

**UNIVERSIDADE BRASIL
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA
CAMPUS ITAQUERA**

SARA ROBERTA DA SILVA GONÇALVES

**MÉTODOS DE TRATAMENTO ONCOLÓGICOS EM CÃES:
REVISÃO DE LITERATURA**

São Paulo – SP

2021

CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

SARA ROBERTA DA SILVA GONÇALVES

**MÉTODOS DE TRATAMENTO ONCOLÓGICOS EM CÃES:
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à Universidade Brasil, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária.

Prof. Dr. Tarso Felipe Teixeira

Orientador

São Paulo – SP

2021

**Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Bibliotecas da Universidade Brasil,
com os dados fornecidos pelo (a) autor (a).**

G629m GONÇALVES, Sara Roberta da Silva.

Métodos de tratamento oncológicos em cães: revisão de literatura / Sara Roberta da Silva Gonçalves. -- São Paulo: Universidade Brasil, 2021.

38 f. il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso de Especialização em Ortodontia da Universidade Brasil.

Orientação: Prof. Dr. Tarso Felipe Teixeira.

1. Oncologia. 2. Tratamentos oncológicos. 3. Cães. 4. Qualidade de vida. I. Teixeira, Tarso Felipe II. Título.

CDD 636.089

AGRADECIMENTOS

Meus agradecimentos e gratidão devo a Deus que esteve ao meu lado e me deu força e ânimo para não desistir e continuar lutando por este meu sonho e objetivo de vida. A esta instituição tão monumental, eu agradeço o ambiente apropriado à evolução e crescimento profissional, bem como a todas as pessoas que a tornam assim tão estimado para quem a conhece. Ao longo de todo meu percurso eu tive a exclusividade de trabalhar de perto com os melhores professores, educadores, orientadores, sem eles não seria possível estar aqui hoje de coração carregado de orgulho.

“O Senhor, pois, é aquele que vai diante de ti:
ele será contigo, não te deixará, nem te
desampará; não temas, nem te espantes. ”

Deuteronômio 31:08

RESUMO

A relação entre seres-humanos e animais vêm se estreitando com o passar dos anos, fato esse que faz com que os cuidados em relação a nutrição, esquemas vacinais, dentre outros promovam uma longevidade entre os cães domésticos. A idade avançada, faz com estejam mais expostos a agentes cancerígenos, o que aumenta significativamente o número de pacientes com doenças oncológicas e desta forma, a busca por tratamentos que promovam a cura, sobrevida e qualidade para eles. Esse estudo teve como objetivo revisar as principais opções de tratamentos oncológicos em cães. Os dados obtidos foram levantados a partir de buscas de publicações de relevância para a ciência, por meio da base de dados do Google Acadêmico, Pubmed, Scielo e livros especializados no assunto. Os resultados obtidos apontaram para novas perspectivas que podem ser concomitantemente administradas aos meios tradicionais já utilizados, a fim de se trazer qualidade de vida e melhores respostas ao tratamento contra o câncer em cães. Sugerem-se mais pesquisas sobre o tema, tendo em vista sua relevância para a sociedade e comunidade da medicina veterinária.

Palavras-chave: Oncologia. Tratamentos oncológicos. Cães. Qualidade de vida.

ABSTRACT

The relationship between human beings and animals has been getting closer over the years, a fact that makes the care in relation to nutrition, vaccination schemes, among others, to promote longevity among domestic dogs. Advanced age makes them more exposed to carcinogens, which significantly increases the number of patients with oncological diseases and, therefore, the search for treatments that promote cure, survival and quality for them. This study aimed to review the main cancer treatment options in dogs. The data obtained were collected from searches of publications of relevance to science, through the database of Academic Google, Pubmed, Scielo and specialized books on the subject. The results obtained point to new perspectives that can be concomitantly administered to traditional means already used, in order to bring quality of life and better responses to cancer treatment in dogs. Further research on the subject is suggested, given its relevance to society and the veterinary medicine community.

Keywords: Oncology. Oncological Treatments. Dogs. Quality of life.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Mastocitoma em focinho de um cão da raça Boxer.....	15
Figura 2 - A), B), Imagens fotográficas lateral direita.....	15
Figura 3 - Cão, TVT intraocular.....	16
Figura 4 - Imagens dos cristais de P-MAPA	26
Figura 5 - Toceranib (Palladia ®)	27
Figura 6 - Masitinib (Masivet ®)	28
Figura 7 - Imatinib (Glivec ®)	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Sistema TNM de estadiamento para neoplasias	19
Tabela 2 - Estadiamento de acordo com o sistema TNM	20

Sumário

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 OBJETIVO.....	12
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	13
3.1 ETIOLOGIA DAS NEOPLASIAS	13
3.2 EPIDEMIOLOGIA DAS NEOPLASIAS	15
3.3 AVALIAÇÃO E DIAGNÓSTICO DAS ONCOLOGIAS	17
3.4 TRATAMENTOS ONCOLÓGICOS.....	21
3.4.1 Quimioterapia	21
3.4.2 Radioterapia.....	23
3.4.3 Cirurgia.....	23
3.4.4 Quimioterapia metronômica.....	24
3.4.5 Criocirurgia.....	24
3.4.6 Imunoterapia	25
3.4.7 Quimioterapia com utilização de fármaco Paládio	26
3.4.8 Eletroquimioterapia.....	26
3.4.9 P-MAPA	27
3.4.10 Terapias Alvo	28
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	30
REFERÊNCIAS	31

1 INTRODUÇÃO

A relação entre os seres-humanos e animais domésticos vem se estreitando significativamente com o passar dos anos. A afetividade entre o tutor e seu animal de estimação traz diversos benefícios a ambos e pela sua personalidade, que permite uma interação próxima, o cão sem dúvida é um dos principais eleitos para se tornar membro da família.

