



**Universidade Federal
de Minas Gerais**

Escola de Veterinária

Fundação de Estudo e Pesquisa em
Medicina Veterinária e Zootecnia
- FEPMVZ Editora

**Conselho Regional de
Medicina Veterinária do
Estado de Minas Gerais
- CRMV-MG**

www.vet.ufmg.br/editora

Correspondência:

FEPMVZ Editora

Caixa Postal 567

30123-970 - Belo Horizonte - MG

Telefone: (31) 3409-2042

E-mail: editora.vet.ufmg@gmail.com

Editorial

Caros colegas,

Novamente temos a satisfação de encaminhar à comunidade veterinária e zootécnica mineira o volume 70 do Cadernos Técnicos de Veterinária e Zootecnia.

A Escola de Veterinária e o Conselho Regional de Medicina Veterinária de Minas Gerais, com satisfação vêm consolidando a parceria e compromisso entre as duas instituições com relação à educação continuada da comunidade dos Médicos Veterinários e Zootecnistas de Minas Gerais.

O presente número aborda, de forma objetiva, a temática sobre Oncologia em Pequenos Animais, abordando os aspectos relacionados ao desenvolvimento destas enfermidades e os cuidados necessários para o diagnóstico e tratamento do paciente oncológico. O tema apresenta alta relevância já que a oncologia veterinária é uma área pouco praticada e conhecida pelos médicos veterinários, mas que vem apresentando um aumento da casuística na clínica veterinária. Deste modo, este volume irá contribuir para o melhor entendimento destas questões pelos profissionais da área.

Com este número do Cadernos Técnicos esperamos contribuir tanto para a conscientização quanto para a informação aos colegas, auxiliando para que possam construir as melhores opções de atendimento aos animais no contexto que estão inseridos.

Portanto, parabéns à comunidade de leitores que utilizam o Cadernos Técnicos para aprofundar seu conhecimento e entendimento sobre a oncologia veterinária, em benefício dos animais e da sociedade.

Prof Antonio de Pinho Marques Junior - CRMV-MG 0918
Editor-Chefe da FEPMVZ-Editora

Prof José Aurélio Garcia Bergmann - CRMV-MG 1372
Diretor da Escola de Veterinária da UFMG

Prof Marcos Bryan Heinemann - CRMV-MG 8451
Editor Cadernos Técnicos de Veterinária e Zootecnia

Prof Nivaldo da Silva - CRMV 0747
Presidente do CRMV-MG

Conselho Regional de Medicina Veterinária do Estado de Minas Gerais - CRMV-MG

Presidente:

Prof. Nivaldo da Silva

E-mail:

crmvmg@crmvmg.org.br

CADERNOS TÉCNICOS DE VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

Edição da FEPMVZ Editora em convênio com o CRMV-MG

Fundação de Estudo e Pesquisa em Medicina Veterinária e Zootecnia - FEPMVZ

Editor da FEPMVZ Editora:

Prof. Antônio de Pinho Marques Junior

Editor do Cadernos Técnicos de Veterinária e Zootecnia:

Prof. Marcos Bryan Heinemann

Editor convidado para esta edição:

Dra. Gleidice Eunice Laval, médica veterinária do Hospital Veterinário da UFMG, responsável pelo setor de Oncologia.

Revisora autônoma:

Cláudia Rizzo

Tiragem desta edição:

9.000 exemplares

Layout e editoração:

Soluções Criativas em Comunicação Ltda.

Fotos da capa:

fundo com células e gato: bigstockphoto.com;

cão: arquivo pessoal de Rodrigo dos Santos Horta

Impressão:

O Lutador

**Permite-se a reprodução total ou parcial,
sem consulta prévia, desde que seja citada a fonte.**

Cadernos Técnicos de Veterinária e Zootecnia. (Cadernos Técnicos da Escola de Veterinária da UFMG)

N.1- 1986 - Belo Horizonte, Centro de Extensão da Escola de Veterinária da UFMG, 1986-1998.

N.24-28 1998-1999 - Belo Horizonte, Fundação de Ensino e Pesquisa em Medicina Veterinária e Zootecnia, FEP MVZ Editora, 1998-1999

v. ilustr. 23cm

N.29- 1999- Belo Horizonte, Fundação de Ensino e Pesquisa em Medicina Veterinária e Zootecnia, FEP MVZ Editora, 1999-Periodicidade irregular.

1. Medicina Veterinária - Periódicos. 2. Produção Animal - Periódicos. 3. Produtos de Origem Animal, Tecnologia e Inspeção - Periódicos. 4. Extensão Rural - Periódicos.

I. FEP MVZ Editora, ed.

Prefácio

Rodrigo dos Santos Horta - CRMV - 11.669

Médico Veterinário - UFMG

Doutorando em Ciência Animal - UFMG

Oncologia Veterinária

rodrigohvet@gmail.com

A medicina veterinária de pequenos animais passou por uma intensa transformação nos últimos anos. O aumento do poder aquisitivo da população e a maior disponibilidade de recursos técnicos nos hospitais veterinários ampliaram não só as opções de tratamento, mas também o número de pacientes que podem se beneficiar dos mesmos. Este número do Cadernos Técnicos coloca a Oncologia Veterinária em destaque e apresenta a importância do conhecimento das ciências básicas de biologia celular e patologia para a compreensão do câncer nos pequenos animais, que inclui uma variedade enorme de doenças, com comportamento distinto. A complexidade dessas doenças é acompanhada por uma variedade de abordagens para diagnóstico e tratamento, sendo o planejamento fundamental para a obtenção de bons resultados, que priorizam sempre a qualidade de vida e o aumento da sobrevida do paciente com câncer. Com este número, objetiva-se apresentar a clínicos e cirurgiões de pequenos animais, bem como aos estudantes que se interessam pela área, aspectos relacionados ao desenvolvimento destas enfermidades e os cuidados necessários para o diagnóstico e tratamento. A expectativa dos autores é que a oncologia veterinária seja vista com a seriedade, responsabilidade e cautela, pois falhas na abordagem diagnóstica e terapêutica podem comprometer todo o tratamento, assim como o bem-estar e a sobrevida dos nossos pacientes.

Sumário

- 1. O câncer em pequenos animais.....7**
*Rodrigo dos Santos Horta,
Gleidice Eunice Lavalle.*
*Define o câncer e aborda o aumento da incidência dessa patologia em
pequenos animais.*
- 2. Biologia tumoral.....9**
*Rodrigo dos Santos Horta,
Cecília Bonolo de Campos,
Gleidice Eunice Lavalle.*
*Conceitos básicos de biologia e comportamento tumoral, desde o ciclo celular
até angiogênese, metástase e carcinogênese.*
- 3. Exame citológico das neoplasias27**
*Rubens Antônio Carneiro,
Rodrigo dos Santos Horta.*
*Aborda a importância da citologia e define diretrizes para a realização desse
exame.*
- 4. Diagnóstico anátomo-patológico das neoplasias36**
*Conrado de Oliveira Gamba,
Rodrigo dos Santos Horta.*
*Estabelece a importância do patologista no diagnóstico e prognóstico das
neoplasias em pequenos animais, com uma abordagem geral sobre exame
histopatológico de rotina, mas também as colorações especiais (histoquímicas)
e as reações imuno-histoquímicas.*
- 5. Cirurgia oncológica.....43**
Rodrigo dos Santos Horta.
*Descreve os princípios e objetivos da cirurgia oncológica, como modalidade
mais antiga no tratamento das neoplasias, mas ainda imprescindível na
grande maioria dos casos.*
- 6. Quimioterapia antineoplásica.....52**
Cecília Bonolo de Campos.
*Esse capítulo aborda os conceitos básicos, efeitos colaterais e cuidados de
biossegurança inerentes à quimioterapia antineoplásica.*

- 7. Quimioterapia metronômica60**
*Fernanda Camargo Nunes,
Cecília Bonolo de Campos,
Gleidice Eunice Lavalle.*
A administração dos quimioterápicos em regime metronômico mostra-se promissora e com grande relevância clínica para um grupo específico de pacientes.
- 8. Eletroquimioterapia.....66**
Rúbia Monteiro de Castro Cunha.
Aborda os princípios da eletroquimioterapia, uma modalidade terapêutica de baixo custo no tratamento local das neoplasias.
- 9. Imunoterapia.....70**
*Rodrigo dos Santos Horta,
Gleidice Eunice Lavalle.*
Existem inúmeros indícios da associação entre inflamação e câncer, sendo a imunoterapia uma modalidade de destaque no tratamento das neoplasias.
- 10. Terapias de alvo-molecular75**
*Rodrigo dos Santos Horta,
Gleidice Eunice Lavalle,
Cecília Bonolo de Campos.*
Aborda o conceito e princípios das terapias direcionadas, com destaque para as modalidades mais utilizadas na Oncologia Veterinária.
- 11. Radioterapia83**
*Rúbia Monteiro de Castro Cunha,
Gleidice Eunice Lavalle.*
Aborda os princípios da radiação oncológica e sua eficácia no controle local das neoplasias.
- 12. Nutrição do paciente oncológico – uma visão integrativa.....89**
*Artur Vasconcelos,
Rodrigo dos Santos Horta,
Gleidice Eunice Lavalle.*
Descreve as particularidades nutricionais do paciente oncológico e as alterações na dieta que podem favorecer o tratamento desses animais.

O câncer em pequenos animais



Rodrigo dos Santos Horta* - CRVM-MG11669,
Gleidice Eunice Lavalle - CRMV-MG 3855

* Email para contato: rodrigohvet@gmail.com

bigstockphoto.com.

As neoplasias ocorrem pelo acúmulo progressivo de mutações no genoma celular induzindo uma ruptura irreversível dos mecanismos homeostáticos que regulam o crescimento, diferenciação e morte celular¹. Trata-se do resultado fenotípico de uma série de alterações genéticas e epigenéticas, que podem ter ocorrido durante um longo período de tempo^{1,2}. Estas alterações podem ser herdadas ou adquiridas, somaticamente, em consequência de processos endógenos ou da exposição aos vários fatores ambientais, como determinadas substâncias químicas, radiações ionizantes e vírus oncogênicos².

O termo câncer é derivado da palavra grega “karkinos” e faz referência ao caranguejo e ao aspecto infiltrativo dos tumores sólidos, que inclui uma série de neoplasias malignas com comportamentos

biológicos distintos, mas que apresentam como elemento comum o surgimento de novos tecidos (ou neoplasias), formados por células com duas características principais: elevada atividade proliferativa, capacidade de invasão e colonização de outros órgãos³.

A Oncologia representa uma especialidade de grande destaque em Medicina Veterinária e o aumento da expectativa de vida dos animais de companhia está diretamente relacionado ao aumento da incidência de neoplasias⁴.

Da mesma forma que ocorreu na Medicina Humana, observou-se na Veterinária uma explosão de medidas preventivas que visam prolongar a vida⁵. A prevenção de doenças infecciosas e parasitárias, associada às melhorias na nutrição, terapêutica e prática médica resultou em grande aumento na expect-

*As neoplasias
ocorrem pelo
acúmulo progressivo
de mutações no
genoma celular
induzindo uma
ruptura irreversível
dos mecanismos
homeostáticos
que regulam
o crescimento,
diferenciação e morte
celular*

tativa de vida dos animais de companhia, o que infelizmente aumentou a probabilidade de desenvolvimento de doenças relacionadas à senilidade, como o câncer⁴.

Nos países desenvolvidos, as neoplasias representam a principal causa de morte em cães^{6,7}. Estudos realizados no Brasil apontam o câncer como a segunda maior causa de mortes em animais de companhia⁵ e como a primeira, em animais idosos⁸. Um estudo baseado no diagnóstico da causa morte em 2000 casos apontou o câncer como a maior causa, em animais de companhia, sendo que 45% dos cães com mais de 10 anos de idade morreram devido ao câncer⁹.

A relação com os animais de companhia mudou ao longo dos anos, hoje eles são incluídos na estrutura familiar, sendo o diagnóstico de uma neoplasia ou câncer consentido com muita comoção pelos proprietários ou tutores desses animais, muitos dos quais tiveram experiências pessoais com membros da família, amigos ou consigo mesmo.

Diante do paciente com câncer, abordagens pessimistas podem reforçar receios sem fundamentos pré-existentes e transmitir sentimentos desnecessários de falta de esperança⁴. O cirurgião e clínico oncologista devem demonstrar sensibilidade e solidariedade para buscar o melhor tratamento, dentro dos recursos técnicos disponíveis, nível de comprometimento do proprietário e conjuntura financeira, priorizando a qualidade de vida do paciente, que é o principal objetivo no tratamento, seguido do aumento da sobrevida e intervalo livre de doen-

ça. O médico veterinário deve, aos seus pacientes e cuidadores, estar bem informado e atualizado sobre os métodos de tratamento, com a consciência de que novas formas terapêuticas são desenvolvidas, continuamente, no mundo todo, tanto na Medicina Humana quanto na Veterinária.

Referências

1. ARGYLE D.J.; KHANNA, C. Tumor biology and metastasis. In: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M.; PAGE, R.L. Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology. 5.ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2013. Cap.2, p.30-50.
2. BRASILEIRO FILHO, G.; PEREIRA, F.E.L.; GUIMARÃES, R.C. Distúrbios do crescimento e da diferenciação celulares. In: BRASILEIRO FILHO, G. *Bogliolo Patologia*. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2012. Cap.8, p. 219-276.
3. PINHO, M. Angiogênese: O Gatilho Proliferativo. In: PINHO, M., *Biologia Molecular do Câncer: fundamentos para a prática médica*. 1.ed. Rio de Janeiro. Revinter Ltda, 2005. Cap.10, p.155-162.
4. WITHROW, S.J.; Vail, D.M.; PAGE, R.L. Why worry about cancer in pets? In: WITHROW, S.J.; VAIL, D. M.; PAGE, R.L. *Withrow e MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, 5.ed., introduction, p. XV-XVI, 2013.
5. BENTUBO, H.D.L.; TOMAZ, M.A.; BONDAN, E.F. et al. Expectativa de vida e causas de morte em cães na área metropolitana de São Paulo (Brasil). *Ciênc. Rural*, v.37, n.4, p.1021-1036, 2007.
6. CRAIG, L.E. Cause of death in dogs according to breed: a necropsy survey of five breeds. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v.37, p.438-443, 2001.
7. PROSCHOWSKY, H.F. ; RUGBJERG, H. ; ERSOLL, A.K. Mortality of purebred and mixed-breed dogs in Denmark. *Prev. Vet. Med.*, v.58, p.63-74, 2003.
8. FIGHERA, R.A.; SOUZA, T.M.; SILVA, M.C. et. al. Causas de morte e razões para eutanásia de cães da Mesoregião do Centro Ocidental Rio-Grandense (1965-2004). *Pesq. Vet. Bras.*, v.28, n.4, p.223-230, 2008.
9. BRONSON T.R. Variation in age at death of dogs of different sexes and breeds. *Am. J. Vet. Res.*, v.43: 2057-2059, 1982.

Biologia tumoral



Rodrigo dos Santos Horta - CRVM-MG11669,
Cecília Bonolo de Campos - CRMV-MG 10902,
Gleidice Eunice Lavalle* - CRMV-MG 3855.

* Email para contato: gleidicel@yahoo.com.br

bigstockphoto.com

Introdução

No seu ciclo vital, as células encontram-se em duas fases: mitose (fase M) e interfase (fases G1, G2 e S) constituindo o ciclo celular^{1,2}. O processo de replicação de DNA e divisão de células pode ser descrito como uma série de eventos coordenados que compõe o ciclo de divisão celular e resulta em duas células filhas^{3,4}. A conexão entre o ciclo celular, responsável pelo controle da proliferação

celular, e o câncer é pelo fato do câncer ser uma doença de proliferação celular inapropriada³.

O ciclo celular é regulado por fatores de crescimento externos e sinais da

A conexão entre o ciclo celular, responsável pelo controle da proliferação celular, e o câncer é pelo fato do câncer ser uma doença de proliferação celular inapropriada.

própria célula que podem ativar genes especializados para reparar o DNA, deter sua duplicação e parar a mitose ou estacionar o ciclo celular em qualquer fase, quando há ameaça da estabilidade do genoma. Existem pontos específicos de checagem em que o ciclo pode

ser continuado ou bloqueado e os erros neste sistema são as principais causas de instabilidade genômica em células cancerosas¹. A fase G1 é incorporada entre a divisão celular (fase M) e síntese de DNA (fase S), já a fase G2 ocorre entre a fase S e M. As fases G1 e G2 permitem o reparo do dano ao DNA e erros de replicação⁴. Células que não estão em divisão, geralmente, estão entre as fases M e S e são chamadas de células G0² (Fig.1).

Quando mutações nas neoplasias permitem que a célula permaneça em um estado proliferativo e evitam diferenciação terminal e morte, a célula

A diferenciação celular é um processo dinâmico que confere às células o fenótipo adequado ao tecido em que se situam e é mantido por modo ativo pelos fatores responsáveis pela diferenciação.

apresenta comportamentos progressivos de degeneração como mutações adicionais para invasão de tecidos adjacentes e metástases à distância⁴.

