando graças a fatores como facilidade de aplicação, baixa toxicidade, eficácia e um custo relativo quando comparado a outras técnicas, transformando-se para alguns tipos de tumores, como o CEC em felinos, a primeira linha de tratamento (SPUGNINI et al., 2012; SPUGNINI E BALDI, 2014). O princípio do tratamento com EQT é fundamentado na potencialização da ação de quimioterápicos através da utilização da eletroporação, (BRUNNER, 2016). Atualmente, o fármaco mais usado na EQT é a bleomicina, graças ao seu elevado grau de citotoxicidade e potencialização (MIKLAVCIC et al., 2014). Dessa forma, em concordância com essas afirmações, o gato do presente relato de caso, teve como opção de tratamento aquele que é considerado como primeira linha de escolha para o tumor apresentado pelo mesmo e, da mesma forma a pessoa responsável em aplicar a técnica no mesmo, optou por escolher a bleomicina, considerada, como já mencionado, o fármaco atualmente mais utilizado.

De acordo com SPUGNINI et al. (2012), o processo do tratamento com EQT em pequenos animais necessita da aplicação de uma anestesia intravenosa seguidamente da aplicação do agente antineoplásico por via intralesional ou sistêmico (ANJOS; BRUNNER; CALAZANS, 2016), esse processo foi observado no felino em questão, pois o mesmo foi induzido com Midazolam (0,4ml) e Propofol (4 ml) e mantido durante todo o procedimento com Isoflurano (10ml) e, após animal estar sedado, através da via Intravenosa, foi aplicado o agente antineoplásico, ou seja, a bleomicina. Em relação à intensidade aplicada durante o procedimento, houve uma variação entre 800 a 1.500 V/cm, portanto estando de acordo com o que é mencionado pela literatura, que descreve que para a realização de uma EQT segura e efetiva seria necessário valores entre 800 a 1.500V/cm (SESA; CEMAZAR; SNOJ, 2006).

Uma vez que os efeitos colaterais da EQT são considerados como mínimos e devido à sua segurança, a mesma é tida como segura para ser utilizada naqueles tumores superficiais (HELLER et al., 1998; MARTY et al., 2006; LARKINI et al., 2007; SERSA et al., 2008b), sendo que até o momento, não havia sido relatado a ocorrência de nenhum efeito colateral grave (MIKLAVCIC et al., 2014), porém alguns efeitos de forma mais tardia podem acontecer, como por exemplo, edema, necrose e eritema (ANJOS; BRUNNER; CALAZANS, 2016). Em concordância a essas afirmações, o tutor do gato do relato de caso, quando retornou um mês após a realização do procedimento, não relatou presença de sintomas que indicassem os efeitos colaterais mencionados e nem outro tipo de manifestação que pudessem ser sugestivas de efeitos colaterais ou de forma aguda ou tardia, portanto a técnica em questão realmente é segura para ser realizadas naqueles animais que possuem tumores superficiais, como foi o caso do felino em questão.

Em relação à porcentagem de remissão de forma completa do tumor, Tozon et al. (2014), analisaram onze felinos submetidos à EQT através da aplicação de bleomicina de forma intravenosa, tendo como resultado nove deles conseguindo alcançar remissão completa apenas com a utilização de uma única sessão e sem apresentarem efeitos adversos decorrentes a técnica aplicada. Outro estudo obteve como resultado 77% de remissão completa em nove felinos portadores do carcinoma em questão em região do plano nasal (SPUGNINI et al., 2009), portanto, como mencionado na descrição do relato de caso, o animal relatado apresentou remissão completa tanto da lesão no plano nasal, quanto do pavilhão auricular esquerdo apenas com a realização de uma sessão de eletroquimioterapia, não

sendo relatado, como já mencionado, nenhum efeito adverso pelo proprietário no momento da avaliação do retorno um mês após aplicação da técnica e, até a data de conclusão desse trabalho, ou seja, passados aproximadamente cinco meses da aplicação da EQT nas lesões, o animal ainda apresentava um quadro de remissão completa.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Uma vez que o CEC possui comportamento agressivo, excessivamente invasivo e localmente destrutivo, podendo, em alguns casos, causar deformidades da região acometida, faz-se necessário um correto diagnóstico, de preferência de maneira mais precoce o possível, assim como realizar o estadiamento clínico, para que a melhor modalidade de tratamento seja escolhida, levando em consideração fatores como a aceitação do tutor do felino acometido sobre possíveis futuras deformidades, sobre ocorrência de possíveis efeitos colaterais locais e/ou sistêmicos, custo empregado e as taxas de ocorrência em relação a possíveis recidivas ou remissão completa.