As doenças neoplásicas vêm acometendo cães com cada vez mais frequência e tal fato se deve principalmente à realidade nos cuidados com esses animais atualmente, visto que a preocupação com aspectos sobre a nutrição, esquemas vacinais, doenças infecto-contagiosas por exemplo têm sido crescentes, o que denota o aumento considerável da longevidade e por consequência a exposição do animal à agentes cancerígenos (NASCIMENTO, 2020). Baseado nessa premissa, pacientes principalmente com idade mais avançada, possuem grande probabilidade no desenvolvimento de câncer, cuja etiologia é diversificada. Além do que o interesse dos tutores em que os animais tenham mais sobrevida, faz com se busquem alternativas para o tratamento dos cães acometidos por neoplasias (NASCIMENTO, 2020).

Existem diversas possibilidades de tratamentos oncológicos para os cães que visam a cura e a qualidade de vida deles e entre os modelos mais comumente empregados encontram-se a cirurgia, quimioterapia, eletroquimioterapia, criocirurgia, imunoterapia e radioterapia, dos quais podem gerar alguns efeitos colaterais e algumas vezes não resolvem de forma efetiva o problema, principalmente devido ao fato de não atingirem todas as células de origem maligna (MILHOLLI, et. al. 2018).

Nesse sentido, tem sido necessário aprofundar cada vez mais nas pesquisas que visem abordar a temática terapêutica em cães oncológicos, visto que o aumento no número de animais atrelado à sua longevidade abre espaço para um extenso campo de atuação além de favorecer a qualidade de vida aos mesmos. Ainda que a busca por tratamentos inovadores é fundamental para que sejam oferecidos aos animais um prognóstico mais favorável e diminuir os efeitos colaterais causados pelos tratamentos convencionais.

A partir do exposto, a indagação que se faz pertinente e que se configura como problema da pesquisa é: Quais são as novas possibilidades de tratamentos para cães afetados por doenças oncológicas? Como estes novos tratamentos podem contribuir para a longevidade e qualidade de vida desses animais? A hipótese levantada é de que os novos tratamentos para o câncer em cães têm se mostrado muito promissores e configuram como um campo de pesquisa em potencial visto que favorecem a qualidade de vida dos animais, a qual é de grande interesse pela população que busca cada vez mais a companhia de um animal doméstico.

2 OBJETIVO

A partir dos pressupostos expostos, o objetivo geral deste estudo é revisar as novas opções para o tratamento oncológicos de cães.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Apresentar fundamentações sobre o câncer em cães;
- Apresentar considerações sobre os tratamentos oncológicos convencionais em cães;
- Discutir as contribuições dos tratamentos inovadores para a qualidade de vida dos animais.

Este estudo se justifica devido à crescente procura por parte da população por tratamentos eficazes para o câncer em cães, os quais estão cada vez mais interessados na qualidade de vida de seus animais bem como em sua longevidade. Ainda existem poucos estudos no país sobre tratamentos inovadores que não causam efeitos colaterais expressivos como os observados com o uso de técnicas tradicionais de tratamento oncológico e nesse sentido, essa pesquisa é de grande relevância.

As fontes de pesquisa para este estudo foram obtidas através de publicações que apresentam relevância para o tema levantadas a partir de meios físicos e

digitais, dos quais correspondem à base de dados Google Acadêmico, Pubmed, Scielo e livros especializados no assunto, priorizando publicações recentes, majoritariamente dos últimos 10 anos. O trabalho foi dividido de forma a fornecer inicialmente um panorama sobre o câncer em cães. Posteriormente, foram fornecidas conceituações relacionadas à tratamentos oncológicos tradicionais e apresentadas opções de tratamentos inovadoras para cães oncológicos.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 ETIOLOGIA DAS NEOPLASIAS

Estudos realizados ao redor do mundo apontam o câncer como uma entre as duas principais causas de mortes e necessidade de eutanásia em cães, configurando-se como uma doença de alta prevalência. Quando se trata da faixa geriátrica, corresponde a animais com mais de 10 anos e este número é ainda maior, representando cerca de 45% (FLORES, 2016). Segundo Flores (2016), o aumento da ocorrência de doenças oncológicas já vem ocorrendo a algumas décadas e está relacionado principalmente a fatores como ao aumento populacional da espécie, o que conseqüentemente resulta em um número maior de cães idosos e aumento direto da incidência do câncer, além da maior preocupação da população com seus animais, que buscam cada vez mais por alternativas de tratamento (FLORES, 2016).

De Nardi et. al. (2007) em seu estudo ressaltaram que o aumento da incidência das neoplasias possui diversas explicações, dentre elas “a de maior representatividade é o aumento na longevidade dos animais”. Outros fatores que aumentam a perspectiva de vida dos cães são nutrição, pois a preocupação com dietas balanceadas está cada vez mais frequente, sistema vacinal, que contribui para a prevenção de doenças infectocontagiosas e do avanço nos métodos de diagnóstico e tratamentos.

Os processos oncológicos possuem diversas denominações, como por exemplo, tumor, neoplasia ou câncer, porém, de maneira geral, referem-se a um aumento expressivo e descontrolado do número de células. Então, é a partir da

verificação destes processos que se atribuem diferenciações de nomenclaturas (DUARTE, 2016). Duarte (2016), discorre que quando se trata de uma neoplasia benigna, a principal característica é um aumento do número de células em determinado local. No caso de afecções de característica maligna, é necessário que a progressão do número de células esteja associada a característica de propagação para outros tecidos em diferentes localidades do corpo. As Neoplasias podem ser resultados de anomalias celulares ou podem também estar associadas a fatores ambientais (DUARTE, 2016).