As células podem ser classificadas em: células lábeis, em renovação contínua; quiescentes, mantendo a capacidade de entrar em mitose quando

estimuladas; e perenes, que atingem diferenciação terminal e não mais se dividem^{1,5}. A população celular global de um indivíduo adulto é mantida pelo número de células originadas por mitose e o de perdas celulares, geralmente por apoptose¹.

Células tronco (CT) são células indiferenciadas capazes de: proliferar; autorenovar-se; produzir descendentes que, após um número variável de divisões, se diferenciam e regeneram ou renovam células de diferentes tecidos; e interagir com o seu nicho e modificar suas propriedades. Estas células podem ser totipotentes, pluripotentes ou multipotentes, e geram, respectivamente, o embrião e tecidos extraembrionários, células dos três folhetos embrionários e apenas um número limitado de células nos órgãos que residem¹.

A diferenciação celular é um processo dinâmico que confere às células o fenótipo adequado ao tecido em que se situam e é mantido por modo ativo

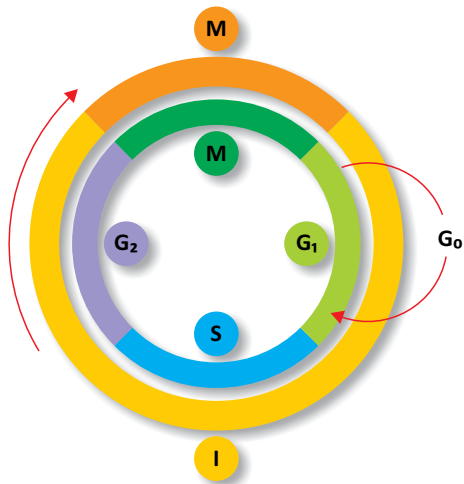


Figura 1. Ciclo celular, composto pela fase de mitose (M) e intérfase (I). A intérfase é dividida nas fases G1, S e G2. Em G0 se encontram células que não estão em divisão

pelos fatores responsáveis pela diferenciação. A desdiferenciação celular ocorre quando há perda dessa manutenção permitindo a perda do estado de diferenciação pela célula, retornando a estados mais indiferenciados¹. Os tecidos neoplásicos perdem, de forma variável, estes aspectos da diferenciação morfológica e de organização celular. Em geral, os tumores malignos parecem menos diferenciados que os tumores benignos. A perda de características morfológicas principais da maturidade do tecido é frequentemente acompanhada pela perda da capacidade funcional e desenvolvimento de comportamento agressivo⁵.

A semelhança entre as células neoplásicas e embrionárias pode ser explicada de duas formas diferentes. Primeiro, as células maduras normais sofrem desdiferenciação conforme evoluem para células tumorais, levando à reemergência de características mais primitivas. Segundo, os tumores podem se originar de uma pequena população de células-tronco encontradas em todos os tecidos adultos; tais células-tronco são necessárias para a renovação tecidual normal⁵.

Nomeclatura

Alteração no controle da divisão e da diferenciação celulares resulta em distúrbios da proliferação e/ou da diferenciação. Esses distúrbios podem ser agrupados em alterações: do volume celular, da taxa de divisão celular, da di-

ferenciação celular e da proliferação e diferenciação celulares¹.

Hipotrofia

Consiste na redução quantitativa dos componentes estruturais e funções celulares, resultando na diminuição do volume das células e órgãos. Pode ser fisiológica (senilidade) ou patológica (exemplo: devido ao desuso e compressão)¹.

Hipertrofia

Consiste no aumento dos constituintes estruturais e das funções celulares^{1,5}, resultando no aumento do volume das células e dos órgãos. É uma forma de adaptação frente a maior exigência de trabalho e pode ser fisiológica (exemplo: musculatura uterina durante a gravidez) e patológica (exemplo: musculatura esquelética em atletas). É um processo reversível se houver o término do estímulo¹.

Hipoplasia

Consiste na diminuição da população celular de um tecido, órgão ou parte do corpo. Pode ser fisiológica (exemplo: involução do timo) e patológica (exemplo: medula óssea por agentes tóxicos). Podem ser reversíveis dependendo da sua causa¹.

Hiperplasia

Consiste no aumento do número de células^{1,5} de um órgão ou parte dele, por aumento da proliferação e/ou retardo

da apoptose, só acontecendo em órgãos com capacidade replicativa. Pode ser fisiológica (exemplo: glândula mamária durante a lactação) e patológica (exemplo: tireoide por excesso de TSH). É um processo reversível, desde que a causa seja eliminada. Hiperplasias podem ser difíceis de diferenciar de neoplasias benignas¹.

Metaplasia

Consiste na mudança de um tipo de tecido adulto (epitelial ou mesenquimal) em outro da mesma linhagem, sendo mais observada em tecidos epiteliais^{1,5}. É um processo adaptativo e surge em resposta a agressões e o tecido metaplásico é mais resistente. Exemplo: transformação do epitélio estratificado pavimentoso não ceratinizado em epitélio ceratinizado. É um processo reversível¹.

Displasia

Consiste em uma condição adquirida caracterizada por alterações de proliferação e da diferenciação celulares acompanhadas de redução ou perda da diferenciação das células acometidas¹. Acarreta na perda de uniformidade de células individuais e na sua orientação arquitetural. Células displásicas exibem pleomorfismo conside-

rável, núcleos irregulares e figuras mitóticas são comumente encontradas⁶. Podem preceder alguns cânceres, inclusive, a diferenciação entre neoplasia e displasia pode ser difícil. Existe a possibilidade de que o processo estacione ou regride¹.

Neoplasia

Literalmente significa crescimento novo^{5,6}. Consiste em uma lesão caracterizada por proliferação celular anormal, descontrolada e autônoma (em graus variados), em geral, com perda ou redução de diferenciação, em consequência de alterações em genes e proteínas que regulam a multiplicação e a diferenciação das células. O sufixo oma é empregado na denominação de qualquer neoplasia, benigna ou maligna. Os termos carcino-

ma, sarcoma e blastoma indicam, respectivamente, neoplasia maligna epitelial, neoplasia maligna mesenquimal e que o tumor reproduz estruturas com características embrionárias. Algumas vezes as células tumorais sofrem diferenciação divergente, resultando nos tumores mistos que contêm múltiplos tipos celulares derivados de uma ou de múltiplas camadas germinativas^{1,5,6}. O tumor misto da glân-

O sufixo oma é empregado na denominação de qualquer neoplasia, benigna ou maligna. Os termos carcinoma, sarcoma e blastoma indicam, respectivamente, neoplasia maligna epitelial, neoplasia maligna mesenquimal e que o tumor reproduz estruturas com características embrionárias.

dula mamária de cães, por exemplo, é composto de uma mistura variável de elementos epiteliais neoplásicos (epitélio luminal e mioepitélio) e elementos mesenquimais (tecido conjuntivo fibroso, gordura, cartilagem, e osso)⁵.

Teratomas são tumores benignos ou malignos originados de células totipotentes, constituídos por tecidos derivados de mais de um folheto embrionário. Em benignos, pele e anexos, ossos, dentes, olho, músculo, gordura, nervos, etc. podem ser encontrados; nos malignos a diferenciação é limitada^{1,6}.

Toda neoplasia benigna e maligna é constituída de dois componentes: o parênquima, composto por células neoplásicas, e o estroma, porção não neoplásica, composta por tecido conectivo, vasos sanguíneos e células inflamatórias do hospedeiro^{1,6}. A quantidade de estroma determina a consistência da neoplasia, cânceres com um estroma denso e abundante se tornam firmes⁶.

Neoplasias Benignas

São geralmente caracterizados por células bem diferenciadas, semelhantes a células normais, atípicas celulares e aquiteturais são discretas, baixo índice mitótico levando a um crescimento lento, em que as mitoses são consideradas típicas. Além disso, possuem crescimento expansivo, podem formar uma cápsula fibrosa em torno do tumor pela compressão de estroma adjacente, não recidivam após exérese cirúrgica, não

infiltram, invadem ou metastatizam em sítios distantes, não há degenerações, necroses, hemorragias e ulcerações associadas.

Neoplasias benignas, em geral, não representam grande problema para seus portadores, mas dependendo do seu volume, localização ou outras propriedades podem causar vários transtornos para o paciente, inclusive sua morte^{1,6}. Assim, sua importância clínica é pela habilidade em causar pressão local, obstrução ou formar uma lesão que ocupa um espaço, como um tumor benigno cerebral².

Neoplasias Malignas

Chamadas de câncer^{5,6} são, geralmente, caracterizadas por ser pouco delimitadas, podem invadir os tecidos e estruturas vizinhas, não apresentam cápsula e têm elevado índice mitótico que levam a um crescimento rápido, degenerações, necroses, hemorragias e ulcerações muito comuns. As células são mais volumosas do que o normal, principalmente, pelo aumento da reação núcleo/citoplasma, núcleos e cromatinas irregulares. As figuras de mitose frequentes (típicas e atípicas) e anomalias cromossômicas podem estar presentes, em que a hipercelularidade é comum. As células se tornam pleomórficas e muitas vezes ocorrem infiltração, invasão, destruição e penetração em tecidos adjacentes, metástases regionais e à distância, podendo levar à morte do pa-

ciente^{1,6}. Há uma grande variação de diferenciação das células do parênquima que vai de bem diferenciado a completamente indiferenciada⁶. Quando a atipia é acentuada e há perda completa das características morfológicas de uma célula (células sofrem desdiferenciação, se tornando indiferenciadas) a neoplasia é denominada anaplásica, sendo esta uma importante característica de malignidade^{1,6}.

Geralmente, quanto mais rápido o crescimento e anaplásico for o tumor, menos provável será que exista atividade funcional resultante da diferenciação⁶.

Além disso, as células malignas possuem características importantes: alterações bioquímicas responsáveis pelo maior metabolismo de proteínas e carboidratos, espoliando o organismo, apresentam menor adesão e uma motilidade considerável, induzem angiogênese, capacidade de invasão, de originar metástases e perda parcial ou total de suas funções celulares¹.

Carcinomas *in situ* correspondem à evolução inicial de neoplasias malignas epiteliais, em que as células estão limitadas

Denominamos como angiogênese o crescimento vascular localizado, e numerosos estudos, nas últimas décadas, demonstram fortes evidências de que o crescimento tumoral é dependente do desenvolvimento de uma neovascularização específica.

pela membrana basal¹, ou seja, um estágio pré-invasivo do câncer⁶. São, geralmente, pequenos, não invadem a membrana basal ou porção mesenquimal adjacente². Alguns tumores benignos evoluem para neoplasmas malignos e alguns tumores malignos aumentam seu comportamento agressivo no decorrer do tempo (um processo denominado progressão maligna)⁵.

Angiogênese

Para que uma célula evolua de seu estado normal até assumir as características de uma célula neoplásica é necessário à ocorrência de várias mutações, envolvendo ativação de oncogenes, inativação de genes supressores e não resposta a estímulos apoptóticos. Porém, só isto não é suficiente para que esta

célula dê origem a um tumor com volume detectável e capaz de ameaçar a vida de um indivíduo. Um determinado grupo de células consegue manter um crescimento sustentado se existir uma fonte de suprimento sanguíneo específico e constante.

Denominamos como

Carcinomas in situ correspondem à evolução inicial de neoplasias malignas epiteliais, em que as células estão limitadas pela membrana basal, ou seja, um estágio pré-invasivo do câncer.

angiogenese o crescimento vascular localizado, e numerosos estudos, nas últimas décadas, demonstram fortes evidências de que o crescimento tumoral é dependente do desenvolvimento de uma neovascularização específica⁷.

Angiogênese é o desenvolvimento de novos capilares, vindos de um vaso sanguíneo pré-existente, processo comum na inflamação crônica e reparo de feridas⁸. As células endoteliais proliferam em resposta a uma lesão, desempenhando função fundamental de reparo tecidual. Enquanto a lesão se desenvolve, as células são ativadas tanto para conter o dano, como para reparar

o tecido, após a eliminação do agente agressor⁷.

Etapas da angiogênese

As etapas da angiogênese se resumem em:

1. Estímulo angiogênico;
2. Vasodilatação;
3. Degradação da membrana basal do vaso mãe;
4. Migração das células endoteliais;
5. Proliferação das células endoteliais;
6. Formação de brotos capilares e do lúmen com formação de uma nova membrana⁹ (Fig.2).

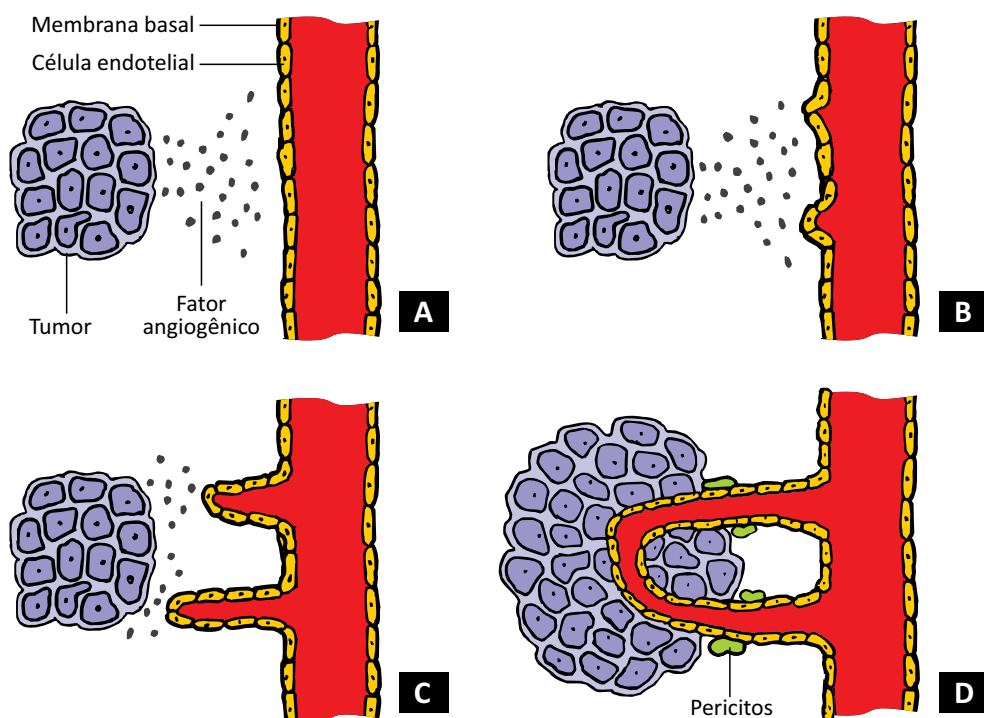


Figura 2. Processo de angiogenese tumoral. Célula neoplasia induzindo a neoformação vascular.

Importância da angiogênese na progressão tumoral

Angiogênese tumoral é a habilidade de células neoplásicas induzirem a formação de novos vasos, além de ser um pré-requisito para o crescimento tumoral acima de 2 mm¹⁰. Para um tumor desenvolver um fenótipo metastático ou letal é necessário primeiro recrutar e sustentar o seu próprio suprimento sanguíneo, tumores incapazes de induzir angiogênese permanecem microscópicos. A angiogênese é necessária para o tumor crescer, invadir e metastatizar¹¹.

O aumento da densidade de microvasos tem sido correlacionado com alto risco de recorrência local, presença de metástase nos linfonodos e diferenciação histológica. Em adição à importância do prognóstico, a identificação de maior densidade de microvasos significa maior angiogênese tumoral, que possibilita o uso racional de terapias antiangiogênicas para estes pacientes¹². Desta forma terapias antiangiogênicas têm sido propostas para o controle de câncer de mama humano e aumento de sobrevida^{13,14,15,16,17}. A inibição da angiogênese representa uma nova oportunidade para tratar metástase pela manipulação do micro-ambiente e do hospedeiro. O uso de inibidores de angiogênese demonstrou efeito terapêutico sinérgico em modelo tumoral de ratos¹⁸.

Metástases

Metástase significa mudança de lugar, transferência, sendo a formação de uma nova lesão tumoral a partir de uma primeira, mas sem continuidade entre elas¹.

Todo tumor maligno tem capacidade de formar metástases ou tumores secundários. As metástases são a maior causa de falha do tratamento do câncer e consequentemente de morte dos pacientes. As células neoplásicas progressivamente adquirem capacidade de metastatizar através de um processo lento de múltiplos passos denominado cascata metastática que envolve interação de diferentes moléculas¹⁹.

A formação de metástases é um processo complexo que depende de interação entre as células malignas e o tecido normal do hospedeiro, especialmente o estroma¹.

A aquisição do fenótipo metastático ocorre pelo acúmulo de diferentes alterações genéticas e celulares que se traduzem em perda do controle de crescimento, desregulação da motilidade, proteólise, modificação da resposta imune e angiogênese¹⁹.

Existem fortes evidências de que a angiogênese esteja relacionada não apenas ao crescimento tumoral, mas também ao processo de formação e desenvolvimento das metástases. A proliferação vascular

As metástases são a maior causa de falha do tratamento do câncer e consequentemente de morte dos pacientes.

gera uma rede de capilares com paredes endoteliais fragmentadas em meio a um tecido formado por células neoplásicas com baixa adesividade entre si, representando um fator favorecedor à penetração e migração celular através da corrente sanguínea⁷.