Nesse sentido, pensando nas vantagens apresentadas pela EQT como: praticidade e segurança da aplicação da técnica, custo relativamente menor do que algumas outras medidas de tratamento, como por exemplo, a radioterapia, possibilidade menor do felino sofrer com efeitos colaterais sistêmicos e/ou locais, necessidade, na maioria dos casos, de apenas uma única sessão para remissão completa da lesão causada pelo tumor e, menores taxas de recidivas, a mesma realmente pode ser considerada como a primeira linha de tratamento para aqueles felinos portadores do tumor em questão.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALSAKERE, B.; ANDRÉ, F.; BERNAT, C. et al. **Tumor ablation with irreversible electroporation**. PLoS One, v. 2, n. 11, p. e1135, 2007.

ANJOS, D. S. dos; BRUNNER, C. H. M.; CALAZANS, S. G. **Eletroquimioterapia: Uma nova modalidade para tratamento de neoplasias em cães e gatos**. 2016. Disponível em: <<http://publicacoes.unifran.br/index.php/investigacao/article/view/1190>>. Acesso em: 02 set. 2018.

ASSUMPÇÃO, A. L. K. **Introdução a clínica geriátrica do cão**. 2010. 106 f. Monografia (Especialização) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010. Disponível em: <<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/38719/000791614.pdf>>. Acesso em: 01 set. 2018.

BURK RL, KING GK. **The Veterinay Clinics of North America – Small Animal Practice – Radiation Oncology**. Philadelphia-USA: W.B. Saunders Company; 1997.

CARVALHO, R. L. da S.; PESSANHA, L. D. R. Relação entre famílias de estimação, afetividade e consumo: Estudo realizado em bairros do Rio de Janeiro. **Sociais e humanas**, Santa Maria, v. 26, n. 03, p.622-637, dez. 2013. Disponível em: <<https://periodicos.ufsm.br/sociaisehumanas/article/view/6562/pdf>>. Acesso em: 01 set. 2018

CEMAZAR, M.; TAMZALI, Y.; SERSA, G. et al. Electrochemotherapy in veterinary oncology. **J. Vet. Intern. Med.**, v. 22, n. 4, p. 826831, 2008.

CIOBANU, F.; RADU, M.; MOISESCU, M. et al. **Electroporation of malignant cells for enhanced**. Rom. J. Biophys., v. 17, n. 3, p. 211217, 2007.

CIRILLO, J. V. **Tratamento quimioterápico das neoplasias mamárias em cadelas e gatas.** Ver. Inst. Cienc. Saude. v. 26, n.3, p. 325-327, 2008.

CONCEIÇÃO, L. G.; CAMARGO, L. P.; COSTA, P. R. S.; KUWABARA, D. A.; FONTEERRADA, C. O. Squamous cell carcinoma (Bowen's disease) *in situ* in three cats. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v.59, n.3, p.816-820, maio/jun. 2007.

COUTO, C. G. Oncologia. In: NELSON, R. W; COUTO, C. G. **Fundamentos de medicina interna de pequenos animais.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. p. 649-650.

CROW, S. E. Biologia dos tumores. In: ETTINGER, S.J. **Tratado de medicina interna veterinária.**3. ed. São Paulo: Manole, p.539-570, 1992.

CRYSTAL, M. A. Carcinoma Escamocelular Cutâneo. In:_____ NORSWORTH, G. D.; CRYSTAL, M. A.; GRACE, S. F.; TILLEY, L. P. **O Paciente Felino: tópicos essenciais de diagnóstico e tratamento.** 2. ed. Barueri: Manole. cap.126, p. 526-532, 2004.

DONNER, G.S. The role of surgery in the treatment of common tumors of the nose and mouth. **Vet Med**, v.87, n.10, p.993-998, 1992.

ESCOFFRE, J. M.; ROLS, M. P. 2012. Electrochemotherapy: progress and prospects. **Current Pharmaceutical Design.**18:3406-3415.