Santos (2018) afirma que a proliferação das células ocasiona o surgimento de uma massa neoplásica maligna capaz de invadir tecidos vizinhos e distantes, caracterizando uma rápida evolução como principal fator de malignidade tumoral, sendo que, o crescimento lento e local geralmente indica neoplasia de característica benigna. Nascimento (2020) refere-se a neoplasia como o crescimento tecidual no qual as células se proliferam de forma desordenada, decorrentes de alteração genética. Segundo o autor, as características das neoplasias são rompimentos dos mecanismos de homeostasia, o que ocasiona problemas relacionados à proliferação, diferenciação e de apoptose das células.

O desenvolvimento de células malignas é caracterizado por um mecanismo de carcinogênese elencado pela iniciação, promoção e progressão. A primeira fase, representada pela iniciação, consiste em mutações genóticas na célula, que adquire capacidade de proliferação e compromete os mecanismos responsáveis por regular o crescimento e promover a diferenciação celular. Na segunda fase ocorre a multiplicação da célula e formação de clones autônomos. Na terceira fase, denominada progressão, há o surgimento de células clone com capacidade de invasão dos tecidos e formação de metástase (NASCIMENTO, 2020).

Milholli et. al (2018) apontam para o fato de que a diferença entre as células normais e tumorais não está no ciclo mais curto de reprodução, e sim na proliferação celular, pois nas células doentes em que se mantêm um ciclo contínuo de estado proliferativo, fazendo com que haja um atraso na morte celular (MILHOLLI, et. al. 2018). O desenvolvimento do câncer pelos cães possui etiologia diversificada podendo ser resultados de fatores genéticos, ambientais e hereditários. Estudos

observam que determinadas raças de animais possuem uma propensão maior ao desenvolvimento de certos tipos de tumores, porém, os maiores responsáveis são os fatores ambientais que correspondem a cerca de 80% dos casos (NASCIMENTO, 2020). Dentre os fatores ambientais que aumentam o risco de cães desenvolverem algum tipo de câncer podem ser citadas causas infecciosas como o retrovírus por exemplo, contato com substâncias químicas além de poluição ambiental decorrente de tabagismo ou queima de carvão como responsáveis pelo desenvolvimento de câncer pulmonar (NASCIMENTO, 2020).

3.2 EPIDEMIOLOGIA DAS NEOPLASIAS

De Nardi et. al. (2002), em seus estudos demonstram resultados sobre prevalências de determinados cânceres em cães. Dentre as neoplasias cutâneas podem se citar como mais recorrentes os mastocitomas (Figura 1), que possuem prevalência ainda maior em cães braquicefálicos, adenoma perianal, lipoma, adenoma de glândula sebácea, entre outros. Também é observada uma grande incidência de neoplasias mamárias (Figura 2) em fêmeas, além de tumores venéreos de origem transmissível (Figura 3) (DE NARDI, et. al. 2002).

Figura 1 – Mastocitoma em focinho de um cão da raça Boxer (esquerda) e em região prepucial/inguinal, com envolvimento de membro pélvico em um cão sem raça definida (direita).



FONTE: Melo, I.H.S. Magalhães, G.M.; Alves, C.E.F. Calazans, S.G.; Mastocitoma cutâneo em cães: uma breve revisão / Cutaneous mast cell tumor in dogs: a brief review / Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP

Figura 2 - A), B), Imagens fotográficas lateral direita do paciente apresentando nódulo mamário, em mama torácica cranial e caudal direita



FONTE: Braz. J. Anim. Environ. Res., Curitiba, v. 3, n. 3, p. 859-869, jul./set. 2020

Figura 3 - Cão, TVT intra-ocular. Observa-se massa avermelhada e friável na órbita ocular direita.



FONTE: Amaral AVC. et al. Tumor venéreo transmissível intra-ocular em cão – Relato de caso. Vet. e Zootec. 2012 março.

Em relação ao sexo, há maior predisposição em fêmeas, sendo os valores de 75% para 71% respectivamente. Ainda de acordo com os autores, as neoplasias cutâneas representam a maior parcela de acometimentos com aproximadamente 30% dos casos (DE NARDI, et. al. 2002).

A compreensão sobre o câncer em animais domésticos é fundamental para que sejam estabelecidos os cuidados adequados e para que possam possibilitar o melhor prognóstico. É importante também fornece orientações corretas aos tutores,

visto que o diagnóstico pode ser algo difícil de lidar levando em consideração o caráter afetivo que geralmente está envolvido nesta relação (PRATA, 2016).

3.3 AVALIAÇÃO E DIAGNÓSTICO DAS ONCOLOGIAS

A avaliação da neoplasia tem um papel fundamental para a determinação do diagnóstico bem como para se levantar possíveis tratamentos e prognóstico, tendo em vista que a etiologia e a manifestação do câncer interferem diretamente no tratamento e o que se busca na clínica veterinária é fornecer a melhor qualidade de vida ao animal independente do diagnóstico (DE NARDI, et. al. 2002).

A primeira etapa é a realização da anamnese, procedimento que permite ao médico veterinário colher dados do animal e levantar informações relevantes quanto ao estilo de vida, nutrição, esquema vacinal, uso de anticoncepcionais em fêmeas, exposição a agentes cancerígenos, considerações que podem fornecer informações relevantes para delimitar a etiologia do tumor (DE NARDI, et. al. 2002), além de se observar os sinais clínicos do paciente. Segundo Nascimento (2020), os sinais clínicos que caracterizam as neoplasias estão diretamente relacionados às alterações fisiológicas que estas provocam, podem ser citados aumento de volume em determinadas regiões do corpo, feridas, hiporexia, vômitos associados ou não a diarreias, dificuldade para se alimentar e conseqüente perda de peso ou desnutrição, hemorragias, entre outros (NASCIMENTO, 2020), além das síndromes para-neoplásicas, no caso de malignos.