A combinação destes processos permite que uma ou várias células tumorais ganhe capacidade metastática. O processo de metastatização envolve interações entre as células tumorais, as células do hospedeiro e a matriz extracelular¹⁹.

Etapas da disseminação tumoral

A disseminação tumoral ou metástase é um processo completo, que pode ser resumido nas seguintes etapas:

1. Desprendimento das células do tumor primário;
2. Invasão do tecido local do hospedeiro e entrada no sistema circulatório;
3. Escape à resposta imune do hospedeiro e a outros fatores físicos no interior da circulação sistêmica;
4. Parada em um leito capilar de um órgão distante;
5. Extravasamento do leito capilar para o interstício;
6. Invasão, indução de angiogênese e multiplicação no sítio da metástase¹⁹.

Esses processos ou etapas dependem de alterações na expressão de onco-

A observação clínica demonstra que certos tipos de cânceres têm maior afinidade para metástases em determinados órgãos.

genes e genes supressores de tumor e de sinais gerados no estroma, não só do tumor como também do órgão alvo em que a metástase vai se instalar. Entre as células existentes em uma neoplasia,

somente aquelas que desenvolvem estas propriedades podem ter chance de originar metástases¹.

Padrão de disseminação

A distribuição das metástases varia amplamente, dependendo do tipo histológico e da localização anatômica do tumor primário. A observação clínica demonstra que certos tipos de cânceres têm maior afinidade para metástases em determinados órgãos. A escolha do “órgão alvo” parece ser definida por interações específicas entre moléculas da superfície das células neoplásicas e moléculas da superfície endotelial, que revestem os vasos de determinados órgãos¹⁹.

Vias de disseminação

Qualquer câncer pode disseminar através de diferentes vias, com destaque para a linfática e hematogena.

A via linfática é considerada a principal via para disseminação das neoplasias epiteliais malignas (carcinomas)¹. Linfonodos acometidos, geralmente, encontram-se aumentados de volume e com alterações de forma e consistência,

estes podem ser palpados ou avaliados por exames de imagem (ultrassonografia, tomografia). É importante lembrar que nem toda linfadenomegalia próxima de um câncer é metástase, sendo necessário exame para confirmação da suspeita clínica. Produtos antigênicos dos tumores são levados aos linfonodos e estes reagem formando uma hiperplasia que poderá ser pronunciada, resultando no aumento do órgão¹⁸. Por outro lado, um linfonodo pequeno ou de tamanho normal pode conter micrometástases que só são detectadas por exames minuciosos, geralmente, empregando recursos adicionais para detectar células malignas isoladas, como, por exemplo, técnicas de imuno-histoquímica¹.

Outra via de disseminação também bastante importante é a via hematológica, células cancerosas que penetram na corrente sanguínea podem ser levadas a qualquer parte do corpo. Apesar disso, esse processo não é aleatório, visto que as células tumorais precisam se aderir ao endotélio do órgão alvo e responder aos estímulos quimiotáticos nele gerados. Em geral, as metástases iniciais se formam no órgão mais próximo. Assim, tumores dos órgãos tributários do sistema porta podem se metastizar para o fígado e o pulmão também é um órgão frequente para a doença metastática por meio das veias pulmonares. Entretanto, só o critério anatômico não explica a localização preferencial das metástases, pois as propriedades das células neoplá-

sicas são muito importantes, para dar condição de estas chegarem a um órgão alvo e nele formar uma nova colônia¹.

De acordo com estudos experimentais, o número de células malignas que conseguem penetrar em um vaso sanguíneo é muito maior do que aquelas que originam metástases. A imensa maioria das células tumorais na circulação, cerca de 90%, morrem por fatores diversos, principalmente, pela reposta imunitária do hospedeiro, defesa não imunitária (macrófagos, células NK,) e choque mecânico contra a parede vascular. Esta sobrevivência é maior quando as células tumorais se aderem a plaquetas, linfócitos e fibrina¹. Componentes, tanto da célula quanto dos órgãos, são essenciais para o aparecimento e localização das metástases, servindo de base para sustentar a hipótese de “semente solo” proposta por Paget, ou seja, a semente só prolifera em solo fértil¹.

Carcinogênese

A carcinogênese compreende a formação e desenvolvimento de uma neoplasia, a partir de um processo complexo e multifásico que depende de fenômenos genéticos e epigenéticos espontâneos ou induzidos por agentes carcinogênicos que culminam com o surgimento de clones de células imortalizadas e adquirem a capacidade de invadir os tecidos vizinhos e provocar metástases¹.

Em um indivíduo geneticamente

suscetível, células tumorais podem se originar de células normais, devido à ocorrência de mutações múltiplas e aditivas em genes envolvidos no controle da divisão e diferenciação celulares (oncogenes, genes supressores de tumor, genes para apoptose) ou pela existência de defeitos no sistema de reparo do DNA, resultando em instabilidade genética, que favorece o acúmulo de mutações em regiões críticas do DNA. O processo de carcinogênese inclui três etapas: iniciação, promoção e progressão¹.

Fatores ambientais podem ser determinantes no desenvolvimento do câncer, uma vez que o processo de carcinogênese pode ser induzido por agentes carcinogênicos físicos, químicos ou biológicos^{1,20}. A sensibilidade aos carcinógenos, no entanto, é individual e extremamente variável entre as espécies²⁰.

Tipos de carcinogênese

Carcinogênese física

A relação entre a exposição à radiação ultravioleta solar e o desenvolvimento de determinados cânceres de pele é um dos exemplos mais conhecidos de carcinogênese física²⁰. O desenvolvimento do carcinoma de células escamosas encontra-se claramente relacionado

Fatores ambientais podem ser determinantes no desenvolvimento do câncer, uma vez que o processo de carcinogênese pode ser induzido por agentes carcinogênicos físicos, químicos ou biológicos.

à exposição solar na espécie humana, como, também, ao desenvolvimento desse tipo de neoplasia em cães e gatos de pele pobremente pigmentada e/ou pêlos brancos. Nos gatos, o carcinoma espinocelular encontra-se intimamente relacionado à exposição solar, com uma distribuição clássica sendo freqüente o desenvol-

vimento de lesões localizadas na face, e nas áreas com pouco pêlo: plano nasal, pinas e pálpebras. Lesões tissulares, denominadas ceratose actínica, constituem lesões pré-malignas que precedem o aparecimento do carcinoma de células escamosas “in situ” e invasor^{20,21}.

A inflamação crônica também tem sido apontada na carcinogênese de carcinomas de células escamosas da córnea em cães com ceratite pigmentar²² e apresenta elevada relevância clínica no desenvolvimento dos sarcomas de aplicação felinos²⁰. Inúmeros estudos destacam, ainda, a influência do asbesto, radiação ionizante e o uso de implantes em cirurgias ortopédicas, no desenvolvimento do câncer em animais e na espécie humana^{1,20}.

Carcinogênese química

Na espécie humana, a carcinogênese química é classicamente representada pelo tabagismo, o qual é relaciona-

do ao desenvolvimento de neoplasias malignas no pulmão²⁰. Na Medicina Veterinária, no entanto, existe fraca associação entre a convivência com fumantes e o desenvolvimento de neoplasias pulmonares em cães e gatos, mas existem relatos de maior incidência de carcinomas de células escamosas na cavidade oral e linfomas em gatos expostos à fumaça do cigarro de tabaco^{20,23,24}.

Existem evidências de que pesticidas, herbicidas e inseticidas estejam relacionados ao aumento da incidência de linfomas e carcinomas de células transitórias da bexiga em cães, embora seja difícil comprovar essas evidências, deve-se limitar o uso desses produtos em animais de companhia²⁰.

A ciclofosfamida, um agente citotóxico alquilante, apresenta como um dos seus efeitos colaterais, o desenvolvimento de cistite hemorrágica estéril devido à ação de um de seus metabólitos na mucosa da bexiga, a acroleína, mas pode, eventualmente, favorecer o desenvolvimento do carcinoma de células transitórias da bexiga em seres humanos e cães^{20,25}.

Substâncias hormonais podem ser determinantes no desenvolvimento de uma série de neoplasias dos cães e gatos, com destaque para a ação da testosterona na formação de adenomas perianais

em cães, e do estrógeno e progesterona no desenvolvimento de neoplasias mamárias²⁰.

Carcinogênese biológica

A carcinogênese biológica é realizada, principalmente, por agentes virais capazes de induzir a formação de tumores a partir da integração de seu DNA ao genoma do hospedeiro^{1,20}.

Todos os vírus oncogênicos de RNA são retrovírus e seu genoma, a partir de

uma transcriptase reversa, é convertido em DNA de fita dupla (provírus) que se integra ao genoma celular¹.

Nos cães, o papilomavírus, um vírus de DNA da família papovaviridae, é o melhor exemplo de carcinogênese biológica, uma vez que a infecção pode resultar na formação de tumores benignos

denominados papilomas, localizados em regiões muco-cutâneas ou cutâneas, que, em raras situações, podem se transformar em carcinomas de células escamosas^{20,26}.

Na espécie felina, uma maior variedade de vírus é descrita com potencial carcinogênico. Apesar de ser uma condição clínica menos freqüente, a papilomatose viral felina, provocada por uma espécie de papilomavírus específico dos gatos, pode provocar o crescimento de papilomas em regiões de pele pilosa²⁰.

Todos os vírus oncogênicos de RNA são retrovírus e seu genoma, a partir de uma transcriptase reversa, é convertido em DNA de fita dupla (provírus) que se integra ao genoma celular.

O vírus da leucemia felina (FeLV, feline leukemia vírus), da família retroviridae e subfamília oncornavirinae, é um vírus de RNA, cujo provirus pode se recombinar com inúmeros proto-oncogenes do genoma felino, resultando no desenvolvimento de inúmeras doenças neoplásicas^{20,27}. A partir de uma ou mais recombinações, a infecção pelo FeLV aumenta o risco de desenvolvimento de linfomas em 60% e pode provocar a formação de qualquer neoplasia hematopoiética, com exceção da leucemia de mastócitos, leucemia eosinofílica, policitemia vera e mieloma múltiplo^{20,27,28}. O vírus do sarcoma felino (FeSV, feline sarcoma vírus) é uma recombinação rara do FeLV, que resulta na formação de sarcomas multicêntricos, de rápido crescimento, principalmente, em gatos jovens^{20,28}.

O vírus da imunodeficiência felina (FIV, feline immunodeficiency vírus), da família retroviridae e subfamília lentivirinae, é, da mesma forma que o FeLV, um vírus de RNA, cujos efeitos são provocados pela integração do provirus ao genoma do hospedeiro. No entanto, o efeito na carcinogênese é indireto e decorre da imunossupressão provocada pela infecção, o que reduz, drasticamente, a vigilância imunológica contra as células cancerosas, favorecendo a perpetuação de células que sofreram mutações (iniciadas)²⁰. A infecção por FIV pode favorecer o desenvolvimento de inúmeras neoplasias, com destaque

para o linfoma, cujo risco de desenvolvimento aumenta em 50% em gatos infectados^{20,27}. No entanto, em pacientes com infecções combinadas por FIV e FeLV, a chance de desenvolvimento de linfoma aumenta em 77,3%²⁷.

Etapas da carcinogênese

Iniciação

A fase de iniciação corresponde à transformação celular, sendo considerada irreversível. Geralmente, os agentes iniciadores, são substâncias eletrofílicas, atraídas por moléculas com alta densidade eletrônica, como é o caso das bases nitrogenadas dos ácidos nucleicos, capazes de estabelecer ligações covalentes com o DNA, formando adutos^{29,30}. A falha na reparação destas estruturas permite o aparecimento de mutações genéticas permanentes nas células, com consequente modificação de suas respostas ao microambiente, tornando-as menos responsivas aos fatores que controlam a proliferação e diferenciação celulares^{1,29}.

Dependendo de seu potencial mutagênico, a ação única ou múltipla (efeito cumulativo e somatório) de um agente iniciador, mesmo em doses baixas, pode ser suficiente para desencadear a carcinogênese, no entanto, não é capaz de concluir o processo, pois a formação de um câncer depende da ação de um agente promotor seqüencial à iniciação¹.

Agentes mutagênicos ou iniciadores de destaque incluem o alcatrão, ni-

trosaminas e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos presentes no tabaco, as infecções pelo vírus da leucemia felina, a radiação ultravioleta e a radiação ionizante^{31,32,33,34}.

Promoção

A promoção consiste na proliferação das células iniciadas e é um fenômeno indispensável para a perpetuação da alteração genômica e para o desenvolvimento de uma neoplasia¹.

Ao contrário da iniciação, a promoção é um evento reversível que pode levar vários anos para se estabelecer, e que pode ser interrompido a partir da remoção do agente promotor. Os agentes promotores não se ligam ao DNA e não provocam mutações, mas têm a propriedade de irritar os tecidos e de provocar reações inflamatórias e proliferativas, aumentando a probabilidade de novas mutações^{1,34}.

Inúmeros agentes podem atuar como agentes promotores, como nicotina, formaldeído e fenóis presentes no tabaco, hormônios, alérgenos, calor, infecções por *Helicobacter pylori* e traumas^{1,31,34,35}.

Progressão

A progressão tumoral é um processo reversível, no qual as células neoplá-

sicas adquirem modificações biológicas tendendo para maior agressividade e malignidade¹.

A fase de progressão depende, entre outros fatores, da ocorrência de mutações sucessivas nas células tumorais, com alteração da expressão gênica e do fenótipo neoplásico, permitindo o crescimento descontrolado e autônomo (independente de estímulos aparentes)^{1,2}. De uma forma geral, as células neoplásicas apresentam maior instabilidade genética, o que permite a formação de células com fenótipos diferenciados e vantagens evolutivas³⁶.

Os tumores são formados a partir de um único clone celular que sofreu alterações fisiológicas se desvincilhando dos mecanismos que controlam a proliferação e diferenciação celular¹. A maioria ou totalidade dos cânceres apresentam ou adquirem, em algum estágio de seu desenvolvimento, a capacidade de (1) evasão de apoptose (tornando-se células imortalizadas), (2) autossuficiência na sinalização do crescimento celular, (3) insensibilidade aos sinais que controlam a proliferação celular, (4) replicação ilimitada, (5) angiogênese sustentada, (6) invasão tecidual e metastização.^{36,37}

As células tumorais apresentam ainda, uma desregulação do metabolismo

A promoção consiste na proliferação das células iniciadas e é um fenômeno indispensável para a perpetuação da alteração genômica e para o desenvolvimento de uma neoplasia.

energético celular com maior aptidão para a captação de aminoácidos e síntese de proteínas, maior eficiência no metabolismo da glicose, maior produção de energia e maior tolerância à hipóxia^{1,36}.

As células do câncer são capazes de evadir à resposta imune e provocar inflamação contribuindo para a própria progressão tumoral^{36,37}. Tudo isso só é possível devido à elevada instabilidade genética das neoplasias que abre precedentes, no princípio da expansão clonal, para o surgimento de novas linhagens, subclonais, com características distintas^{1,36}.

O câncer é formado, portanto, por uma população heterogênea de células, resultantes de mutações sucessivas e aleatórias, com diferenças sob os aspectos de imunogenicidade, velocidade de proliferação, capacidade de invasão e disseminação, resistência às drogas e expressão de receptores de fatores de crescimento^{1,2}. Muitos desses clones celulares não sobrevivem, pois não reúnem as propriedades necessárias¹. No entanto, as células mais resistentes e mais adaptadas, com propriedades que oferecem

vantagens na proliferação, sobrevivência e invasão, são selecionadas em um processo de seleção natural semelhante ao proposto por Darwin^{1,2}.

As evidências da existência de células-tronco, nos cânceres, ampliam ainda mais a possibilidade de heterogeneidade nos tumores, mesmo em fases iniciais de seu desenvolvimento¹. Essa população de células, extremamente resistente à apoptose e agentes citotó-

xicos, permite a autorrenovação do tumor e favorece, devido a capacidade de divisão assimétrica, o aparecimento de linhagens com novas mutações e vantagens fenotípicas^{1,37}.

A progressão tumoral, normalmente, resulta na evolução do câncer para um estágio mais agressivo, determinando maior invasividade local e metastização¹ (Fig.3). Mas existem situações, extremamente raras, em que ocorre a involução espontânea ou aumento da diferenciação do tumor,

favorecendo o tratamento e a cura^{1,2}. O ganglioneuroblastoma, por exemplo, é uma neoplasia maligna de origem embrionária, que se desenvolve em pacientes humanos na infância, mas que

O câncer é formado, portanto, por uma população heterogênea de células, resultantes de mutações sucessivas e aleatórias, com diferenças sob os aspectos de imunogenicidade, velocidade de proliferação, capacidade de invasão e disseminação, resistência às drogas e expressão de receptores de fatores de crescimento.