ETTINGER, S. J. FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária – Doenças do Cão e do Gato**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.p 556.

FERNANDES, T. H. T. et al. **Carcinoma e hemangiossarcoma cutâneo em felino**: Relato de caso. 2015. Disponível em: <<http://www.eventosufrpe.com.br/jepex2009/cd/resumos/r0016-3.pdf>>. Acesso em: 22 ago. 2018.

FERREIRA, K. C. R. S.; OLIVEIRA, R. T.; GOMES, C.; FERNANDES, A. O.; CARDOSO, C. S.; GARCEZ, T. N. A.; FARAON, A.; OLIVEIRA, L. O. Uso do 5-Fluorouracil associado à cirurgia como terapêutica para o carcinoma de células escamosas em cães. **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto Alegre, v.37, n.1, p. 89-92. 2009.

FERREIRA, I. et al. Terapêutica no carcinoma de células escamosas cutâneo em gato. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 3, n. 36, p.1-7, jun. 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782006000300051>. Acesso em: 12 ago. 2018.

FERREIRA, I; RAHAL, S. C; FERREIRA, J; CORRÊA, T. P. Terapêutica no carcinoma de células escamosas cutâneo em gatos. **Ciência Rural**, v.36, n3, mai-jun, Santa Maria 2006.

FOSTER; SMITH **Radiation Therapy in Dogs, Cats and Other Small Animals**. Veterinary & Aquatic Services Department, 2015 Disponível em <<http://www.peteducation.com/article.cfm?c=2+2087&aid=2607>> Acesso em 19 ago. 2018.

GASKELL, C. J. The respiratory system. In: CHANDLER, E. A.; GASKELL, C. J.; GASKELL, R. M. **Feline medicine and therapeutics**. 2. ed. Oxford: B.W.S. Publications, p.253-254, 1985.;

GAYER, M. M.. **Carcinoma de células escamosas em felino**: Relato de caso. 22 f. Monografia (Especialização) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2006. Disponível em: <<https://repositorio.ufsm.br/handle/1/1913>>. Acesso em: 11 ago. 2018.

GIARDINO, R.; FINI, M.; BONAZZI, V. *et al.* Electrochemotherapy a novel approach to the treatment of metastatic nodules on the skin and subcutaneous tissues. **Biomed. Pharmacother.**, v. 60, n. 8, p. 458-462, 2006.

GOLDSCHIMIDT, M. H; HENDRICK, M. J. Tumors of the skin and soft tissues. In: MEUTEN, D.J. **Tumors in Domestic Animals**. 4.ed. Iowa: Iowa State Press, 2002. cap. 2, p. 45-117.

GOMES, C; WITZ, MI. **Tratamento com carboplatina intra-tumoral em carcinoma de células escamosas no plano nasal de gatos** – MEDVEP – Revista Científica de Medicina Veterinária – Pequenos Animais e Animais de Estimação, Curitiba, v. 4, n. 12, p. 132-136, 2006.

GRANDI, F.; RONDELLI, M. C. H. Neoplasias Cutâneas. In: DALECK, C. R.; NARDI, A. B. de. **Oncologia em cães e gatos**. Rio de Janeiro: Roca, 2016. Cap. 26. p. 501-540.

GRANT, D. I. **Skin Diseases in the Dog and Cat**. Blackwell, 1996, p. 1-111; 123-124.

GREINER, T. P.; LISKA, W. D.; WITHROW, S. J. Cryosurgery. **Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**. v. 5, n. 3, p. 565-581, 1975.

GROSS, T. L. et al. Epidermal Tumors. In: **Skin diseases of the dog and cat: clinical and histopathologic diagnoses**. 2. ed. Oxford: Blackwele Publishin, cap. 22, p. 562-597, 2007.

GROSS, T. L. et al. **Skin diseases of the dog and cat: clinical and histopathologic diagnosis**. Oxford: Blackwell Publishing Company. 2005.

GUEDES, A. G. P. et al. Dermatite solar felina associada a carcinoma epidermóide - Revisão Bibliográfica. **Ciência Rural**, v.28 n.4, Santa Maria, 1998.

GUÉRIOS, S. D. PÊS, M. dos S.; GUIMARÃES, F. V.; ROBES, R. R.; RODIGHERE, S. M.; MACEDO, T. R. Carcinoma de células escamosas do plano nasal em felinos: porque optar pelo tratamento cirúrgico?. **Medvep** - Revista Científica de Medicina Veterinária – Pequenos Animais e Animais de Estimação, Curitiba, 2005. v. 1, n. 3, p. 203 – 209.