Após o levantamento de aspectos referentes à história clínica do paciente, fazem-se necessárias a realização de exames de imagem e laboratoriais, que contribuirão para o delineamento do diagnóstico. Os principais exames de imagem utilizados para localização e determinação do tumor são a ressonância magnética, tomografia computadorizada, ultrassonografia e radiografias simples (NASCIMENTO, 2020). A realização de biópsias por meio de exames citopatológicos pode ser necessária e possui pequeno grau de invasão. A partir deste, são colhidos dados referentes a morfologia das células e levantam informações preliminares referentes aos processos tumorais, sendo realizados posteriormente a histopatológica para confirmação do diagnóstico e contribuindo para determinação

de tratamento e prognóstico (CARNEIRO e HORTA, 2013).

Dobson (2019) aponta a utilização de secções coradas com H&E como primeira linha no diagnóstico histológico das neoplasias. Segundo a autora, a realização deste método favorece a orientação do prognóstico a partir da graduação da neoplasia maligna, sendo possível relacionar a graduação a diferenciação tumoral, atividade mitótica, vascularização, necrose tumoral, atividade mitótica, quantidade de estroma e invasão de tecidos. A partir do levantamento destes dados é possível prever o comportamento biológico do tumor, determinando inclusive o risco de metástase. Outro componente fundamental para a avaliação e diagnóstico do câncer é a realização de exames de imagem, pois de acordo com Dobson (2019), além de sua utilização para detecção da neoplasia, são fundamentais para o acompanhamento clínico do paciente, fornecendo informações sobre o estágio da doença em uma linha temporal. A utilização de exames de imagem serve tanto para avaliar a extensão do tumor, a fim de se planejar o procedimento cirúrgico e outro método de tratamento, bem como a pesquisa de metástases, em se tratando de neoplasias malignas.

De acordo com Prata (2016), a escolha do método de imagem utilizada no diagnóstico do tumor está diretamente relacionada ao comportamento biológico dele. A importância da utilização de métodos de diagnóstico por imagem também é observada durante o processo de tratamento, a qual fornece aspectos visuais para a efetividade terapêutica (PRATA, 2016).

Um exame inovador que vem ganhando destaque no diagnóstico e mapeamento tumoral é o Onco-Mapa. A realização deste exame é centrada na avaliação genética das neoplasias em cães, onde busca-se a análise da expressão de determinados genes, que são responsáveis pela progressão, proliferação e resistência das células cancerígenas. A avaliação dos componentes genéticos do tumor pode fornecer informações importantes que auxiliam na determinação da conduta terapêutica, visando que esta ocorra de forma mais eficaz (SUEIRO, 2021). Os resultados obtidos se dão a partir da análise da expressão do RNA mensageiro e dentre uma gama de 192 genes selecionados a partir de metodologias científicas de pesquisa. O teste é responsável por apontar genes com alta ou baixa expressão

tumoral, trazendo informações relevantes para o profissional responsável pelo diagnóstico como vias de sinalização tumoral, identificação desde receptores de tirosina kinase, bem como fatores de transcrição ativados, avaliação sobre como se expressa os genes resistentes a fármacos antineoplásicos, identificação de tumores que possuem melhores resposta à imunoterapia e a presença de genes que possuem pior prognóstico (SUEIRO, 2021).

Após a definição do diagnóstico, destaca-se a importância da realização do estadiamento clínico, que corresponde à avaliação da saúde geral do animal, onde se busca o levantamento de condições que possam a vir interferir diretamente no processo de criação do plano terapêutico de reabilitação do cão (PRATA, 2016).

Segundo Santos (2018), a partir do estadiamento há a determinação de fatores como extensão, disseminação e gravidade do tumor, tanto em animais como em humanos. Uma vez em que se determina o diagnóstico como maligno, é preciso saber qual estágio se encontra a doença e pesquisar focos de metástase, para tanto, o estadiamento dos cânceres se baseia no sistema de componentes fundamentais para determinar aspectos de identificação das neoplasias, o qual pode ser transcrito pela sigla TNM. São eles: a dimensão do tumor primário (T), a existência e a extensão de metástases nos linfonodos da região acometida (N) e a existência de metástase em regiões mais distantes do corpo (M) (PRATA, 2016). A classificação é atribuída em uma escala de I a IV, na qual, quanto maior o score levantado no estadiamento, pior é o prognóstico. Esse sistema TNM foi proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para verificação de tumores em seres humanos no ano de 1968, sendo adaptado para o uso de diagnósticos em animais de estimação no ano de 1980, e até os dias atuais é considerado padrão para se estabelecer a classificação de tumores, bem como o prognóstico, além de fornecer subsídios para plano terapêutico condizente com o estado apresentado pelo paciente oncológico (SANTOS, 2018).

A utilização do sistema TNM facilita a comparação de resultados devido ao fato de ser utilizado em escala mundial. A utilização de números e letras após as siglas correspondentes TNM, traz determinadas indicações conforme o explicitado na Tabela 1 (SANTOS, 2018).

Tabela 1 - Sistema TNM de estadiamento para neoplasias

TUMOR PRIMÁRIO	LINFONODOS REGIONAIS	METÁSTASE À DISTÂNCIA
Tx: Tumor primário com impossibilidade de avaliação.	Nx: Linfonodos regionais com impossibilidade de avaliação.	Mx: Metástase a distância com impossibilidade de avaliação.
T0: Sem evidência de tumor primário.	N0: Ausência de metástase em linfonodos regionais.	M0: Ausência de metástase à distância.
Tis: Carcinoma <i>in situ</i> .	N1: Linfonodos regionais com comprometimento.	M1: Presença de metástase à distância.
T1 – T4: tamanho crescente de tumor primário.		

FONTE: Adaptado de “Implantação do serviço de oncologia veterinária no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia” (SANTOS, 2018, p. 31)

A partir da classificação da neoplasia pelo sistema TNM, o diagnóstico pode ser realizado com a utilização do grau de estadiamento, o qual identifica a gravidade da lesão e é responsável por fornecer subsídios que contribuem não só para o diagnóstico diferencial como também para proceder um prognóstico aliado ao tratamento mais indicado para o tumor (Tabela 2) (SANTOS, 2018).