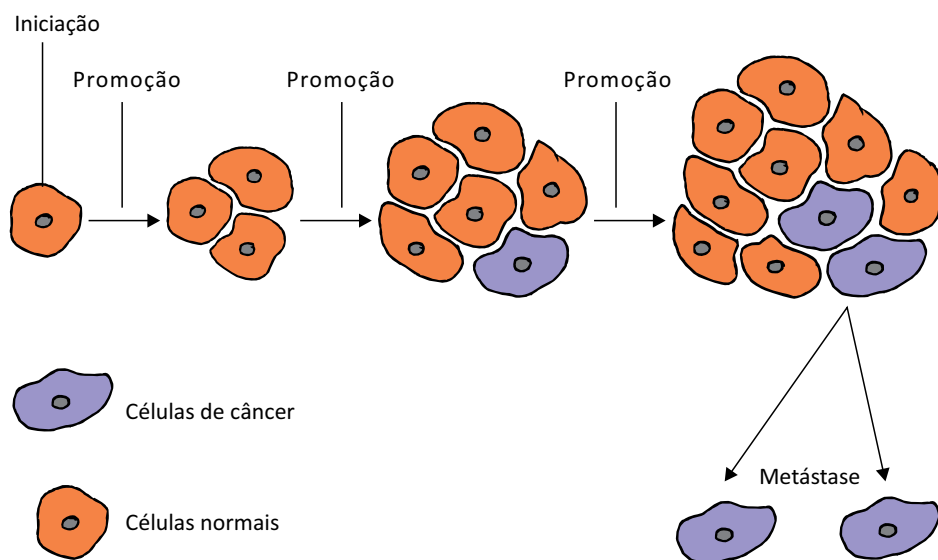


Figura 3. Etapas da carcinogênese

pode se diferenciar em um ganglioneuroma, perdendo suas características de malignidade, o que favorece a exérese cirúrgica¹.

Abordagens terapêuticas, que utilizam agentes indutores de diferenciação, têm sido propostas para alguns tipos neoplásicos, a exemplo do emprego do ácido retinóico ou isotretinoína, no tratamento do carcinoma espinocelular e lesões pré-neoplásicas em gatos^{38,39}.

Referências

- BRASILEIRO FILHO, G.; PEREIRA, F.E.L.; GUIMARÃES, R.C. Distúrbios do crescimento e da diferenciação celulares. In: BRASILEIRO FILHO, G. *Bogliolo Patologia*. 8ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2012. Cap.8, p. 219-276.
- ARGYLE D.J.; KHANNA, C. Tumor biology and metastasis. In: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M.; PAGE, R.L. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 5.ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2013. Cap.2, p.30-50.
- COLLINS, K.; JACKS, T.; PAVLETICH, N.P. The cell cycle and cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, v.94, n.7, p.2776-2778, 1997.
- MASSAGUÉ, J. G1 cell-cycle control and cancer. *Nature*, v.432, n.18, p.298-306, 2004.
- KUSEWITT, D.F. Neoplasia e biologia tumoral. In: ZACHARY, J.F.; MCGAVIN, M.D. *Bases da Patologia em Veterinária*. Sed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. Cap.6, p.289-321.
- STRICKER, T.P.; KUMAR, V. Neoplasia. In: KUMAR, V.; ABBAS, A.K.; FAUSTO, N.; MITCHELL, R.N. *Robins Basic Pathology*. 8ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2007. Cap.6, p.173-224.
- PINHO, M. Angiogênese: O Gatilho Proliferativo. In: PINHO, M., *Biologia Molecular*

- do Câncer: fundamentos para a prática médica. 1ed. Rio de Janeiro. Revinter Ltda, 2005. Cap.10, p.155-162.
8. COTRAN, R.S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. Reparo dos tecidos: crescimento celular, fibrose e cicatrização de feridas. In: COTRAN, R.S.; KUMAR, V.; COLLINS, T.; ROBBINS, S.L. *Patologia estrutural e funcional*. 6ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. Cap.4, p.79-100.
 9. MACHADO, R.D.P. Efeitos da angiotensina II e angiotensina (1-7) na angiogênese in vivo. 2001. 68f. Tese (Doutorado em Ciências) - Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
 10. MORRISON, W.B. Canine and feline mammary tumors. In: MORRISON, W.B. *Cancer in dogs and cats: medical and surgical menegement*. 1ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1998. Cap.39, p.591-598.
 11. FOLKMAN, J. Tumor angiogenesis factor. *Cancer Res.*, v.344, n.8, p.2109-2113, 1974.
 12. SORENMO, K. Canine mamary gland tumors. *Vet. Clin. North Am.: Small Anim. Pract.*, v.33, p.573-596, 2003.
 13. HARRIS, A.L. Antiangiogenesis therapy and strategies for integranting in with adjuvant therapy. *Recent Results Cancer Res.*, v.152, p.341-352, 1998.
 14. TOI, M.; BANDO, H.; KUROI, K. The predctive value of angiogenesis for adjuvant therapy in breast cancer. *Breast cancer*, v.7, n.4, p.311- 314, 2000.
 15. SEARISTO, A.; KARPANEN, T.; ATITALO, K. Mechanism of angiogenesis and their use in the inhibition of tumor growth and metastasis. *Oncogene*, v.19, n.53, p.6122 -6129, 2000.
 16. LEEK, R.D. The prognostic role of angiogenesis in breast cancer. *Anticancer Res.*, v.21, n.6, p.4325-4331, 2001.
 17. SLEDGE G.W. Breast cancer in the clinic: treatment past, treatment future. *J. Mamary Gland Biol. Neoplasia*, v.6, n.4, p.487- 495, 2001.
 18. SORENMO, K.U.; WORLEY, D.R.; GOLDSCHMIDT, M.H. Tumors of the mammary gland. In: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M.; PAGE, R.L. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 3ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2013, Cap.27, p.538-556.
 19. SCHMITT, F.C.; COSTA, C. *Biologia Celular*. In: MARLUCE, B.; LONGATTO FILHO, A. *Aspectos clínicos e laboratoriais dos derrames cavitários*. 1ed. Rio de Janeiro: Revinter Ltda, 2001. Cap.4, 241p.
 20. HENRY, C.J. Chemical, physical, and hormonal factors. In: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M.; PAGE, R.L. *Withrow & MacEwen 's Small Animal Clinical Oncology*. 5ed. Philadelphia: W.B Saunders Company, 2013. Cap.1, Section B, p.15-29.
 21. CARPENTER, J.L.; ANDREWS, L.K.; HOLZWORTH, J. Tumors and tumor like lesions. In: HOLZWORTH, J. *Diseases of the cat: medicine and surgery*. Philadelfia: W.B. Saunders Company, 1987. Vol.1, Cap.11, p.411-413.
 22. BERNAYS, M.E.; FLEMMING, D.; PEIFFER Jr, R.L. Primary corneal papilloma and squamous cell carcinoma associated with pigmentary keratitis in four dogs, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.214, n.2, p.215-217, 1999.
 23. BERTONE, E.R.; SNYDER, L.A.; MOORE, A.S. Environmental tobacco smoke and risk of malignant lymphoma in pet cats. *Am. J. Epidemiol.*, v.156, n.3, p.268-273, 2002.
 24. BERTONE, E.R.; SNYDER, L.A.; MOORE, A.S. Environmental and lifestyle risk factors for oral squamous cell carcinoma in domestic cats. *J. Vet. Intern. Med.*, v.17, n.4, p.557-562, 2003.
 25. WELLER, R.E.; WOLF, A.M.; OYEJIDE, A.; Transitional cell carcinoma of the bladder associated with Cyclophosphamide administration, *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v.15, p.733-736, 1979.

26. WATRACH, A.M.; SMALL, E.; CASE ,M.T. Canine papilloma: progression of oral papilloma to carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.*, v.45, n.5, p.915–920, 1970.
27. FRANCIS, D.P.; COTTER, S.M.; HARDY Jr , W.D. et al. Comparison of virus-positive and virus-negative cases of feline leukemia and lymphoma. *Cancer Res.*, v.39, n.10, p.3866-3870, 1979.
28. HARDY Jr, W.D., ZUCKERMAN, B.E.; MACEWEN, E.G. et al. A feline leukemia and sarcoma virus–induced tumor-specific antigen, *Nature*, v.270, p.249-251, 1977.
29. LOUREIRO, A.P.M.; DI MASCIO, P.; MEDEIROS, M.H.G. Formação de adutos exocíclicos com bases de DNA: implicações em mutagênese e carcinogênese. *Quím. Nova*, v.25, n.5, p.777-793, 2002.
30. FARMER, P.B. DNA and protein adducts as markers of genotoxicity. *Toxicol. Lett.*, v.149, p.3-9, 2004.
31. MARTINEZ, M.A.R.; FRANCISCO, G.; CABRAL, L.S. Genética molecular aplicada ao câncer cutâneo não melanoma. *An. Bras. Dermatol.*, v.81, n.5, p.405-419, 2006.
32. LOEB, L.A.; HARRIS, C.C. Advances in chemical carcinogenesis: a historical review and prospective. *Cancer Res.*, v.68, n.17, p.6863–6872, 2008.
33. KISELOW, M.A.; RASSNICK, K.M.; MCDONOUGH, S.P. et al. Outcome of cats with low-grade lymphocytic lymphoma: 41 cases (1995-2005). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.232, n.3, p.405-410, 2008.
34. KLAUNIG, J.E.; KAMENDULIS, L.M.; HOCEVAR, B.A. Oxidative stress and oxidative damage in carcinogenesis. *Toxicol. Pathol.*, v.38, n.1, p.96-109, 2010.
35. RICCI, V.; ROMANO, M.; BOQUET, P. Molecular cross-talk between *Helicobacter pylori* and human gastric mucosa. *World J. Gastroenterol.*, v.17, n.11, p.1383–1399, 2010.
36. HANAHAN, D.; WEINBERG, R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, v.144, n.5, p.646-674, 2011.
37. MODIANO, J.F. The genetic basis of cancer. In: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M.; PAGE, R.L. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 5ed. Philadelphia: W.B Saunders Company, 2013. Cap.1, Section A, p.1-15.
38. EVANS, A.G.; MADEWELL, B.R.; STANNARD, A.A. A trial of 13-cis-retinoic acid for treatment of squamous cell carcinoma and preneoplastic lesions of the head in cats. *Am. J. Vet. Res.*, v.46, n.12, p.2553-2557, 1985.
39. TOMA, S.; PALUMBO, R.; VINCENTI, M. et al. Efficacy of recombinant alpha-interferon 2^a and 13-cis-retinoic acid in the treatment of squamous cell carcinoma. *An. Oncol.*, v.5, n.5, p.463-465, 1994.



Exame citológico das neoplasias

Laboratório de Patologia Clínica da Escola de Veterinária da UFMG

Rubens Antônio Carneiro* - CRMV-MG1712,

Rodrigo dos Santos Horta - CRVM-MG11669.

* Email para contato: rubensac@ufmg.br

Introdução

Citologia é uma poderosa ajuda na prática veterinária que pode indicar diagnóstico rápido, econômico. O diagnóstico citológico ou a citopatologia é definida como exame morfológico de células, individualmente, sem a presença da arquitetura tecidual. É comumente utilizada para o diagnóstico de processos inflamatórios, parasitários, neoplasias benignas ou malignas, é muito importante para se avaliar a necessidade de cirurgia, a

O diagnóstico citológico ou a citopatologia é definida como exame morfológico de células, individualmente, sem a presença da arquitetura tecidual.

extensão da mesma em relação às margens de segurança, e, principalmente, a rapidez na intervenção. Geralmente, a citologia é realizada primariamente à histopatologia no sentido de se apurar um diagnóstico, aliando-se o baixo grau de invasão do exame citológico

com a quantidade de informação obtida e com a estrutura tecidual da histopatologia^{1,2,3}

Uma citologia pode alterar ou eliminar a necessidade de um procedimento cirúrgico. Massas benignas como lipomas, cistos epidérmicos, pro-

cessos inflamatório, não precisam ser removidas rapidamente e quando o são, a margem de segurança não precisa ser tão acentuada como para uma neoplasia maligna. Qualquer evidência de malignidade sugere o início precoce do tratamento, clínico ou cirúrgico, no último caso, com encaminhamento do material para histopatologia.

A possibilidade de disseminação de células através de punção é inferior a 0,01%, enquanto que, em uma biópsia existe uma probabilidade maior de disseminação comprovada pela presença de células malignas em tecidos inicialmente não comprometidos³. É importante salientar que a citologia não substitui o exame histopatológico, apesar do valor de seu diagnóstico, pois não oferece informações sobre a invasão tecidual, a arquitetura do tecido envolvido e o grau histológico, e os exames, são, portanto, complementares⁴.

As amostras citológicas podem ser originadas de diversas fontes, como: pele e tecido subcutâneo, secreções auriculares, líquidos cavitários (urina, líquido pericárdico, líquido pleural e líquido peritoneal), linfonodos, medula óssea, próstata, mama, entre outras. O uso de preparações citológicas em tecidos doentes é usualmente rápido e fácil, proporcionando, na maioria dos casos, informações preliminares sobre a neoplasia que podem ser usadas para ajudar no planejamento diagnóstico e terapêutico⁴. As técnicas mais comuns

à obtenção de preparações citológicas são: PAAF (Punção aspirativa por agulha fina), aspiração de medula óssea, lavado traqueal e bronco-alveolar.

Métodos de coleta para preparações citológicas

Punção aspirativa por agulha fina (PAAF)

É o método mais simples e comum de colheita de material para exame microscópico, pouco invasivo, realizado, normalmente por aspiração. Pode ser utilizado em: tecidos, linfonodos, glândulas salivares, glândulas mamárias, órgãos e massas internas. Utiliza-se agulha simples de 21- 25 gauges, seringas de 3-20 ml e lâminas de vidro limpas e desengorduradas. Para linfonodos e massas de consistência macia, como os lipomas, pode-se usar seringa de 3 ml ou até agulhas sem seringas realizando a punção não-aspirativa, por capilaridade. Para massas mais firmes recomenda-se a utilização de seringas maiores. Devem-se evitar agulhas de maior calibre devido à possibilidade de se promover a biópsia tipo agulha, dificultando a avaliação microscópica⁵. A técnica pode ser realizada com ajuda de um citoaspirador (Fig. 1), que facilita o trabalho, diminuindo o número de assistentes.

Este método é comumente utilizado para aspiração de massas cutâneas e subcutâneas, massas intratorácicas, intra-abdominais, incluindo fígado, baço e

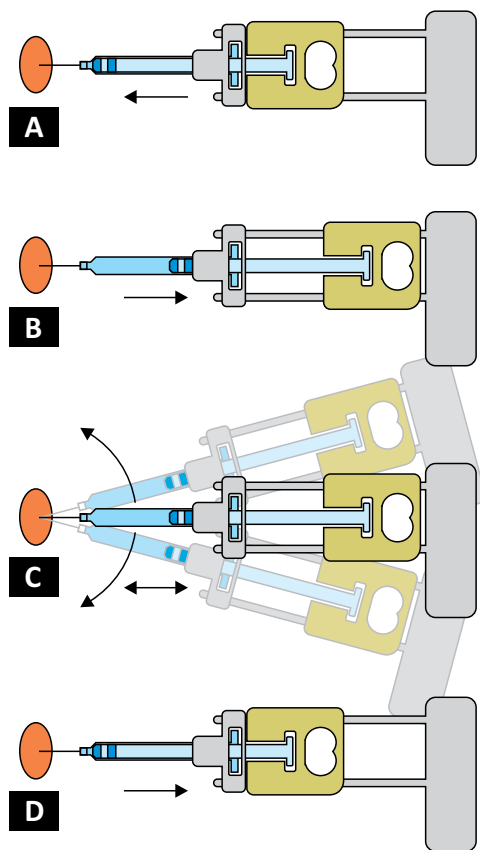


Figura 1 – Uso do citoaspirador
Adaptadas de Meinkoth & Cowell (2002)⁵

próstata. Grandes massas devem ser aspiradas perto da periferia para evitar aspiração de possíveis áreas de necrose. Em punções abdominais e torácicas pode-se fazer a punção aspirativa guiada pelo ultrassom. A punção aspirativa de massas cutâneas e subcutâneas, geralmente, não exige anestesia, mas

A punção aspirativa de massas cutâneas e subcutâneas, geralmente, não exige anestesia, mas punções transabdominais e transtorácicas, que devem ser realizadas mediante sedação ou anestesia, para reduzir o desconforto.

punções transabdominais e transtorácicas, que devem ser realizadas mediante sedação ou anestesia, para reduzir o desconforto. Evita-se a punção nas neoplasias de bexiga, uma vez que o carcinoma de células de transição, tipo tumoral mais frequente, apresenta capacidade excepcional de esfoliação e implantação em outros tecidos⁵.

Para a aspiração de massas, localizadas nas cavidades torácica ou abdominal, é importante a preparação como área cirúrgica, porém, em tecidos comuns, somente com assepsia usando álcool 70%.

A punção com agulha fina pode ser realizada da seguinte forma:

- Estabilize o material a ser aspirado com uma das mãos;
- Introduza a seringa na massa, faça uma pressão negativa de cerca de 3-10 ml com a agulha dentro da massa e em movimento de vai e vem, acione a seringa em várias direções.

O movimento deve ser também direcionado em vários graus de profundidade no sentido de aspirar o material de várias camadas teciduais. Massas teciduais muito fibrosas podem dificultar a aspiração, nestes casos, podem ser usados agulhas de calibre maiores.