HELLER, R.; JAROSZESKI, M. J.; REINTGEN, D. S. et al. 1998. **Treatment of cutaneous and subcutaneous tumors with electrochemotherapy using intralesional bleomycin**. *Cancer*. 83: 148-157.

HUPPES, R. R. et al. Nosectomia em felinos portadores de carcinoma espinocelular: Relato de caso. **Semina: CIÊNCIAS AGRÁRIAS**, Londrina, v. 35, n. 2, p.919-926, abr. 2014. Disponível em:

<http://www.academia.edu/18465118/Nosectomia_em_felinos_portadores_de_carcinoma_espinocelular_-_Relato_de_sete_casos>. Acesso em: 15 ago. 2018.

JARM, T.; CEMAZAR, M.; MIKLAVCIC, D. et al. 2010. Antivascular effects of electrochemotherapy: implications in treatment of bleeding metastases. **Expert Review Anticancer Therapy**. 10: 729-746.

JONES, T. C.; HUNT, R. D; KING, N. M. A pele e seus anexos. In: **Patologia Veterinária**. 6.ed. Barueri: Manole, 2000. cap 17, p. 831-886.

KNOTTENBELT, D. C.; KANE, J. C. P.; SNALUNE, K. L. **Clinical Equine Oncology**. Elsevier, 2015. 715p.

KRAEGEL, S. A.; MADEWELL, B. R. Tumores da Pele. In: ETTINGER, S. J.; FELDMANN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara/Koogan, 2004. cap. 99, p.555-557.

LARKIN, J. O.; COLLINS, C. G.; AARONS, S. et al. 2007. Electrochemotherapy: aspects of preclinical development and early clinical experience. **Annals Surgery**. 245: 469-479.

LARUE, S. M. ; GILLETTE, E. L. **Radiation therapy**. In: WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. **Small Animal Clinical Oncology**. W.B. Saunders Co. Philadelphia, PA. 2007.

LEVY, J. K; FORD, R. B. Diseases of the upper respiratory tract. In: SHERDING, R. G. **The cat – Diseases and clinical management**. 2. ed. New York: Churchill Livingstone, v.1, p.960-965, 1994.

LUCAS, R.; LARSSON, C. E. Crioterapia na clínica veterinária: avaliação da praticabilidade, e efetividade em carcinoma espinocelular de felinos. **Brazilian Journal of veterinary research and animal science**, São Paulo, v.43, p. 33-42. 2006.

MACEWEN, E.G. **Overview: epidemiology, etiology, and prevention.** In: WITHROW, S. J., Mac EWEN, E. G. *Clinical veterinary oncology*. Philadelphia: Lippincott, c. 2, p. 3-15, 1989.

MALI, B.; JARM, T.; SNOJ, M. et al. Antitumor effectiveness of electrochemotherapy: a systematic review and metaanalysis. **Eur. J. Surg. Oncol.**, v. 39, n. 1, p. 416, 2013.

MARTY, M.; SERSA, G.; GARBAY, J. et al. 2006. Electrochemotherapy – an easy, highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases: results of ESOPE (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) study. **European Journal of Cancer**. 4: 3-13.

MELO, A. M. C. de et al. **Carcinoma de células escamosas em felino doméstico: Relato de caso.** 2018. Disponível em: <http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/kzOLf1AVsetpfES_2018-7-6-11-12-40.pdf>. Acesso em: 12 ago. 2018.

MIKLAVCI, D.; MALI, B.; KOS, B. et al. 2014. Electrochemotherapy: from the drawing board into medical practice. **Biomedical Engineering Online**.13: 29.

MIR, L. M.; GEHL, J.; SERSA, G. et al. Standard operating procedures of the electrochemotherapy: Instructions for the use of bleomycin or cisplatin administered either systemically or locally and electric pulses delivered by the Cliniporator™ by means of invasive or noninvasive electrodes. **Eur. J. Cancer. Suppl.**, v. 4, n. 11, p. 1425, 2006.

MIR, L. M.; ORLOWSKI, S.; BELEHRADEK, J. JR et al. 1991. Electrochemotherapy potentiation of antitumor effect of bleomycin by local electric pulses. **European Journal of Cancer**. 27:68-72.