Tabela 2 - Estadiamento de acordo com o sistema TNM

Estadiamento	T	N	M	Apresentação Tumoral
I	T1	N0	M0	T1: Tumor menor que 3 cm
II	T2	N0	M0	T2: Tumor entre 3 cm e 5 cm
III	T3	N0	M0	T3: Tumor maior que 5 cm

IV	Qualquer T	N1	M0	N1: Linfonodo regional com envolvimento neoplásico
V	Qualquer T	Qualquer N	M1	M1: Presença de metástase à distância

FONTE: Adaptado de “Implantação do serviço de oncologia veterinária no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia” (SANTOS, 2018, p. 31)

Santos (2018) ressalta que o sistema de estadiamento não é utilizável em todos os casos tumorais, como por exemplo em casos de linfomas. Nesse sentido, é importante que o médico oncologista leve em consideração a heterogeneidade do comportamento biológico de cada tumor, a partir deste, estabeleça a melhor forma de tratamento para cada caso.

3.4 TRATAMENTOS ONCOLÓGICOS

Os tratamentos oncológicos na medicina veterinária estão em constante processo de estudo, apresentando sempre novos métodos além de evoluções consideráveis no quesito proporcionar aos pacientes um melhor prognóstico além de garantir a qualidade de vida (SILVEIRA, 2016). Mesmo com o aumento de estudos sobre o tema, os meios ainda mais comumente utilizados pelo médico veterinários são representados pela quimioterapia, radioterapia, crio e eletro quimioterapia, imunoterapia e cirurgia.

A busca pelo tratamento adequado por parte dos tutores é cada vez mais frequente e frente a este fato, um conhecimento amplo sobre os tratamentos disponíveis é necessário para fornecer aos pacientes a cura desejada (SILVEIRA, 2016).

3.4.1 Quimioterapia

Um dos tratamentos mais utilizados atualmente contra doenças neoplásicas

malignas em cães é a quimioterapia, constituído pela aplicação de fármacos no intuito de destruir ou inibir células com proliferação características de tumores. Silveira (2016), afirma que a sua aplicação precisa estar baseada nos dados obtidos por meio do diagnóstico, estadiamento e levar em consideração o estado de saúde geral do paciente para que os objetivos do tratamento sejam atingidos.

Milholli et. al. (2018), apontam que existem uma série de fármacos disponíveis no mercado para a realização da quimioterapia em cães e este fato permite que o tratamento ocorra de forma individualizada, de acordo com os achados referentes a doença em cada animal, pois cada neoplasia pode se manifestar de maneira diferente, trazendo resultados diferentes para o tratamento (MILHOLLI, et. al. 2018).

A quimioterapia mais comumente utilizada é denominada clássica que possui o intuito de administrar a dose máxima de medicamentos com objetivo de potencializar a morte das células doentes e na sequência realizar um período de repouso para que células não tumorais que forem afetadas possam passar por recuperação (MILHOLLI, et. al. 2018). Geralmente é indicada em casos de neoplasias sistêmicas, como por exemplo, linfoma, leucemia e mieloma múltiplo, ou em animais com acometimento grave de alta malignidade e que já sofrem com metástase. Caso não haja a possibilidade de erradicação completa do tumor, objetiva-se que se busque o decréscimo de ao menos 50% da lesão (SILVEIRA, 2016). A quimioterapia pode ter chance de apresentar falha terapêutica pois os intervalos necessários para o processo terapêutico podem gerar mutações nas células tornando-as resistentes aos fármacos, prejudicando a regressão do tumor. Os efeitos colaterais desse tratamento se devem principalmente ao fato de não haver a diferenciação de células doentes e normais, fazendo com que estas também sejam afetadas (MILHOLLI, et. al. 2018).

A quimioterapia em dose máxima pode ser empregada de duas maneiras: neoadjuvante e adjuvante. Quando utilizada em período pré-operatório, a quimioterapia é utilizada de forma neoadjuvante, assim, quando em período pós-operatório, com a eliminação da região local afetada pelo tumor, utiliza-se a forma adjuvante, com o objetivo de diminuir o risco de metástase obtendo-se margens livres (MIRANDA, 2017).

3.4.2 Radioterapia

É uma proposta terapêutica muito utilizada em cães com doença oncológica. A radioterapia consiste na utilização dos efeitos da radiação como método para ocasionar a morte das células neoplásicas ou evitar sua proliferação descontrolada. A principal vantagem desse tratamento frente à quimioterapia é que nela não se atingem as células saudáveis próximas à região em que se encontram as células tumorais (MILHOLLI, et. al. 2018). Sua maior eficácia pode ser observada em tumores cutâneos, no qual pode ser utilizados raios de origem externa, o raio X, ou radiação de contato direto com a lesão com maiores cargas, sendo que a morte das células tumorais ocorre por apoptose ou após a mitose, fazendo com que não haja reparação das células (NASCIMENTO, 2020).

A principal indicação para a utilização do tratamento de radioterapia é em pacientes geriátricos nos quais há uma grande extensão de área afetada pelo tumor, dificultando a realização de cirurgia. Pode ser indicado como único método ou associado à quimioterapia e cirurgia. Os efeitos colaterais estão relacionados acometimentos em regiões com alta taxa de renovação celular como mucosas do trato digestivo e urinário (agudos) ou nervos e ossos (tardio), podem se relacionar com a associação a quimioterápicos (NASCIMENTO, 2020).

3.4.3 Cirurgia

Se constitui como a opção terapêutica mais comumente usada para tratamento de neoplasias, oferecendo as maiores probabilidades de cura para os animais. Sua principal indicação é quando o câncer se localiza em regiões controladas, sem amplo espaço acometido e quando não há evidência de ocorrência de metástase. Não produz efeitos carcinogênicos e resistência biológica (MILHOLLI, et. al. 2018).