- Utiliza-se a introdução apenas da agulha em mas-

- sas muito friáveis e sangrantes, sem aspiração, mas apenas por capilaridade para não provocar sangramento. Neste caso, penetre apenas agulha, a movimente dentro da massa em várias direções, superficial e profundamente cerca de 5-20 vezes ⁶
- d) Libere a pressão do embolo da seringa antes de retirá-la da massa para evitar ruptura de pequenos vasos e até aspiração de tecidos em torno da massa. Pode ocorrer também a sucção do material para dentro da seringa, dificultando a preparação do material.
 - e) Desconecte a agulha da seringa e encha-a com ar;
 - f) Recoloque a seringa na agulha;
 - g) Expulse o ar da seringa através da agulha empurrando o material aí contido para uma lâmina de vidro fazendo um esfregaço com ajuda de outra lâmina;
 - h) Secar a lâmina ao ar e cora-la pelos métodos convencionais. É importante a confecção de várias lâminas, principalmente, para aproveitar a presença do animal no hospital ou clínica.

O número de resultados inconclusivos e coletas insatisfatórias podem ser reduzidos, a partir das seguintes diretrizes:

- a) Evitar aspirar onde houver inflamação e necrose, pois o material pode não ser representativo.

- b) Certificar que a massa ou local teve sua estrutura toda aspirada para evitar erros de interpretação;
- c) Evitar força excessiva na aspiração e, principalmente, na realização do esfregaço para evitar esmagamento e destruição das células;
- d) Use agulhas diferentes para massas diferentes, pois, poderá haver contaminação e diagnóstico errôneo;
- e) Caso aja sangramento, interromper a aspiração e confeccionar o esfregaço somente com o material do canhão da agulha e não aspirar⁵.

Escarificação

Consiste na raspagem da lesão para obtenção do material e é indicada para lesões planas, ulceradas, ou durante a cirurgia⁵.

Esfoliação

Consiste na coleta de material com “swab” ou escovinha. É indicado para a retirada de material do ouvido, vagina, uretra e bexiga⁵. Caso o material não se apresente úmido, pode ser umedecido com solução salina, porém evite substâncias emolientes como óleos que dificultam a aposição. Após a colheita, rola-se o “swab” sobre a lâmina sem esfregá-la, para evitar danos celulares.

A biopsia medular oferece ao clínico informações importantes sobre a atividade hematopoiéticas das células medulares, além de evidenciar a presença de parasitas, invasão medular por células neoplásicas ou mielofitíase.

Coleta de medula óssea

A biopsia medular oferece ao clínico informações importantes sobre a atividade hematopoiéticas das células medulares, além de evidenciar a presença de parasitas, invasão medular por células neoplásicas ou mielofitíase. É um método de fácil execução, mesmo em casos de trombocitopenia grave. Dependendo do animal é feito apenas com anestesia local, da seguinte forma:

- a) Limpe e faça uma anti-sepsia cirúrgica na área a ser puncionada; a área preferida para pequenos animais é a asa do fêmur, a região externa e, em alguns casos, a cabeça do úmero e fêmur;
- b) Faça uma infiltração na pele, tecido subcutâneo e periósteo com pequena quantidade de lidocaína;
- c) Perfure a pele com a agulha de punção, que é composta de um estilete interno tipo mandril, perfure o periósteo. Assim que a agulha estiver firmemente fixada no osso, retire o mandril;
- d) Fixe uma seringa de 10 ml na agulha e faça aspiração da medula com pressão moderada para evitar rompimento de capilares sangüíneos intramedulares, o que provocaria uma diluição do material medular com sangue;
- e) Assim que o material medular fluir na seringa, libere a pressão da seringa, retire a agulha e faça, com o material obtido, vários esfregaços em lâminas limpas e desengorduradas.
- f) Corar com métodos convencionais.

Coleta de fluidos corporais

*Toracocentese*⁹

Em casos necessários, onde se suspeita de processos inflamatórios ou neoplásicos intratorácicos, é feita a punção devidamente delimitada pela radiologia. O material necessário consiste em agulhas normais, tipo 25/7, seringas de tamanhos variados, dependendo da quantidade a ser coletada, que deve ser a mínima possível, dependendo da afecção. As efusões pleurais se abundantes, geralmente, são bilaterais. A punção deve ser realizada na região ventral do tórax, no sétimo ou oitavo espaço intercostal, próximo à junção costovertebral. Acoplar a seringa à agulha e após penetração no local adequado, que deve ser previamente preparado assepticamente, aspirar suavemente. Com o material, preparar o esfregaço conforme indicado e se estiver muito fluido pode-se centrifugá-lo.

*Paracentese*⁹

O local deve ser preparado assepticamente e o animal colocado em decúbito lateral e bem contido. A punção pode ser feita pré ou pós-umbilical, dependendo da localização alterada do baço ou bexiga. Aspirar suavemente o líquido e enviar ao laboratório.

*Artrocentese*⁸

Consiste na aspiração do líquido sinovial. É importante para o auxílio

no diagnóstico de lesões articulares. Com auxílio de uma seringa normal de cerca de 3 ml, o local deve ser puncionado e aspirado, após antissepsia. A articulação deve estar parcialmente fletida e estendida, alternadamente, enquanto se realiza a palpação de sua superfície até que um ponto macio possa ser localizado. Aspira-se pouca quantidade e procede-se o esfregaço de forma convencional e a seguir se faz a coloração.

Lavagem traqueobrônquica⁸

Consiste, basicamente, na instilação de uma solução salina no interior da traqueia e dos brônquios e sua posterior aspiração. Esta solução aspirada contém células que são usadas para diagnóstico de afecções. O lavado endotraqueal é indicado para a colheita de material de gatos e cães de pequeno porte, que devem ser anestesiados, pois serão entubados. O paciente deve ser posicionado em decúbito lateral com o catéter urinário inserido dentro do tubo endotraqueal. Com auxílio de uma seringa, instilar e aspirar rapidamente pequena quantidade de soro fisiológico. Este material deve ser centrifugado e ser preparado um esfregaço com o sedimento. A técnica transtraqueal é indicada para ani-

Os esfregaços são efetuados com líquidos menos viscosos os quais proporcionam mais facilidade no deslizamento da lâmina. Se o fluido é mais viscoso a preparação em forma de “squash” é mais adequada para se obter um preparado citológico mais fino.

mais maiores. Prepara-se a área a ser puncionada depilando-a e anestesiando-a. Introduce-se, então, um cateter vascular com agulha de calibre 18 a 22 no ligamento cricótireóideo e quando este atingir o lúmen da traqueia, o impulse até que alcance a bifurcação bronquial. Instile e aspire, simultaneamente, cerca de 10 ml de soro fisiológico. Este material deve ser centrifugado e preparado

um esfregaço com meios convencionais.

O material coletado de fluidos corporais deve ser acondicionado em frascos sem anticoagulante, frascos com EDTA e para cultura bacteriana.

Confecção das lâminas

Esfregaço de amostras fluídas

Os esfregaços são efetuados com líquidos menos viscosos os quais proporcionam mais facilidade no deslizamento da lâmina. Se o fluido é mais viscoso a preparação em forma de “squash” é mais adequada para se obter um preparado citológico mais fino (Fig. 2).

- a) Pequena amostra deve ser depositada na superfície lateral da lâmina;
- b) Tracionar uma Segunda lâmina na superfície da primeira ao encontro da amostra depositada;

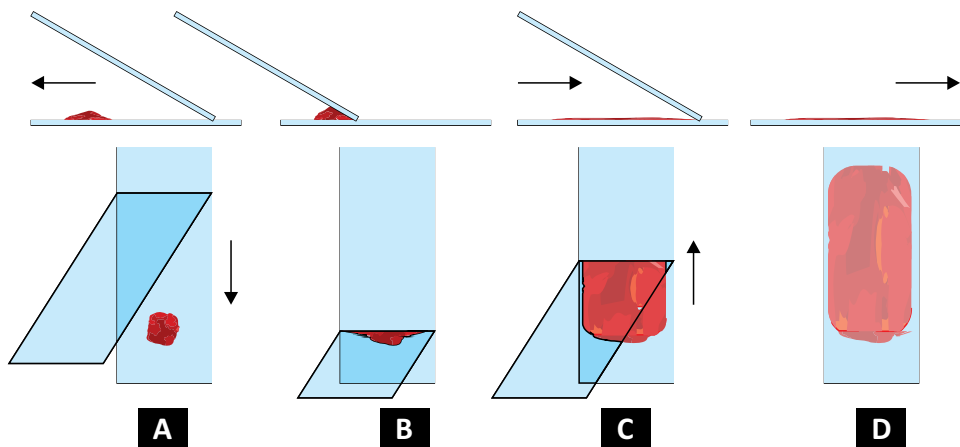


Figura 2 - Confecção do esfregaço fluido

Adaptadas de Meinkoth & Cowell (2002)⁵

c) Como a amostra irá se distribuir uniformemente pela borda da lâmina, empurrar suavemente a lâmina superior, distribuindo a amostra na superfície anterior.

Esmagamento (“squash”)

Utilizada para materiais mais viscosos (Fig. 3).

- Depositar o aspirado sobre a lâmina;
- Colocar uma segunda lâmina sobre a primeira, comprimindo o mate-

rial colhido;

- A lâmina superior é deslizada ao longo da superfície da lâmina inferior, promovendo-se a distribuição do material. Evitar força excessiva para não destruir as células.

Impressão (“in print”)

As preparações citológicas por impressão são realizadas em tecido esfoliado ou ulcerado. Em alguns casos, pode-se esfoliar uma ferida e fazer o “in print”.

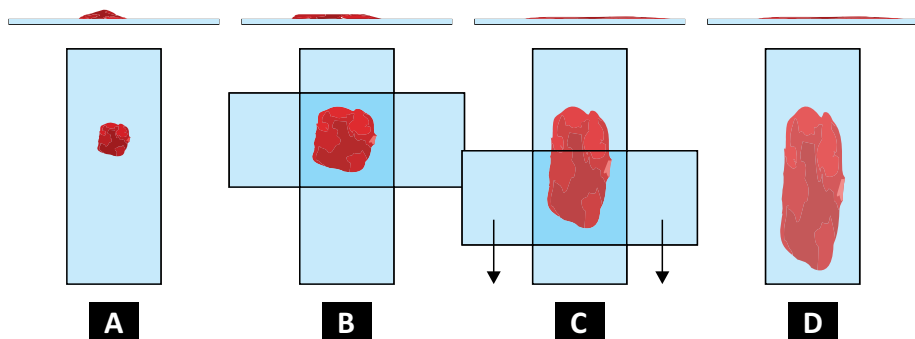


Figura 3 – Confecção do squash

Adaptadas de Meinkoth & Cowell (2002)⁵

- a) Esfolie uma área representativa da lesão com algum material cortante;
- b) A borda deve estar livre de sangue e será retirado com papel de filtro ou gaze. Toque, gentilmente, a superfície esfoliada com uma lâmina de vidro limpa e desengordurada fazendo com que por um tempo rápido a lamina “se adira” ao material a ser examinado. É importante evitar sangramentos para a boa qualidade do esfregaço, que também pode ser feito de material cirúrgico.

Retire a lâmina e seque-a ao ar, corando por corantes de rotina.

Fixação do material

A maioria das preparações citológicas é fixada à seco, principalmente, àquelas a serem coradas pelos corantes de Romanowsky, mas as preparações, em que forem necessários os corantes de Papanicolaou e Shorr, devem ser fixadas com álcool absoluto. Evita-se o uso de vapores de formalina como conservantes, pois podem interferir na coloração¹⁰. É importante que as amostras sejam enviadas ao laboratório sem coloração, para que o técnico utilize a coloração de sua preferência, mas devem ser coradas em um espaço de 24 horas. Algumas células, principalmente,

de medula óssea podem não absorver bem a coloração se a preparação for antiga⁵. As lâminas devem ser armazenadas em caixas ou vasilhames próprios.

Coloração

Os corantes do tipo Romanowsky são tipicamente policromáticos, possuem propriedades tintoriais excelentes para características nucleares e diferenciação núcleo/citoplasma⁵, com destaque para o Panótico (Diff-Quick), Giemsa, Wright, Leishman e May Grunwald. Para lesões inflamatórias em que se buscam neutrófilos e bactérias, o Wright é o corante mais indicado.

O novo azul de metileno não promove uma coloração permanente, mas é considerado um bom corante para neoplasias, células teciduais e fungos. Trata-se de um corante básico, excelente para a visualização de núcleos e nucléolos e granulações de mastócitos.

Os corantes de Papanicolaou são considerados permanentes e amplamente utilizados na ginecologia humana para diagnóstico de neoplasias. Permitem melhor evidência do núcleo e consequentemente as possíveis alterações nele presentes.

É importante que as amostras sejam enviadas ao laboratório sem coloração, para que o técnico utilize a coloração de sua preferência, mas devem ser coradas em um espaço de 24 horas.

Outras colorações, como o Periodic Acid Schiff (PAS), usadas para avaliações de fungos e o Sudam III recomendado para avaliação de lipomas e lipossarcomas, também são utilizados na rotina, no entanto, dado a sua praticidade, o panótico representa o corante mais frequentemente utilizado na rotina clínica de pequenos animais.

Considerações finais

A citologia é um método diagnóstico confiável e minimamente invasivo, mas não substitui o exame histopatológico. Na oncologia veterinária, a citologia é um exame de extrema importância para o diagnóstico, planejamento e condução de um caso clínico. Uma vez que não é possível avaliar a arquitetura tecidual, o resultado pode nem sempre ser conclusivo. A coleta de material e preparação das lâminas, bem como o fornecimento de um histórico detalhado, é fundamental para melhorar a condição e confiabilidade do diagnóstico.

Referências

1. OGILVIE, G.K.; MOORE, A.S. *Managing the veterinary cancer Patient: A Practice Manual*. New Jersey: Veterinary Learning Systems co, 1995. 542 p.
2. DENICOLA, D.; REAGAN, W. J. Using cytology in the Diagnosis of Cancer. In: MORRISON, W.B. *Cancer in Dogs and Cats Medical and Surgical Management*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1998. p.79-94.
3. FRIEDRICHS, K.R.; YOUNG, K.M. Diagnostic cytopathology in clinical oncology. WITHROW, S.J.; VAIL, D.M.; PAGE, R.L. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 5.ed. Philadelphia: Saunders, 2013, cap. 7, p. 111-130.
4. MORRISON, W.B. Diagnostic cytology: Common techniques for obtaining cytology smears. In: MORRISON, W.B. *Cancer in Dogs and Cats Medical and Surgical Management*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1998. p.71-78
5. MEINKOTH, J.; COWELL, R., Sample collection and preparation in cytology: increasing diagnostic yield, *Vet. Clin. Small Anim.*, v. 32, p. 1187-1207, 2002.
6. HENRY C.J.; POPE, E.R. Methods of tumor diagnosis: Fine needle aspiration and biopsy techniques. In: HENRY, C.J.; HIGGINBOTHAM, M.L. *Cancer management in small animal practice*. Canada: Saunders, 2010. p. 41-46.
7. FREITAS, E.F.; OLIVEIRA, S.R. Diagnóstico citológico em Medicina Veterinária. *Cadernos Técnicos de Veterinária e Zootecnia*. n.30, p. 29-47, 1999.
8. PARRY, B.W. Synovial fluid. In; COWELL, R.L.; TYLER, R.D. *Diagnostic cytology of the dog and cat*. California: American Veterinary Publication, 1993. p. 121-136.
9. TVEDTEN, H. Cytology of neoplastic and inflammatory masses. In: WILLARD, M.D.; TVEDTEN, H.; TURNWALD, G.H. *Small Animal. Clinical Diagnosis by laboratory methods*. Philadelphia: Saunders, 1994, p. 321-341.
10. SHELLY, S. Cutaneous lesions, *Vet. Clin. Small Anim.*, v. 32, p. 1-46, 2003.



Diagnóstico anátomo- patológico das neoplasias

Conrado de Oliveira Gamba* - Doutorando do
Programa de Pós-graduação em Patologia/UFMG,
Rodrigo dos Santos Horta - CRVM-MG11669.

* Email para contato: conradogamba@yahoo.com.br

Introdução

Em oncologia veterinária, os patologistas exercem função importante no manejo de neoplasias, pois disponibilizam informações histopatológicas e imuno-histoquímicas relevantes para a defini-

Em oncologia veterinária, os patologistas exercem função importante no manejo de neoplasias, pois disponibilizam informações histopatológicas e imuno-histoquímicas relevantes para a definição do prognóstico e tratamento destas lesões.

ção do prognóstico e tratamento destas lesões. O diagnóstico definitivo destas neoplasias é o histopatológico, porque proporciona detalhes da histomorfologia do tumor como pleomorfismo, grau de



diferenciação, índice mitótico, presença ou ausência de necrose e a precisão da excisão.

Além da avaliação do tumor primário, em oncologia a amostragem de linfonodos é imprescindível e permite o estadiamento de animais portadores de neoplasias mamárias, pelo sistema TNM (tamanho tumoral, envolvimento de nódulos linfáticos e presença de

metástases à distância), além de ser uma importante informação para a determinação da sobrevida e do tratamento de pacientes oncológicos, em geral.