MOORE, A. S.; OGILVIE, G. K. (Ed.). Skin tumors. In: **Feline oncology**. Pennsylvania: Veterinary Learning Systems, 2001. p. 398-428.

MOORE, A. S.; OGILVIE, G. K. **Skin tumors**. In OGILVIE, G. K.; MOORE, A. S. **Feline oncology**. USA: Veterinary Learning Systems, c.50, p.398-428, 2001.

MORETTO, A. J. G.; CORRÊA, F. G. **Radioterapia para carcinoma em animais domésticos**. 2013. Disponível em: <http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/mcMIQhIjR6ueiY8_2013-6-21-15-37-39.pdf>. Acesso em: 20 ago. 2018.

MORRIS, J. & DOBSON, J. **Oncologia de pequenos Animais**. Ed Roca, p. 55-56, 2007.

MURPHY, G. F.; MARTIN, C.; MIHM, JR. A Pele. In: COTRAN, R.S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. **Patologia Estrutural e Funcional**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara/Kogan, 2000. cap. 27,p.1048-1086.

MURPHY, S. Cutaneous squamous cell carcinoma in the: Current understanding and treatment approaches. **Journal Of Feline Medicine And Surgery**. New York, p. 401-407. abr. 2013. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1098612X13483238>>. Acesso em: 11 ago. 2018.

NASCIMENTO, M. V. et al. **Carcinoma de células escamosas em gatos: Relato de caso**. 2006. Disponível em: <http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/PEvqrP3jd5M2D5R_2013-5-20-10-24-2.pdf>. Acesso em: 10 ago. 2018.

NOLETO, C. S.; **Carcinoma de células escamosas de origem cutânea e de plano nasal em pequenos animais**. 53f. Monografia (Pós-graduação lato sensu especialista em clínica médica de pequenos animais)-Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Camilo Castelo Branco, Brasília, 2009.

NORSWORTHY, G. D. **O paciente felino – Tópicos essenciais de diagnóstico em tratamento**. 2^a ed. Editora Manole. p.533-36, 2004.

OGILVIE, G. K; MOORE, A. S. Tumors of the respiratory system. In: OGILVIE, G. K; MOORE, A. S. **Managing the veterinary cancer patient**. 1. ed. New Jersey: Veterinary learning systems Co, p.316-321,1995.

OKINO, M.; TOMIE, H.; KANESADA H. et al. 1992. Optimal electric conditions in electrical impulse chemotherapy. **Japanese Journal of Cancer Research**. 83:1095-1101.

ORLOWSKI, S.; BELEHRADEK, J.; PAOLETTI, C. et al. 1988. Transient electropermeabilization of cells in culture – increase of the cytotoxicity of anticancer drugs. **Biochemical Pharmacology**. 37: 4727-4733

OTRUBOVA, B. **Treatment Options for Sunlight-induced Squamous Cell Carcinoma in a Cat. Senior Seminar Paper**, Cornell University College of Veterinary Medicine, 2006. Disponível em: <<http://ecommons.cornell.edu/bitstream/1813/11573/1/2006%20Otubova.pdf>> Acesso em: 19 ago. 2018

PAULA, Rafaela Borges de. **Esporotricose canina e felina: Revisão de literatura**. 2008. 48 f. Monografia (Especialização) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Camilo Branco, Rio de Janeiro, 2008. Disponível em: <https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/344189/mod_folder/content/0/Esporotricose%20Canina%20-%20Rafael%20Borges%20de%20Paula.pdf?forcedownload=1.>. Acesso em: 19 out. 2018.

PETERSON, M. E.; GRAVES, T. K. Transtornos de los sistemas metabólicos y endocrino. In: WILLS, J.; WOLF, A. **Manual de Medicina Felina**. Zaragoza – Espanha: Acribia, 1989, p. 269 – 271.

QUEIROZ, G. F. de. **Estudo clínico da eficácia da criocirurgia no tratamento de neoplasias de pele e/ou partes moles de cães e gatos**. 2004. 96 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004. Disponível em: <www.teses.usp.br/teses/disponiveis/10/10137/tde.../Genilson_Fernandes_Queiroz.pdf>. Acesso em: 01 set. 2018.