Em casos em que após a retirada do tumor há recidivas locais, a realização de um novo procedimento cirúrgico pode ser dificultada, pois o tecido da região já se encontra prejudicado devido à realização do primeiro. Sendo assim, é necessária a

realização de planejamento anterior no sentido de avaliar a viabilidade da cirurgia, bem como sua efetividade para que seja estabelecida a cura do paciente (MILHOLLI, et. al. 2018).

3.4.4 Quimioterapia metronômica

Tipo de tratamento que vem sendo cada vez mais utilizado em casos de tumores em cães. Sua aplicação consiste em utilizar doses mais baixas de quimioterápicos, porém, com frequência contínua e em intervalos curtos e regulares (MIRANDA, 2017). O principal objetivo do uso da terapia metronômica é estabilizar a atividade tumoral, apresentando-se como uma opção de baixo custo que além de possuir facilidade de aplicação gera baixos níveis de toxicidade (ALBERNAZ, 2019).

Segundo Albernaz (2019), a quimioterapia metronômica tem como alvo as células endoteliais e a angiogênese tumoral, além de promover melhora no sistema imunológico antitumoral, atingir as células neoplásicas e induzir a dormência tumoral. Sua aplicação tem se mostrado efetiva na garantia de estabilidade em diversos tipos tumorais, possuindo maior efetividade quando aplicada em intervalos de 24 a 48 horas. Um dos principais pontos negativos deste tratamento seria o desenvolvimento de resistência das células tumorais aos quimioterápicos devido à aplicação de baixa dosagem, porém, com a administração em intervalos curtos, o índice de resistência se torna relativamente baixo (MIRANDA, 2017)

3.4.5 Criocirurgia

A criocirurgia se caracteriza pela utilização do frio para o tratamento oncológico na intenção de destruir os tecidos com comprometimento. É também denominada crioablação, cirurgia por congelamento ou crioterapia. Sua aplicação com finalidade terapêutica tem como objetivos inibir a proliferação ou destruir o tecido tumoral. É uma técnica pouco invasiva, que consiste em criar uma lesão celular, a crionecrose, a partir da exposição das células a uma temperatura negativa extrema, ocasionando a desidratação celular e interrompendo a vascularização da

região. Os agentes criógenos mais frequentemente utilizados para ressecção tumoral são o nitrogênio líquido e o argônio, alcançando uma temperatura de no mínimo -20 °C, durante ao menos 1 minuto. Sua aplicação ocorre em diversos tumores, com primazia nos comprometimentos dermatológicos, tendo como principais vantagens a rapidez da técnica, diminuição da dor, baixo risco de hemorragias, baixo custo e facilidade na utilização da técnica. Suas principais desvantagens estão relacionadas ao alto custo do aparelho para aplicação da técnica, evaporação do material criógeno, efeito estético negativo e odor gerado pela necrose da região afetada (VALENTE, 2014)

3.4.6 Imunoterapia

Essa modalidade de tratamento visa proporcionar a otimização da resposta imunológica do organismo frente às células neoplásicas no intuito de que estas sejam identificadas e destruídas. A indução desta resposta pode ser alcançada a partir da estimulação do sistema imune do animal para que este tenha a capacidade de produzir meios de enfrentamento ao tumor (MILHOLLI, et. al. 2018). Esta proposta vem sendo amplamente utilizada com o objetivo não só de prevenção, mas de inibir o desenvolvimento acelerado das células neoplásicas, principalmente em tumores malignos com elevado nível de agressividade. A imunoterapia pode detectar alvos tumorais aumentando sua atividade a fim de destruir as células doentes (MILHOLLI, et. al. 2018).

Este tratamento propõe a vacinação contra o câncer objetivando o funcionamento do sistema autoimune de maneira a reduzir o tumor além de impedir que este tenha uma proliferação exacerbada a ponto de desenvolver metástases. O desenvolvimento de tais vacinas é feito através de “células tumorais alogênicas ou autólogas lisados de tumor completos, peptídeos tumorais purificados ou pelo uso de antígenos tumorais definidos, como a tirosinase”. Este tratamento tem apontado resultados positivos no tratamento do câncer, além de diminuição dos efeitos colaterais (MILHOLLI, et. al. 2018, p. 224).

3.4.7 Quimioterapia com utilização de fármaco Paládio

Os complexos de Paládio vem sendo cada vez mais estudados como agentes antineoplásicos em potencial. Este elemento é um metal semelhante à platina, a qual já é utilizada como fármaco quimioterápico contra neoplasias. Resultados levantados em pesquisas, demonstram que o componente apresenta alta resposta inibitória das células tumorais, apresentando maior citotoxicidade até mesmo que a cisplatina, mais comumente utilizada no tratamento contra as neoplasias (LIMA, 2018). Os resultados positivos apresentados no estudo do complexo de paládio abrem espaço para realização de mais estudos na área visto que configuram como um fármaco citotóxico potencial para o tratamento de neoplasias em humanos e animais. A capacidade de inibição de enzimas alvo responsáveis pela proliferação de células tumorais configuram um importante meio de controle da doença, além de serem ministradas em concentrações mais baixas do que fármacos já utilizados para o tratamento (LIMA, 2018).