Coleta e remessa de material

Os cuidados com a coleta e remessa de material são fundamentais para assegurar a qualidade do exame anatomo-patológico.

Após o procedimento de exérese das neoplasias o espécime deve ser imediatamente acondicionado em recipientes com diâmetro de abertura largos, contendo os chamados fixadores histológicos responsáveis pelo retardo dos efeitos post mortem dos tecidos (inibição ou interrupção do processo autólise), mantendo sua arquitetura normal. Existem vários tipos de fixadores, porém, o mais utilizado, atualmente, por ser mais acessível e de uso simples, é o formaldeído 10% tamponado neutro. É importante salientar que para uma fixação adequada, o mesmo deve representar de 10 a 20 vezes o volume do material fixado. O período necessário para a fixação é dependente do tamanho da amostra e pode variar de 12 a 24 horas^{1,2}. Amostras que excedem o período de fixação de 48 horas podem comprometer o procedimento imuno-histoquímico, assim, é aconselhável o acondicionamento das mesmas em álcool 70%³.

Além disso, é imprescindível a iden-

tificação correta do material a ser encaminhado para o laboratório de patologia. Para isso os frascos devem ser rotulados em letra legível (nome do remetente, procedência, identificação do animal) e acompanhados por uma requisição informando os dados do paciente (nome, idade, raça, espécie) e do proprietário (nome completo e telefone para contato), além das informações do espécime (data da coleta, localização da lesão, tamanho da lesão, presença

ou não de ulceração e o tipo de procedimento cirúrgico), histórico clínico e quadro clínico do animal, dentre outros dados necessários para a obtenção do diagnóstico definitivo¹.

Avaliação macroscópica

Após o recebimento do material o patologista responsável realiza a avaliação macroscópica que inclui observação, descrição e amostragem do espécime. O primeiro passo nesta análise é a identificação do órgão/tecido contendo a lesão, posteriormente executando-se a descrição da aparência externa e medição do espécime. Subsequentemente, efetua-se a descrição da consistência do material, além da presença de nódulos superficiais ou internos. A etapa posterior

Outras medidas também são importantes na avaliação macroscópica de neoplasias, dentre elas a identificação das margens profundas e laterais com tinta nanquim, que permite a avaliação da suficiência da excisão cirúrgica que quando, não alcançada pode direcionar para a utilização de terapias adjuvantes.

consiste na secção do material e descrição da aparência da superfície de corte especificando a presença de nódulos ou massas tumorais e suas medidas. A medição do tamanho das lesões é importante em oncologia, pois permite o estadiamento dos pacientes pelo sistema TNM comumente utilizado para definição do prognóstico e do tratamento das neoplasias mamárias. O corte do material pode revelar outras características, como: rangência (característica

geralmente observada em tumores mistos mamários caninos) e untuosidade (observada em lipomas cutâneos). Outras medidas também são importantes na avaliação macroscópica de neoplasias, dentre elas a identificação das margens profundas e laterais com tinta nanquim, que permite a avaliação da suficiência da excisão cirúrgica que quando, não alcançada pode direcionar para a utilização de terapias adjuvantes.

Processamento do material

Após o processo observacional e descritivo da macroscopia executa-se a amostragem do material para encaminhamento e processamento. Diante da heterogeneidade, no que se refere ao

tamanho das amostras recebidas em laboratórios, o número de fragmentos encaminhados para o processamento e avaliação microscópica deve ser determinado de acordo, principalmente, com o tamanho do espécime. Para neoplasias mamárias é preconizada a retirada de três fragmentos em amostras entre 3-5 cm de diâmetro; a retirada de cinco fragmentos foi determinada para amostras medindo acima de 5 cm de diâmetro⁴. Evita-se amostragem de áreas necróticas centrais de neoplasias priorizando sempre às periféricas.

Após a fixação e a amostragem, inicia-se a etapa de processamento do material que consiste na impregnação do tecido com uma substância de consistência firme que permita, posteriormente, seccioná-lo em camadas delgadas. Pelo fácil manuseio e bons resultados, a parafina é a mais utilizada neste procedimento. As etapas do processamento são: desidratação, realizada com utilização de álcool em concentração crescente; diafanização com a substituição do álcool, agora presente nos tecidos, por xilol; impregnação do tecido com parafina fundida a 60°C. Na etapa de impregnação com parafina aconselha-se não exceder a temperatura limite de 60°C, pois esta prática pode

A definição do diagnóstico definitivo de neoplasias ocorre, principalmente, pela avaliação histopatológica de dois quesitos principais, como: características de malignidade e origem/histogênese do tecido neoplásico.

levar à perda de epítomos sensíveis às temperaturas elevadas inviabilizando a realização da técnica de imuno-histoquímica³.

As outras etapas, que sucedem o processamento, são a microtomia (corde dos blocos de parafina em fitas de 3 a 5 µm), o acondicionamento do corte em lâminas histológicas e o aquecimento

do corte em estufa a 60°C. É importante ressaltar que para realização da técnica de imuno-histoquímica o aquecimento não deve exceder 37°C, além disso, para melhor aderência dos cortes aconselha-se utilizar lâminas histológicas especiais com carga positiva ou gelatinizadas^{5,6}. Após condicionamento em estufa, realiza-se coloração por hematoxilina e eosina e fixação de lamínulas. O desfecho destas etapas se dá pela visualização do material em microscopia óptica de luz com descrição histopatológica e determinação do diagnóstico definitivo com auxílio ou não da técnica de imuno-histoquímica.

Avaliação microscópica

A definição do diagnóstico definitivo de neoplasias ocorre, principalmente, pela avaliação histopatológica de dois quesitos principais, como: características de malignidade e origem/histogênese do tecido neoplásico.

A identificação precisa do tecido de origem de uma neoplasia é essencial para o seu diagnóstico definitivo sendo possível determinar os tecidos epiteliais ou mesenquimais em que o tumor se desenvolveu.

A definição do caráter benigno ou maligno do tecido neoplásico se baseia nas características histológicas de malignidade, dentre elas: a delimitação da neoplasia, presença de metástase, presença de invasão linfática e/ou estromal, índice mitótico, status de diferenciação e características celulares como anisocitose, anisocariose e proporção núcleo/citoplasma⁷.

Outros métodos também podem ser indicativos de prognóstico dos tumores, além de influenciar na decisão da conduta terapêutica pelo oncologista. Dentre eles destaca-se a graduação histológica que baseada nas características histopatológicas de diferenciação tumoral determina graus que variam de I a III às neoplasias. Em neoplasias mamárias, principalmente em carcinomas tubulares, o sistema de graduação histológica é de extrema importância na determinação do protocolo terapêutico de eleição^{8,9,10,11}. Este sistema leva em consideração características como pleomorfismo, formação tubular e índice

mitótico classificando as neoplasias em graus I, II e III¹². Outro exemplo, são os mastocitomas cutâneos que, com base no índice mitótico, pleomorfismo celular e quantidade de grânulos intracitoplasmáticos, são graduados em graus I, II e III^{10,11}.

Colorações especiais (histoquímicas)

Outros métodos morfológicos, como as colorações especiais, podem também ser aplicados para auxílio na determinação do diagnóstico definitivo das lesões neoplásicas. Dentre as colorações pode-se destacar o Ácido Periódico de Schiff (PAS), importante para a diferenciação entre áreas carcinomatosas in situ e invasão estromal através da evidencição da membrana basal, e que além

disso, possibilita a identificação de glicogênio; Tricrômico de gomori que permite, principalmente, a visualização de colágeno diferenciando fibrossarcomas de outras neoplasias mesenquimais; Fontana de Masson, evidencia a presença de melanina nos melanomas; Azul de toluidina, assim como o Giemsa, permite a visualização de grânulos intracitoplasmáticos produzidos por mastócitos, consequentemente, auxiliando tanto na identificação de mastocitomas cutâneos

A técnica de imuno-histoquímica, além de auxiliar na definição do diagnóstico definitivo, também auxilia na determinação do prognóstico e da conduta terapêutica mais adequada para o paciente oncológico.

quanto na graduação dos mesmos².

Imuno-histoquímica

Alguns tumores indiferenciados podem oferecer dificuldade na determinação da histogênese, sendo aconselhado, nestes casos, a utilização de marcadores imuno-histoquímicos específicos para células epiteliais (citoqueratina AE1/AE3) e mesenquimais (vimentina). Algumas neoplasias podem assumir aspecto de células isoladas, denominadas neoplasias de células redondas, que são representadas, principalmente, por mastocitomas, Tumores Venéreos Transmissíveis (TVT), linfomas, plasmocitomas e histiocitomas. A diferenciação entre estes tumores ocorre, especialmente, pela avaliação dos aspectos morfológicos aliados às características clínicas dos pacientes, porém, em algumas situações, diante da semelhança morfológica, pode haver a necessidade de utilização da técnica de imuno-histoquímica na determinação do diagnóstico definitivo. Dentre os principais marcadores imuno-histoquímicos utilizados destaca-se o CD117/c-kit usado para identificação de mastocitomas; o CD3 para o diagnóstico de linfomas de linfócitos T; o CD79a para identificação de linfomas de linfócitos B e de plasmocitomas; e a vimentina no diagnóstico de TVT^{13,14,15,16}.

A técnica de imuno-histoquímica, além de auxiliar na definição do diagnóstico definitivo, também auxilia na

determinação do prognóstico e da conduta terapêutica mais adequada para o paciente oncológico. Características como índice de proliferação celular elevado (determinado pelo marcador Ki-67/MIB-1) e negatividade para o receptor de estrógeno são relacionadas a um prognóstico desfavorável de neoplasias, em que o segundo, principalmente, relaciona-se a neoplasias mamárias^{17,18}.

Considerações finais

Diante do exposto, o adequado exame anatomopatológico fornecerá ao oncologista clínico informações a respeito da evolução clínica (prognóstico) ou mesmo informações para a terapêutica específica (preditivo) de uma determinada neoplasia. Resultados mais fidedignos podem ser alcançados com uma maior interação e troca de informações entre clínicos e patologistas.

Referências

1. VASCONCELOS, A.C. Necrópsia e remessa de material para laboratório em medicina veterinária. 2ª Ed. Teresina, Universidade Federal do Piauí, 1987.
2. HRUBAN, R.R.; WESTRA, W.H.; PHELPS, T.H.; ISACSON, C. *Surgical pathology dissection*. Springer-Verlag New York, Inc. 1996.
3. WERNER, M.; CHOTT, A.; FABIANO, A.; BATTIFORA, H. Effect of Formalin Tissue Fixation and Processing on Immunohistochemistry. *Am. J. Surg. Pathol.*, V. 24, N. 7, P. 1016-1019, 2000.
4. ESTRELA-LIMA A.; ARAUJO M.S.S.; COSTANETO, J.M. et al. Immunophenotypic features of tumor infiltrating lymphocytes from mammary carcinomas in female dogs associated with prognostic factors and survival rates. *BMC Cancer*, v. 10, p. 1-14, 2010.

5. SCHUTTE, B.; REYNDERS, M.M.; BOSMAN, F.T.; BLIJHAM, G.H. Effect of tissue fixation on anti-bromodeoxyuridine immunohistochemistry. *J. Histochem. Cytochem.*, v. 35, n. 11, P. 1343-1345, 1987.
6. FARMILO, A.J. Fixation and Processing. In: FARMILO, A.J. *Education Guide Immunohistochemical Staining Methods* Fourth Edition, California: Dako, 2006.
7. CULLEN, J.M.; PAGE, R.; MISDORP, W. An overview of cancer pathogenesis, diagnosis and management In: MEUTEN, D.J. *Tumors in Domestic Animals*. 4. ed. Iowa: Blackwell, 2002. Cap. 1, p. 3-44.
8. ELSTON, C.W.; ELLIS, I.O. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, v. 19, n. 5, p. 403-410, 1991.
9. ELSTON, C.W.; ELLIS, I.O. Assessment of histological grade. In: *The breast*, Third Ed. Churchill Livingstone, London, 1998. p. 365-384.
10. GOLDSCHMIDT, M.H.; HENDRICK, M.J. Tumors of the skin and soft tissues In: MEUTEN, R.G. *Tumors in domestic animals*. 4. ed. Iowa: Blackwell, 2002. Cap. 2, p. 45-117.
11. MISDORP, W. Malignant Mammary tumors in the dog and cat. In: MEUTEN, D.J. *Tumors in domestic animals*. 4. ed. Iowa: Blackwell, 2002. Cap. 12, p. 589-606.
12. CASSALI, G.D.; LALLAVE, G.E.; DE NARDI, A.B. et al. Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors. *Braz. J. Vet. Pathol.*, v. 4, n. 2, p. 153-180, 2011.
13. GIMENO, E.J.; MASSONE, A.R.; MARINO, F.P.; IDIART, J.R. Intermediate filament expression and lectin histochemical features of canine transmissible venereal tumour. *APMIS*, v. 103, n. 9, p. 645-650, 1995.
14. MILNER, R.J.; PEARSON, J.; NESBIT, J.W.; CLOSE, P. Immunophenotypic classification of canine malignant lymphoma on formalin-mixed paraffin wax-embedded tissue by means of CD3 and CD79a cell markers. *Onderstepoort J. Vet. Res.*, v. 63, n. 4, p. 309-313, 1996.
15. WEBSTER, J.D.; KIUPEL, M.; KANEENE, J.B. et al. The use of KIT and tryptase expression patterns as prognostic tools for canine cutaneous mast cell tumors. *Vet. Pathol.*, v. 41, n. 4, p. 371-377, 2004.
16. FERNANDEZ, N.J.; WEST, K.H.; JACKSON, M.L.; KIDNEY, B.A. Immunohistochemical and histochemical stains for differentiating canine cutaneous round cell tumors. *Vet. Pathol.*, v. 42, n. 4, p. 437-445, 2005.
17. PENA, L.L.; NIETO, A.I.; PÉREZ-ALENZA, D. et al. Immunohistochemical detection of Ki-67 and PCNA in canine mammary tumors: relationship to clinical and pathologic variables. *J. Vet. Diagn. Invest.*, v. 10, n. 3, p. 237-246, 1998.
18. NIETO, A.; PEÑA, L.; PÉREZ-ALENZA, M.D. et al. Immunohistologic detection of estrogen receptor alpha in canine mammary tumors: clinical and pathologic associations and prognostic significance. *Vet. Pathol.*, v. 37, n. 3, p. 239-247, 2000.



Cirurgia oncológica

bigstockphoto.com

Rodrigo dos Santos Horta* - CRVM-MG11669.

Email para contato: rodrigohvet@gmail.com

Introdução

A ressecção cirúrgica representa a modalidade terapêutica mais antiga, capaz de interferir, de forma significativa, na evolução do câncer^{1,2}. A cirurgia oncológica foi implementada no século XVI, no entanto, seu desenvolvimento esteve limitado aos conhecimentos sobre anestesia, antisepsia e controle analgésico^{1,3}. No

A ressecção cirúrgica representa a modalidade terapêutica mais antiga, capaz de interferir, de forma significativa, na evolução do câncer.

século XIX, William Halsted introduziu princípios cirúrgicos básicos, com o objetivo de prevenir infecções e favorecer a cicatrização tecidual, mas também desenvolveu uma série de normas e recomendações gerais para a cirurgia oncológica que continuam apresentando importante valor prático^{2,3}.

Os objetivos da cirurgia oncológica podem ser definidos conforme a fun-

ção do cirurgião: diagnóstico, tratamento e prevenção^{2,3}.

Princípios da cirurgia oncológica

Ressecção contínua e margens de segurança

A cirurgia oncológica preconiza a ressecção contínua do tumor dentro de planos teciduais macroscopicamente normais, objetivando a obtenção de amplas margens de segurança (Fig. 1)^{2,3}.

De uma forma geral, recomenda-se a excisão com margens de um a três centímetros em todas as direções, inclusive na profundidade². A agressividade

cirúrgica, no entanto, depende do tipo e graduação da neoplasia a ser tratada, do tamanho e localização do tumor e de sua capacidade de invasão tecidual^{1,3}.

O tipo de tecido envolvido também é relevante para a definição das margens: fâscias musculares e tecidos ósseos, representam barreiras físicas relativamente eficientes no controle do crescimento tumoral, enquanto o tecido adiposo mostra-se ineficiente, sendo, normalmente, indicadas margens cirúrgicas superiores a um centímetro².

A ressecção cirúrgica pode ser classificada, conforme os planos teciduais dissecados em intracapsular, marginal, ampla e radical^{2,3}.