RAMOS, Daniele Lais. **Trabalho de conclusão de curso, relatório de estágio e relato de caso sobre criptococose em gato**. 2015. 54 f. TCC (Graduação) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, 2015. Disponível em: <<http://tcconline.utp.br/media/tcc/2016/09/CRIPTOCOCOSE-EM-GATOS.pdf>>. Acesso em: 19 out. 2018.

RASKIN, R. E. et al. Pele e tecido subcutâneo: In: **Atlas de citologia de cães e gatos**. São Paulo: Roca, cap. 3, p.29-78. 2003.

ROCHA, C. E. B. S.; CASTRO, J. L. C. Criocirurgia. In: DALECK, C. Roberto.; NARDI, A. B. de. **Oncologia em cães e gatos**. Rio de Janeiro: Roca, 2016. Cap. 14. p. 292-307.

ROGERS, K. S. Feline cutaneous squamous cell carcinoma. **Feline Practice**: Santa Barbara, v. 22, n. 5, p. 7-9, 1994.

ROLS, M.; TEISSIE, J. **Electropermeabilization of mammalian cells**. Quantitative analysis of the phenomenon. *Biophys. J.*, v. 58, n. 5, p. 1089-1098, 1990.

ROSOLEM, M. C.; MOROZ, L. R.; RODIGHIERI, S. M. Carcinoma de células escamosas em cães e gatos: Revisão de literatura. **PUBVET**, Londrina, v. 6, n. 6, 2012. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/236211255_Carcinoma_de_celulas_escamosas_em_caes_e_gatos_-_Revisao_de_literatura>. Acesso em: 10 ago. 2018.

RUSLANDER, D. et al. Cutaneous squamous cell carcinoma in cats. **Compend Contin Educ Pract Vet**, v.19, n.10, p.1119-1129, 1997.

SCOPEL, D. et al., Estudo Retrospectivo da Casuística de Carcinoma de Células Escamosas em Felinos, Bovinos, Caninos, Equinos e Ovinos entre os Anos de 2002 e 2006 no Laboratório Regional de Diagnósticos (LRD) /UFPEL. In: CIC (**Congresso de Iniciação Científica de Pesquisa e Responsabilidade Ambiental**) 16, Pelotas. Anais do XVI CIC. Pelotas: UFPEL, p.4, 2007.

SCOTT, D. W.; MILLER, W. H .; GRIFFIN, C. E. **Dermatologia de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Interlivros, 1996. p. 828-829, 935-937.

SCOTT, D. W.; MILLER, W .H.; GRIFFIN, C. E. Tumores neoplásicos e não-neoplásicos. In: SCOTT, D. W.; MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E. **Miller e Kirk: dermatologia de pequenos animais**. 5. ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, p.935-937, 1995.

SCOTT, D. W.; MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E. **Muller & Kirk's small animal dermatology**. 6. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001.

SERSA , G.; CEMAZAR, M.; MIKLAVCIC, D. 1995. Antitumor effectiveness of electrochemotherapy with cis-diamminedichloroplatinum (II) in mice. **Cancer Research**. 55: 3450-3455.

SERSA, G.; CEMAZAR, M.; SNOJ, M. Electrochemotherapy of tumours. **Curr Oncol.**, v. 16, n. 2, p. 3435, 2006.

SERSA, G.; JARM, T.; KOTNIK, T. et al. 2008. Vascular disrupting action of electroporation and electrochemotherapy with bleomycin in murine sarcoma. **British Journal Cancer**. 98: 388-398

SERSA, G.; MIKLAVCIC, D.; CEMAZAR, M. et al. 2008b. Electrochemotherapy in treatment of tumours. **European Journal Surgery Oncology EJSO**. 34: 232-240.

SHAW, D.; IHLE, S. **Medicina interna de pequenos animais**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1999. 696p.

SOUZA, T. M. **Estudo retrospectivo de 761 tumores cutâneos em cães.** 2005. 296f. Dissertação (Mestrado em Concentração em Patologia Veterinária) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2005.

SPUGNINI, E. P., BALDI, A. Electrochemotherapy in veterinary oncology: From rescue to first line therapy. **Methods Mol Biol**, p. 1121-247-256, 2014.