3.4.8 Eletroquimioterapia

A utilização da eletroquimioterapia no tratamento oncológico em cães consiste em associar a utilização de fármacos da quimioterapia clássica a princípios de eletroporação, objetivando que tais fármacos entrem de forma mais efetiva nas células cancerígenas. O sistema de eletroporação causa na célula tumoral uma propensão ao aumento de permeabilidade da membrana plasmática, fato que ocorre a partir da aplicação de pulsos elétricos da porção externa da célula (CUNHA, 2013). Além da permeabilidade da membrana, há o bloqueio da vascularização local, fazendo com que as células tumorais entrem em apoptose ocasionando a eliminação do fluxo sanguíneo tumoral. Tais características fazem com que os fármacos quimioterápicos infundam na célula tumoral e ali permanecem por um período maior, fazendo com que haja uma ação mais efetiva destes. Como fármaco mais comumente utilizado na eletroquimioterapia, merece destaque a bleomicina (ANJOS e DE NARDI, 2020).

De acordo com Cunha (2013), a administração dos fármacos quimioterápicos pode ocorrer via intratumoral ou endovenosa. Quando a aplicação se dá por via

endovenosa, a aplicação dos pulsos elétricos deve ocorrer durante o pico farmacocinético, 28 minutos após a aplicação do fármaco em humanos, sendo que em via intratumoral isso ocorre 10 minutos após a aplicação do quimioterápico.

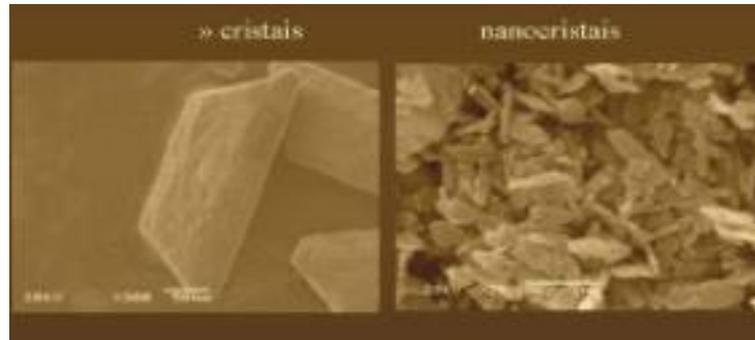
A utilização deste tratamento pode ser paliativa, com associação ao método cirúrgico, ou guiado por ultrassom. Nesse sentido, para realização desta técnica é necessário um olhar clínico do profissional e indicação de efetividade a partir das características tumorais, no sentido de proporcionar melhor qualidade de vida e a cura completa dos animais (ANJOS e DE NARDI, 2020).

3.4.9 P-MAPA

O P-MAPA (agregado polimérico de fosfolinoleato-palmitoleato de polinésio e amônio proteico) é caracterizado por ser um composto biotecnológico que tem origem da fermentação do fungo *Aspergillus oryzae* em biorreatores esterilizados, em meio de cultura aquoso de aveia e gelatina, na proporção de 10/1. Como resultado, são formados micro cristais (Figura 4) que, em seguida, são lavados com acetato de etila e éter e secados (DURÁN et al., 1990 apud FIORAVANTI, 2010; MELO et al., 2014). Estudos demonstram sua eficácia no tratamento de diversas doenças, entre elas o câncer. Sua aplicação é subcutânea, administrada em forma de vacina e geralmente associada à quimioterapia com o uso da cisplatina (NETO, 2017). Pesquisas que relacionam o uso do P-MAPA para o tratamento de determinados tipos de câncer apresentam resultados animadores na inibição das células tumorais, além de promover melhorias nas respostas imunes do organismo. A sobrevivência dos pacientes tratados com o P-MAPA aumentou consideravelmente regredindo o crescimento tumoral em cerca 60% e diminuindo o risco de desenvolvimento de metástase (NETO, 2017).

Em alguns casos a utilização do composto P-MAPA pode promover o desenvolvimento de fibrose no local, funcionando como possível efeito colateral, e sendo assim, ainda são necessárias a realização de mais estudo com a temática a fim de comprovar a efetividade da utilização do composto em pacientes acometidos com diferentes modalidades de tumores (NETO, 2017).

Figura 4 - Imagens dos cristais de P-MAPA



A. Cristais fotografados por microscópio eletrônico de varredura. À esquerda, em aumento de 300x, e à direita, em aumento de 25000x. (Fotos: FARMABRASILIS, 2008).



B. Cristais de P-MAPA em embalagens fornecidas pela Farmabrasilis. (Foto: FARMABRASILIS, 2008).

3.4.10 Terapias Alvo

As terapias alvo vêm sendo cada vez mais utilizadas e representam um tratamento de ponta contra o câncer. Ele consiste na atuação em alvos moleculares, que são responsáveis pela proliferação dos tumores, sendo o principal objetivo da terapia a inibição dos receptores de tirosina quinase. Entre alguns tumores em que há mutação dos genes responsáveis pela expressão da tirosina quinase, faz-se com que haja o descontrole na proliferação das células neoplásicas, então, os receptores

de tirosina quinase são os principais alvos dos antineoplásicos (HORTA, LAVALLE e CAMPOS, 2013; SILVA, 2016).

Para o tratamento tumoral para terapia alvo e inibição da tirosina quinase, existem três inibidores estudados no tratamento das neoplasias de cães e gatos: o imatinib, o masitinib e o toceranib. O imatinib e o toceranib têm sido utilizados no tratamento de mastocitomas e linfomas de células T em cães, tendo como alvo o receptor c-kit, que frequentemente apresenta mutações neste tipo de neoplasia.

Figura 5 - Toceranib (Palladia ®)



Os comprimidos revestidos de PALLADIA estão disponíveis em três apresentações para uma dosagem precisa (Foto: zoetis apresentando palladia)

Figura 6 - Masitinib (Masivet ®)



Cada comprimido contém 50mg de masitinib (equivalente a 59,6 mg de masitinib mesilato) ou 150mg de masitinib (equivalente a 178,9 mg de masitinib mesilato) (Foto: campifarma produtos masivet).