A ressecção intracapsular envolve

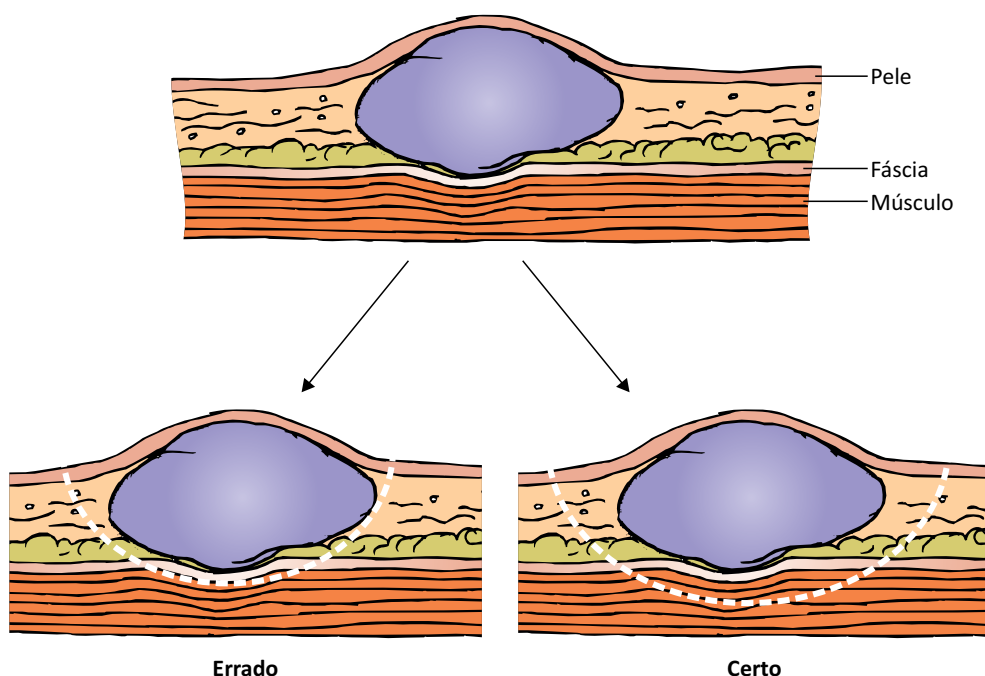


Figura 1: Representação esquemática de ressecções cirúrgicas incompletas e completas, respectivamente
Adaptado de FARESE et al., 2006³

a dissecação da pseudo-cápsula do tumor provocando sua redução, mas deixando doença macroscópica no sítio cirúrgico³. A ressecção marginal consiste na extirpação do tumor próximo à pseudo-cápsula, o que, normalmente, resulta em doença microscópica residual^{2,3}. Ressecções intracapsulares ou marginais são indicadas apenas para lesões de natureza benigna ou quando a remoção completa não é viável, implicando na necessidade de terapias adjuvantes, com destaque para a radioterapia e quimioterapia, que se mostram mais eficazes no tratamento da doença microscópica³. A probabilidade de se deixar doença microscópica é, drasticamente, reduzida quando ressecções amplas ou radicais são utilizadas².

Cirurgias amplas consistem na remoção do tumor com margens completas de tecidos normais em todas as direções, enquanto cirurgias radicais resultam na remoção completa de uma estrutura anatômica ou do compartimento que contém o tumor, resultando, normalmente, em prejuízos funcionais e estéticos^{2,3}.

É importante lembrar que excisões incompletas nem sempre irão resultar

Cirurgias amplas consistem na remoção do tumor com margens completas de tecidos normais em todas as direções, enquanto cirurgias radicais resultam na remoção completa de uma estrutura anatômica ou do compartimento que contém o tumor, resultando, normalmente, em prejuízos funcionais e estéticos.

em recorrência do tumor e que determinadas neoplasias podem recidivar, mesmo em pacientes cuja excisão cirúrgica foi completa pelo desprendimento de células neoplásicas no sítio cirúrgico, durante a manipulação do tumor e ressecção dos tecidos^{4,5}.

Manipulação delicada dos tecidos

A manipulação delicada dos tecidos é um princípio básico da cirurgia geral, fundamental para garantir a viabilidade dos tecidos e favorecer o processo de cicatrização³. Na cirurgia oncológica os tecidos tumorais devem ser manipulados, gentilmente, para evitar o desprendimento de células neoplásicas no leito da ferida cirúrgica⁶. A limpeza abundante do leito cirúrgico, com solução fisiológica, pode auxiliar na remoção mecânica de células neoplásicas que, eventualmente, se desprenderam, mas não substitui o tratamento delicado dos tecidos³.

Hemostasia precoce

Células neoplásicas são constantemente liberadas na circulação venosa e linfática. A hemostasia precoce dos vasos (principalmente venosos) tem como objetivo prevenir a liberação de grandes êmbolos tumorais na circulação

sistêmica, com destaque para os tumores que dispõem de amplo suprimento vascular, como: neoplasias esplênicas, testiculares e pulmonares³.

Objetivos da cirurgia oncológica

Cirurgia para diagnóstico

O diagnóstico de uma neoplasia é fundamental para a definição de um prognóstico preciso e para a escolha do tratamento mais adequado⁷. A biópsia ou excisão cirúrgica de qualquer tecido em que se suspeite de envolvimento neoplásico resulta em avaliação histopatológica, pois é o único método capaz de diagnosticar com precisão a maioria dos processos tumorais^{3,7}. As biópsias excisionais, em que os tumores são extirpados com margens amplas, permitem o diagnóstico e tratamento em uma única intervenção cirúrgica e são, normalmente, preferíveis às biópsias incisionais, nas quais as amostras de diferentes locais da neoplasia são recolhidas na tentativa de se estabelecer o diagnóstico². A interpretação do exame histopatológico, bem como o momento e a forma de coleta do tecido, representam uma das etapas mais cruciais no manejo

A interpretação do exame histopatológico, bem como o momento e a forma de coleta do tecido, representam uma das etapas mais cruciais no manejo de um paciente com câncer, em que a biópsia não pode comprometer uma ressecção cirúrgica curativa subsequente.

de um paciente com câncer, em que a biópsia não pode comprometer uma ressecção cirúrgica curativa subsequente^{2,3}.

Cirurgia para tratamento

Ressecção do tumor primário

A intervenção cirúrgica no paciente oncológico é um dos métodos mais efetivos no tratamento da maioria dos tumores sólidos em cães e gatos, e pode,, em muitos casos, oferecer a possibilidade de cura³. No entanto, antes de se estabelecer esse objetivo, é necessário reunir o máximo de informações relacionadas ao paciente e à neoplasia.

A cirurgia curativa depende de um planejamento extremamente detalhado, obtido a partir da reunião de informações sobre o tipo e graduação do câncer a ser tratado, o estadiamento do paciente, os efeitos locais e sistêmicos esperados para cada tumor, o prognóstico do paciente e as opções de tratamento complementares e alternativos disponíveis^{1,3}. A possibilidade de cura deve considerar a quantidade de lesão que será provocada ao paciente, em termos estéticos e funcionais, assim como o estado de saúde, estilo de vida e nível de atividade de cada indivíduo⁸. A

analogia proposta por Cady¹ ilustra bem a importância desses critérios na abordagem cirúrgica: a biologia tumoral e a seleção adequada dos casos são mandatórias e podem ser representados pelo “rei” e pela “rainha” em uma monarquia, enquanto os detalhes técnicos dos procedimentos cirúrgicos são, analogamente, representados pelos príncipes e princesas da realeza, que, frequentemente, tentam destronar seus soberanos, conquistando algumas vitórias, mas que normalmente são temporárias¹. Apesar disso, o resultado do tratamento encontra-se relacionado também à técnica cirúrgica utilizada, em que os princípios da cirurgia oncológica não podem ser negligenciados^{1,3}.

A cirurgia é o método mais amplamente utilizado para o controle regional da doença e representa a primeira opção terapêutica em pacientes com estadiamento inicial, portadores de neoplasias localizadas e com baixo potencial metastático³.

A primeira cirurgia é aquela que oferece a maior chance de cura ao paciente, ratificando a importância do planejamento terapêutico^{1,2,3}. Tumores não tratados levam mais tempo para se disseminarem do que tumores recorrentes. Remoções cirúrgicas incompletas deixam para trás os componentes mais invasivos e agressivos do tumor³. Lesões

recidivantes tornam-se, portanto, potencializadas com capacidade de se infiltrar em planos teciduais anteriormente não envolvidos, com a perda da anatomia, alteração da vascularização e da resposta imunológica local^{1,3}. Dessa forma, é importante que cicatrizes referentes aos procedimentos anteriores, inclusive biópsias incisionais, sejam excisados em continuidade ao tumor primário³.

Exérese de linfonodos regionais

Inúmeros questionamentos a cerca da remoção de linfonodos regionais

em pacientes com câncer continuam sem resposta^{2,3}. Linfadenopatias são caracterizadas por alterações na forma, volume ou consistência dos linfonodos, podendo ser provocadas por inflamações, estímulos imunológicos (hiperpla-

sia reacional) e neoplasias⁹. A avaliação citológica por Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF), geralmente, permite a diferenciação destes processos^{9,10}. O linfoma é a neoplasia mais frequentemente diagnosticada a partir da PAAF de linfonodos, seguida pelas metástases de tumores sólidos, em que, geralmente, as neoplasias epiteliais apresentam maior potencial de disseminação para linfonodos do que as neoplasias mesenquimais^{11,12}. Nesse contexto, os linfonodos podem representar

A primeira cirurgia é aquela que oferece a maior chance de cura ao paciente, ratificando a importância do planejamento terapêutico.

um sítio primário de metástase ou um indicador de doença sistêmica¹³. Na primeira situação é importante investir na cirurgia, apesar do consentimento da necessidade de quimioterapia adjuvante. No segundo caso, no entanto, a exérese dos linfonodos acometidos, embora não contribua com a sobrevida do paciente, pode favorecer a resposta aos tratamentos adjuvantes, controlar, mesmo que temporariamente, efeitos sistêmicos da neoplasia (síndromes paraneoplásicas) e prevenir ou reduzir obstruções no intestino grosso e trato urinário^{3,13}.

Linfonodos macroscopicamente normais podem conter micrometástases. Dessa forma, linfonodos que drenam regiões acometidas por neoplasias devem, sempre que possível, ser investigados, a partir da coleta de material por PAAF ou biópsia, incisional ou excisional, para estadiamento do paciente, fundamental na decisão por tratamentos adjuvantes³. No entanto, a remoção profilática de linfonodos normais pode comprometer a resposta imune local e agregar morbidade ao paciente, com impacto na sobrevida, sendo contraindicada em regiões cuja importância da drenagem linfática é crítica, como no caso dos linfonodos mediastinais, dos linfonodos sublobares^{3,13} ou quando existe proximidade e aderência à estruturas vitais.

O conceito de linfonodo sentinela (primeiro linfonodo a receber o fluxo linfático de um tumor primário)

tornou-se importante no tratamento do câncer, na Medicina Humana, particularmente, para as neoplasias da mama³. A aplicação do azul patente ou fluoresceína na região do tumor primário permite a identificação do primeiro linfonodo que recebe o fluxo linfático. O linfonodo sentinela é então removido e submetido à análise histopatológica e, a dissecação dos planos linfáticos mais profundos é indicada nos casos de positividade^{3,13}. Na Medicina Veterinária, no entanto, o estadiamento do linfonodo sentinela não apresenta a relevância e importância demonstrada na Medicina Humana, devido à menor complexidade das conexões e drenagens linfáticas, mas existem indicações potenciais e a técnica pode ser útil para determinadas neoplasias da cabeça e pescoço³.

Ressecção da doença metastática

No tratamento do paciente com câncer, a cirurgia pode ser indicada também para a remoção de doença metastática, principalmente, quando se trata de lesões únicas no parênquima pulmonar e fígado^{2,3}. Apesar de ocorrer em pacientes jovens, o câncer apresenta maior prevalência em pacientes idosos, no entanto, a idade cronológica nem sempre se encontra relacionada à idade fisiológica³. O tratamento cirúrgico, por mais agressivo que seja não pode ser negado a cães e gatos idosos que apresentam as funções orgânicas preservadas, baseando-se apenas na idade^{1,3}.

Intenção paliativa

Em alguns pacientes, o objetivo da cirurgia no tratamento é apenas paliativo, sem benefício na sobrevida, mas priorizando a qualidade de vida³. A esplenectomia, devido à ruptura de um hemangiossarcoma primário do baço, tem como objetivo conter a hemorragia, mas, provavelmente, terá pouco impacto na sobrevida do paciente^{1,3}. De forma semelhante, pacientes com doença pulmonar metastática assintomática não terão aumento na sobrevida caso o tumor primário seja removido, mas tal procedimento deve ser indicado se o tumor primário estiver associado à dor e infecção, limitando a vida do paciente, como no caso de osteossarcomas apendiculares dos cães e neoplasias mamárias ulceradas^{3,14}. A cirurgia paliativa deve ser considerada de forma cuidadosa, pois a morbidade do procedimento, muitas vezes pode não justificar o ganho esperado.

Citorredução

A remoção incompleta de um tumor, intencional ou não, é raramente indicada, mas frequentemente realizada^{2,3}. Cirurgias citorredutoras resultam na seleção das células mais resistentes de um tumor e a remoção de 99,9% de um tumor de um centímetro (1×10^9 células)

Cirurgias citorredutoras resultam na seleção das células mais resistentes de um tumor e a remoção de 99,9% de um tumor de um centímetro (1×10^9 células) deixa no sítio cirúrgico um milhão de células tumorais.

deixa no sítio cirúrgico um milhão de células tumorais³. O exame histopatológico deve avaliar as margens cirúrgicas com o auxílio de tinta nanquim, no entanto, é virtualmente impossível para os patologistas avaliarem todas as margens de uma neoplasia, a não ser

que inúmeros cortes sejam realizados para uma melhor amostragem². Nos casos de margens contaminadas, cirurgias para ampliação da excisão ou tratamentos adjuvantes devem ser indicados de acordo com o comportamento biológico da neoplasia e opções de tratamento disponíveis^{2,3}. Avanços nos exames de imagem podem favorecer o pla-

nejamento cirúrgico ao permitir melhor delimitação do tumor, de forma a minimizar a ocorrência de procedimentos citorredutores³.

Cirurgia para prevenção

Determinados tipos de câncer em cães e gatos podem ser prevenidos. A ooforectomia realizada precocemente (antes do terceiro cio) reduz drasticamente o risco de desenvolvimento de neoplasias mamárias em cães e gatos³. Segundo Schneider et al.¹⁵, o risco para o desenvolvimento de tumores mamários em cadelas castradas antes do primeiro

ou segundo cio é de 0,5% e 8%, respectivamente. De forma semelhante, gatas não castradas apresentam uma predisposição sete vezes maior ao desenvolvimento de neoplasias mamárias, quando comparadas às fêmeas castradas². Nos machos, a orquiectomia pode prevenir a ocorrência de adenomas hepatóides^{2,3}.

A remoção de lesões pré-cancerosas, como é o caso dos pólipos intestinais e neoplasias intraepiteliais (“in situ”), previne o desenvolvimento de lesões malignas³. Procedimentos cirúrgicos são indicados também para a correção de anomalias anatômicas congênitas que podem predispor a neoplasias, como, por exemplo, os testículos criptorquídicos que apresentam uma predisposição 13,6 vezes maior para o desenvolvimento de Sertoliomas¹⁶. A ampliação do conhecimento sobre o genoma canino pode elucidar predisposições genéticas e aumentar as indicações de cirurgias oncológicas preventivas³.

Considerações finais

A cirurgia oncológica, tanto na Medicina Humana quanto na Veterinária, sempre foi associada a incisões amplas e ressecções extensas ob-

jetivando a obtenção de margens cirúrgicas livres de células neoplásicas^{3,17}. O pós-operatório doloroso e a mutilação se justificavam pelo aumento nas taxas de cura e sobrevida, quase que exclusivamente relacionadas ao tratamento cirúrgico^{17,18}. No entanto, nas últimas décadas, com o advento de tratamentos

adjuvantes mais eficientes, precisos e diversificados, com limitada toxicidade, abriram-se novas perspectivas na abordagem terapêutica do paciente oncológico^{3,17}. A cirurgia radical do século XX foi adaptada, abrindo espaço para cirurgias conservadoras, com mutilações limitadas, melhor funcionalidade e controle da dor pós-operatória, sem prejuízo nas taxas de cura e sobrevida¹⁷.

A melhor compreensão do comportamento biológico e os métodos mais precisos de estadia-

mento (ultrasonografia, angiograma, tomografia computadorizada, ressonância magnética e tomografia por emissão de pósitrons) permitirão que as cirurgias sejam mais precisas e menos mutilantes, porém, grandes avanços só irão ocorrer quando os cirurgiões oncológicos se tornarem primeiramente biólogos e compreenderem a influência não só da

Grandes avanços só irão ocorrer quando os cirurgiões oncológicos se tornarem primeiramente biólogos e compreenderem a influência não só da cirurgia, mas também da anestesia, infecção, resposta imunológica, transfusões sanguíneas e fatores de crescimento no prognóstico de seus pacientes.

cirurgia, mas também da anestesia, infecção, resposta imunológica, transfusões sanguíneas e fatores de crescimento no prognóstico de seus pacientes³.