SPUGNINI, E. P.; DOTSINSKY, I.; MUDROV, N. et al. 2008 Successful rescue of an apocrine gland carcinoma metastatic to the cervical lymph nodes by mitoxantrone coupled with trains of permeabilizing electrical pulses (electrochemotherapy). **In Vivo**. 22:51–53.

SPUGNINI, E. P.; FANCIULLI, M.; CITRO, G. et al. 2012. Preclinical models in electrochemotherapy: the role of veterinary patients. **Future Oncology**. 8(7): 829-837.

SPUGNINI, E. P.; PIZZUTO, M.; FILIPPONI, M. et al. 2015. Electroporation Enhances Bleomycin Efficacy in Cats with Periocular Carcinoma and Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 29(5): 1368-1375.

SPUGNINI, E. P.; RENAUD, S. M.; BUGLIONI, S. et al. Electrochemotherapy with cisplatina enhances local control after surgical ablation of fibrosarcoma in cats: an approach to improve the therapeutic index of highly toxic chemotherapy drugs. **J. Transl. Med.**, v. 9, n. 1, p. 152, 2011.

SPUGNINI, E. P.; VINCENZI, B.; BALDI, F. et al. 2006. Adjuvant electrochemotherapy for the treatment of incompletely resected canine mast cell tumors. **Anticancer Research**. 26: 4585–4589

SPUGNINI E. P.; VINCENZI, B.; CITRO, G. et al. 2009. Electrochemotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma in cats: a preliminary report. **Veterinary Journal**. 179:117– 120.

STANNARD, A. A.; PULLEY, L.T. Tumors of the skin and soft tissues. In: MOULTON, J. E. **Tumors in domestic animals**. 2. ed. Los Angeles: University of California Press, p.211-212,1978.

SUSANECK, S. J. Feline skin tumors. In: **Feline medicine and surgery in practice**. New Jersey: Veterinary Learning Systems Co, p.240-243,1992.

SUSANECK, S. J. Neoplastic diseases. In: NORSWORTHY, G. D. **Feline practice**. Philadelphia: J.B. LippincottCompany, p.433-435,1993.

TEISSIÉ, J.; ESCOFFRE, J. M.; PAGANIN, A. et al. **Drug delivery by electropulsation**: recent developments in oncology. *Int. J. Pharm.* Elsevier B.V., v. 423, n. 1, p. 36, 2012.

TEISSIE, J.; TSONG, T. Y. Electric field induced transient pores in phospholipid bilayer vesicles. **Biochemistry**, v.17, n. 20, p. 1548–54, 1981.

THÉON, A. P. Radiation therapy in the horse. **The Veterinary Clinics of North America Equine Practice**, v. 14, n. 3, p. 673-688, 1998.

TILLEY, L. P.; SMITH Jr, F. W. K. **Consulta Veterinária em 5 minutos: Espécies Canina e Felina**. 2ª ed. Editora Manole. p.1215, 2003.

TOZON, N.; PAVLIN, D.; SERSA, G. et al. 2014. Electrochemotherapy with intravenous bleomycin injection: an observational study in superficial squamous cell carcinoma in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. 16(4): 291-299.

VETTORATO, M. C. et al. Principais avanços e aplicações da radioterapia na medicina veterinária. **Tekhne e Logos**, Botucatu, v. 8, n. 1, p.103-118, abr. 2017. Disponível em: <<http://www.fatecbt.edu.br/seer/index.php/tl/article/view/455>>. Acesso em: 19 ago. 2018.

WHITE, R. A. S. The respiratory system. In: WHITE, R. A. S. **Manual of small animal oncology**. British Small Animal Veterinary Association, p.281-287, 1991.

WILKINSON, G. T.; HARVEY, R. G. **Atlas em color de dermatología de pequeños animales**. 2ed. Madri: Mosby-Doyma Libros, 1996.

WITHROW, S. J. Tumors of the respiratory system. In: WITHROW, S. J; MACEWEN, E. G. **Small animal clinical oncology**. 3. ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, p.354-357, 2001.

WOLF, A. M. Disorders of the respiratory system. In: WILLS, J; WOLF, A. **Handbook of feline medicine**. 1.ed. New York: Pergamon Press, p.118 ,1993.

WOLF, A.M. Moléstias da cavidade nasal e seios paranasais. In: BOJRAD, M. J. **Mecanismos da moléstia na cirurgia dos pequenos animais**. 2. ed. São Paulo: Manole, p.420-431,1996.