Figura 7 - Imatinib (Glivec ®)



GLIVEC 400MG - 30 COMPRIMIDOS, Princípio Ativo: MESILATO DE IMATINIBE (Foto: singular medicamentos).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os tratamentos convencionais mais utilizados para a inibição do desenvolvimento de células tumorais são a quimioterapia, a radioterapia e a remoção da região acometida através de cirurgia. Apesar de serem geralmente eficazes, esses tratamentos podem ser invasivos, gerando diversos efeitos colaterais fazendo com que os animais passem por um processo de reabilitação desgastante. Ao longo dos anos vem surgindo diversas opções de terapias eficazes e muito menos invasivas contra o câncer em cães, as quais vem se configurando como alternativas eficazes tanto no combate à doença quanto na garantia de qualidade de vida dos animais.

REFERÊNCIAS

ALBERNAZ, V. G. P. **Terapia citorrredutora pré-operatória, associada ou não à quimioterapia metronômica adjuvante com ciclofosfamida e piroxicam, em cães com carcinoma de células escamosas cutâneo.** Botucatu – SP, Dissertação (MESTRADO), 2019.

DOS ANJOS, D.S; NARDI, A.B. **Um novo aliado contra o câncer:** Eletroquimioterapia. Boletim Apamvet, 2020

M.; ALVES, C.E.F. CALAZANS, S.G.; **Mastocitoma cutâneo em cães: uma breve revisão / Cutaneous mast cell tumor in dogs: a brief review /** Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP / Continuous Education Journal in Veterinary Medicine and Zootechny of CRMV-SP. São Paulo: Conselho Regional de Medicina Veterinária, v. 11, n. 1 (2013), p. 38 – 43, 2013

CARNEIRO, R.; PEREIRA, L. **Exame citológico das neoplasias.** *In:* Cadernos Técnicos de Veterinária e Zootecnia. Belo Horizonte, 2013.

AMARAL AS, GASPAR LFJ, SILVA SB, ROCHA NS. **Diagnóstico citológico do tumor venéreo transmissível** na região de Botucatu, Brasil (estudo descritivo: 1994-2003). *Rev Port Cienc Vet.* 2004; 99:167-71

CUNHA, R. M. C. **Eletroquimioterapia.** *In:* Cadernos Técnicos de Veterinária e Zootecnia. Belo Horizonte, 2013.

DE NARDI, A. B. et. al. **Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamento em cães, atendidos no hospital veterinário da Universidade Federal do Paraná.** *Archives of Veterinary Science*, v. 7, n. 2, p.15-26, 2002.

DE NARDI, A.B. et al. Capítulo 25: **Neoplasias Mamárias.** *In:* DALECK, C. R. DE NARDI, A. B. RODASKI, S. *Oncologia em cães e gatos*, São Paulo, ROCA, primeira edição, p.372-383, 2007.

DOBSON, J. M. **Significant advances in veterinary oncology – 60 years on.** Journal of Small Animal Practice ,2019.

DUARTE, C. S. F. **Contribuição para o reconhecimento da dor oncológica em cães – possíveis indicadores de qualidade de vida e bem-estar.** Lisboa – Portugal, Dissertação (MESTRADO), 2016.

FLORES, M. M. **Aspectos epidemiológicos do câncer em cães da região central do Rio Grande do Sul: 50 anos (1964-2013).** Santa Maria – RS, Tese (DOUTORADO), 2016.

CAMPOS L.C.*et al.* R.**Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors-2013.** Brazilian Journal of Veterinary Pathology. 7(2), 38-69.2014.

HORTA, R. S. LAVALLE, G. E. CAMPOS, C. B. de. **Terapias de alvo-molecular.** *In:* Cadernos Técnicos de Veterinária e Zootecnia. Belo Horizonte, 2013.

LIMA, M. A. **Síntese e caracterização de complexos de Pd (II) com Potencial atividade Citotóxica e Inibidores das enzimas Topoisomerase II.** São Carlos – SP, Dissertação (MESTRADO), 2018.

MILHOLLI, L. A. et. al. Modalidades Terapêuticas em oncologia de pequenos animais: aspectos gerais. *In:* TRIVILIN, L. O. et. al. **Tópicos Especiais em Ciência Animal VII.** Alegre – ES, CAUFES, 2018, p. 218-233.

MIRANDA, B. C. **Quimioterapia metronômica como tratamento adjuvante para o mastocitoma cutâneo em cães.** São Paulo – SP, Dissertação (MESTRADO), 2017.

NASCIMENTO, L. B. O. **A Homeopatia como Terapia Integrativa na Oncologia em cães e gatos.** Areia – PB, Trabalho de Conclusão de Curso

(Bacharelado em Medicina Veterinária), 2020.

NETO, A. A. M. **Desvio da resposta imunológica deflagrada por morte celular em melanoma experimental pelo imunoestimulador P-MAPA: uma potencial estratégia antitumoral depende da ativação de receptores TOLL-LIKE?** São Paulo – SP, Tese (DOUTORADO), 2017.

PRATA, I. B. S. **Utilidade da Tomografia Computadorizada em Oncologia: Estudo clínico em cães e gatos.** Porto – Portugal, Relatório Final de Estágio (MESTRADO), 2016. SANTOS, T. R. dos. **Implantação do serviço de oncologia veterinária do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia.** Uberlândia – MG, Tese (DOUTORADO), 2018.

SILVA, T. C. **Terapia Alvo na Oncologia Veterinária.** Boletim Apamvet, 2016. SILVEIRA, P. S. D. da. **Efeitos secundários da quimioterapia antineoplásica e seu impacto na qualidade de vida em cães e gatos com doença oncológica.** Lisboa – Portugal, Dissertação (MESTRADO), 2016.

SUEIRO, F. **OncoMapa.** VETPAT - Laboratório de Análise Veterinária. VALENTE, F. S. **Terapia tópica na cicatrização de lesões cutâneas provocadas por congelamento com nitrogênio líquido em ratos Wistar.** Porto Alegre – RS, Dissertação (MESTRADO), 2014.