Referências

1. CADDY B: Basic principles in surgical oncology, *Arch Surg* 132:338–346, 1997.
2. BERG, J. Tratamento cirúrgico. In: SLATTER, D. *Manual de Cirurgia de Pequenos Animais*, 3. ed., v. 2., cap. 163, p. 2324–2328, 2007.
3. FARESE, J.P.; WITHROW, S.J. Surgical oncology. In: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M.; PAGE, R.L. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 5.ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2013. Cap. 10, p. 149–156.
4. ROGERS, S.K. Mast cell tumors. *Veterinary Clinics of North American: Small Animal Practice*, v. 6, n. 1, p. 87–101, 1996.
5. DOBSON, J.M.; SCASE, T.J. Advances in the diagnosis and management of cutaneous mast cell tumours in dogs. *J. Small. Anim. Pract.*, v. 48, p. 424–431, 2007.
6. GILSON, S.K.; STONE, E.A. Surgically induced tumor seeding in eight dogs and two cats, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.196,p.1811–1815, 1990.
7. HORTA, R.S.; COSTA, M.P.; LAVALLE, G.E. et al. Fatores prognósticos e preditivos dos tumores caninos definidos com auxílio da imuno-histoquímica. *Ciênc. Rural*, v. 42, p. 1033–1039, 2012.
8. FISHER, B. Biological research in the evolution of cancer surgery: a personal perspective. *Cancer Res.*,v.68, p.10007–10020, 2008.
9. MOREIRA, M. A.; LUVIZOTTO, M. C.; GARCIA, J. F.; CORBETT, C. E.; LAURENTI, M. D. Comparison of parasitological, immunological and molecular methods for the diagnosis of leishmaniasis in dogs with different clinical signs. *Vet. Parasitol.*, v. 145, n. 3–4, p. 245–252, 2007.
10. MYLONAKIS, M. E.; PAPAIOANNOU, N.; SARIDOMICHELAKIS, M. N.; KOUTINAS, A. F.; BILLINIS, C.; KONTOS, V.I. Cytologic patterns of lymphadenopathy in dogs infected with *Leishmania infantum*. *Vet. Clin. Pathol.*, v. 34, n. 3, p. 243–247, 2005.
11. HORTA, R.S.; VALENTE, P.C.L.G.; CAXITO, L.M. et al. Estudo retrospectivo (2009–2012) de 388 exames de tecidos hematopoiéticos (linfonodo, baço e medula óssea) de cães. *Clín. Vet.* (São Paulo), v.XVIII, p. 60–68, 2013.
12. FARESE, J.P.; WITHROW, S.J. Surgical oncology. In: WITHROW, S.J.; VAIL, D. M.; PAGE, R.L. *Withrow e MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, 4.ed., Philadelphia: Saunders, cap. 10, p. 149–156, 2013.
13. CADDY B. Lymph node metastases: Indicators, but not governors of survival, *Arch Surg*, v.119, p.1067–1072, 1984.
14. GARZOTTO, C.; BERG, J. Sistema musculoesquelético. In: SLATTER, D. *Manual de Cirurgia de Pequenos Animais*, 3. ed., v. 2., cap. 174, p. 2460–2474.
15. SCHNEIDER, R.; DORN, C.R.; TAYLOR, D.O.N. Factors influencing canine mammary cancer development and postsurgical survival. *J.Natl. Cancer Inst.*, v. 43, n. 6, p. 1249–1261, 1969.
16. HAYES, H.M.; PENDERGRASS, T.W. Canine testicular tumors. Epidemiologic features of 410 dogs. *Int. j. Cancer*, v. 18, p. 482, 1976.
17. YOUNES, R.; KOWALSKI, P.L. (in Editorial) *Acta Oncológica Brasileira*, v. 20, 2000.
18. BLAND, C.S. The Halsted mastectomy: present illness and past history. *West. Med. Med. J. West.*, v. 134, p.549–555, 1981.



Quimioterapia antineoplásica

Cecília Bonolo de Campos CRMV-MG 10902.
Email para contato: ceciliabonolo@gmail.com

bigstockphoto.com

Introdução

Quimioterapia é uma forma de tratamento sistêmico para o câncer que pode proporcionar um aumento dramático na qualidade de vida de vários pacientes. É definida como o uso de fármacos citotóxicos para benefício médico. Estes fármacos são capazes de induzir danos químicos nas células¹ em divisão celular através da interferência nos processos envolvidos na progressão do ciclo celular². Podem levar a uma remissão completa em alguns cânceres disseminados e ser efetivos na diminuição

do tamanho tumoral ou prolongar a vida em vários cânceres metastáticos³.

Células que estão se dividindo rapidamente são mais suscetíveis aos efeitos de fármacos antineoplásicos, não sem diferenciação entre células normais e tumorais, o que leva ao aparecimento dos efeitos colaterais. As células da medula óssea, sistema linfóide, trato gastrointestinal, epiderme e órgãos reprodutivos são especialmente suscetíveis. Células cancerígenas podem ser mais suscetíveis aos efeitos genotóxicos da quimioterapia quando comparadas às células

Células que estão se dividindo rapidamente são mais suscetíveis aos efeitos de fármacos antineoplásicos, não sem diferenciação entre células normais e tumorais, o que leva ao aparecimento dos efeitos colaterais.

não cancerígenas, resultando na eficácia de quimioterapia¹. Tumores de crescimento rápido são melhores candidatos para quimioterapia do que os de crescimento lento^{3,4}. Tumores menores tem uma maior porcentagem de células em estado proliferativo. Quando os tumores aumentam de tamanho, esta porcentagem diminui e ocorre morte celular espontânea. Além disso, se não houver margem de segurança e exérese completa da neoplasia, após a remoção cirúrgica, as células tumorais remanescentes apresentam um aumento da taxa de crescimento. Isto é chamado de fenômeno de recrutamento e deve ser usado como vantagem pelo clínico, pois é nesse período em que o tumor é mais sensível à quimioterapia, facilitando a ação do agente antineoplásico^{4,5}.

A escolha da terapia específica depende do tipo tumoral, grau histológico do tumor, estadiamento da doença e tolerância do paciente e do proprietário aos efeitos colaterais dos diversos tratamentos³. Deve-se usar a dose máxima tolerada, mantendo a qualidade de vida do animal. Considerar a redução de dose quando houver disfunção em órgãos responsáveis pelo metabolismo ou

Os fármacos quimioterápicos devem ser administrados nos intervalos apropriados que permitem a morte de células tumorais e a recuperação de células normais, que possuem melhores mecanismos de reparos e permitem a correção dos danos celulares causados pelo tratamento.

eliminação dos fármacos⁶. A maior parte dos pacientes veterinários, submetidos à quimioterapia, mantém boa qualidade de vida durante o tratamento³.

Os agentes antineoplásicos podem ser classificados em três categorias: agente ciclo celular não específico age em células que estão se dividindo; agente ciclo celular específico age em células em todas as fases do ciclo celular; e agente ciclo celular fase específico, age em

células que estão em apenas uma fase do ciclo celular. As doses de fármacos antineoplásicos são expressas em peso corporal (mg/kg) ou em área de superfície corporal (mg/m²)⁴. Os fármacos quimioterápicos devem ser administrados nos intervalos apropriados que permitem a morte de células tumorais e a recuperação de células normais, que possuem melhores mecanismos de reparos e permitem a correção dos danos celulares causados pelo tratamento⁶.

A quimioterapia possui diferentes objetivos, a saber: terapia adjuvante, que consiste no tratamento quimioterápico após a remoção cirúrgica ou controle por radiação do tumor primário com o objetivo de tratar doenças ocultas, geralmente, envolvendo exposição sistêmica aos fármacos; terapia neoad-

juvante, a qual baseia-se na utilização de quimioterápicos antes do tratamento com outras modalidades (como remoção cirúrgica do tumor primário) com a intenção de redução do tamanho tumoral para aumento do controle e prevenção de possível crescimento de micrometástases pós-operatórias; terapia de indução, fundamenta-se na fase de tratamento inicial com fármacos com a intenção de induzir remissão em cânceres linfóides ou hematopoiéticos; terapia de manutenção, baseia-se no uso de quimioterápicos de forma contínua para manter a remissão; terapia de consolidação, fundamenta-se na intenção de sustentar uma remissão; terapia de resgate, constitui-se no uso de quimioterápicos após a recorrência tumoral ou quando um tumor não responde à terapia prévia; e quimioterapia paliativa, tem o objetivo de diminuir sinais clínicos no caso de doença inoperável ou disseminada que é associada com distúrbios funcionais ou dor².

A resistência adquirida ou a seleção de células resistentes, durante o tratamento quimioterápico, é considerada um dos maiores mecanismos de insucesso terapêutico. A resistência de células tumorais aos agentes quimioterápicos específicos poderá ocorrer através de vários mecanismos: metabolismo de fármacos,

modificação de alvos, reparo de danos ou reconhecimento e resposta aos danos. Alterações nos níveis de fármacos celulares pode ocorrer por decréscimo na entrada de fármacos ou aumento do seu efluxo^{2,6}.

O sucesso de combinação de quimioterapia, quando comparado a tratamentos com agentes únicos, é atribuído à superação de resistências naturais e adquiridas de células tumorais, assim como o uso de agentes que diferem com relação aos seus efeitos colaterais dose limitante².

Efeitos colaterais

Os dois principais efeitos colaterais relacionados com a administração de quimioterápicos são: toxicidade gastrointestinal e mielossupressão^{1,7}. A antecipação de possíveis complicações e a atenção para sinais subclínicos é essencial para garantir a introdução precoce de tratamento de suporte profilático ou terapêutico³.

Os perfis de toxicidades de antineoplásicos podem ser categorizados em:

imediatamente evidentes (no momento ou em 24 a 48 horas após tratamento), efeitos agudos atrasados (2 a 14 dias) e cumulativos/crônicos (semanas, meses ou anos)².

Toxicidades imediatas incluem hipersensibilidades em infusões devido

A antecipação de possíveis complicações e a atenção para sinais subclínicos é essencial para garantir a introdução precoce de tratamento de suporte profilático ou terapêutico.

à liberação de histamina associada a reações alérgicas (L-asparaginase), degranulação de mastócitos induzido por veículos (paclitaxel), náusea e emese agudos por agentes específicos (cisplatina) ou devido à infusão muito rápida (doxorubicina), necrose tecidual moderada a severa por quimioterápicos vesicantes administrados de maneira incorreta (alcaloides da vinca e doxorubicina). Efeitos agudos retardados incluem supressão da medula óssea e náusea, emese e diarreia. Na maioria dos casos esses efeitos são autolimitantes e a incidência de hospitalização é baixa².

A injeção perivascular de quimioterápicos pode variar entre uma perda local de pele e tecidos moles em casos menos severos (vincristina e vimblastina) e mudanças necróticas severas e extensas, geralmente, envolvendo a necessidade de amputação (doxorubicina)^{1,3}. Após extravasamento de vesicantes leves a moderados como os alcaloides da vinca, deve-se aspirar o máximo possível do fármaco para fora do local, observar a área, infiltrar a área com 4 a 6 ml de bicarbonato de sódio (8,4%) e dexametasona (8mg) e reduzir a inflamação e edema com a aplicação de compressas quentes por 10 a 15 minutos a cada 6 horas durante 24 a 48 horas. Já no caso dos vesicantes severos como a doxorubicina, deve-se aspirar o fármaco do lo-

cal, fazer compressas com gelo, aplicar dexrazoxane em dose 10 vezes maior à dose de doxorubicina ou fazer um debridamento cirúrgico precoce (se o medicamento não estiver disponível), podendo ser necessário a amputação e até mesmo eutanásia do paciente^{1,6}.

Cerca de 50% dos casos apresentam sinais gastrointestinais brandos, mas, geralmente, apresentam curta duração e são considerados aceitáveis se um benefício significativo é observado¹. Consequências mais severas são observadas como anorexia prolongada (mais frequente em gatos) até gastroenterite hemorrágicas intensas^{1,3,7}. Esses sinais, geralmente, desenvolvem dentro de 24-72 horas após a administração da quimioterapia^{1,7}. O tratamento é, na maioria das vezes, sintomático, a restrição de alimentação seguida de dieta leve é, normalmente, suficiente, porém pode ser necessária a hospitalização com antieméticos³.

Mielossupressão surge do efeito citotóxico direto em precursores hematopoiéticos e ocorre após cada administração de quimioterapia¹. Neutrófilos, plaquetas e hemácias são, preferencial-

mente, afetadas, nessa ordem. O ponto mais baixo de mielossupressão, denominado nadir, ocorre tipicamente entre 5 a 10 dias, após a administração do quimioterápico; por isso, é importante realizar

O ponto mais baixo de mielossupressão, denominado nadir, ocorre tipicamente entre 5 a 10 dias, após a administração do quimioterápico

um hemograma completo do animal em quimioterapia 7 dias após a aplicação que irá detectar o nadir^{1,3}. Alguns fármacos, como a carboplatina, podem ter um nadir secundário, depois de aproximadamente 21 dias. A administração de antibióticos profiláticos é controversa, mas parece ser benéfico. Pacientes neutropênicos e febris devem ter a quimioterapia adiada³.

Exemplos de potenciais toxicidades crônicas/cumulativas incluem: disfunção hepática, após múltiplas doses de CCNU, anormalidades cardíacas em cães, após exceder a dose cumulativa segura de doxorubicina e doença renal em cães depois do uso de cisplatina e em gatos após o uso de doxorubicina².

Cães e gatos podem perder pelo devido à administração de agentes quimioterápicos, apesar de ser raro (mais comum em animais de crescimento de pelo contínuo). Os gatos podem também perder suas vibrissas. Raramente podem ocorrer toxicidades neurológicas: neuropatia periférica com alcaloides da vinca, ototoxicidade com cisplatina, e toxicoses neurológicas, principalmente, em gatos tratados com pequenas quantidades de 5-fluoracil⁶.

Todorova⁸ descreveu que a inclusão de antioxidantes aos protocolos quimioterápicos padrões em cães com carcinomas mamários levou a uma menor incidência de efeitos colaterais indesejáveis e melhor tolerância sem redução de seus efeitos anticancer. Foram ob-

servados menores efeitos gastrointestinais, menor perda de peso e ausência de distúrbios cardíacos (associados ao uso de doxorubicina). Nesse estudo, os animais receberam vitaminas A, C, D e E como antioxidantes.

Vail et al.⁹ descreveram o maropitant (Cerenia®) como sendo altamente eficiente na prevenção e tratamento de emese associado ao tratamento com cisplatina em pacientes caninos oncológicos. Estes animais não precisaram de terapia antiemética adicional.

Quando ocorre um efeito adverso, o abandono da terapia ou a redução da dose subsequente deve ser levado em consideração¹. Não existe padronização de diretrizes para ajustes em doses de antineoplásicos. Em geral, uma redução de 20 a 25% na dose subsequente é recomendada em pacientes que tiveram toxicidades dose limitante moderado a severa, como neutropenia ou emese².

Biossegurança

As principais vias de exposição aos quimioterápicos incluem: contato com pele e mucosas, inalação e ingestão. O principal risco ocorre através da exposição ocupacional por meio de contato crônico em baixos níveis. Esses fármacos são mutagênicos, carcinogênicos e teratogênicos^{1,10}.

Idealmente, sistemas totalmente fechados deveriam ser usados para a preparação e administração de substâncias citotóxicas, como as capelas de fluxo

laminares. Quando não for possível, substâncias devem ser manejadas em áreas limpas e silenciosas com ventilação adequada, baixo tráfego de pessoas e onde há proibição de comer, beber e

fumar. Toda a equipe envolvida no manuseio e administração de substâncias citotóxicas deve ser treinada apropriadamente. Conforme demonstrado na Fig. 1, vestimentas protetoras aprova-



Figura 1: **A)** Frasco contendo o quimioterápico ciclofosfamida e Mini-Spike®, dispositivo que irá reduzir a ocorrência de aerossóis. **B)** Material utilizado para preparação de quimioterapia com ciclofosfamida em infusão lenta: frasco de 100 ml de soro fisiológico, equipo macrogotas, frasco de ciclofosfamida de 200 mg liofilizado, Mini-Spike®, 10 ml de água de injeção para diluição do fármaco, seringa de 10 ml. **C)** Preparação sendo realizada em capela de fluxo laminar vertical. **D)** Preparação finalizada, soro fisiológico contendo ciclofosfamida para infusão lenta em circuito fechado. Notam-se os equipamentos de proteção individual utilizado durante toda a preparação: capote descartável, touca descartável, duas luvas descartáveis em cada mão, óculos e máscara apropriada

Fonte: Hospital Veterinário da UFMG

das para manipulação de quimioterápicos também devem ser providenciadas e incluir: luvas (duas luvas de látex sem talco é aceitável), equipamento respiratório, óculos e capote impermeável protetor. Sistemas que reduzem o risco de ocorrência de aerossóis diminuem ainda mais o risco de exposição (PhaSeal® e Mini-Spike®)^{1,3,11}.

Quimioterapia deve ser preparada em sistema fechado para evitar vazamento. Comprimidos nunca devem ser divididos, devem ser manipulados na dose apropriada. Containers separados para descarte de material citotóxico devem estar disponíveis e claramente identificados¹.

É essencial que o cateter venoso seja colocado adequadamente em uma veia periférica que não tenha sido usada recentemente ou que não tenha sido danificada na tentativa de se colocar o cateter no lugar. Isso irá prevenir extravasamento acidental de fármacos irritantes para os tecidos como vincristina, vimblastina e doxorubicina³. A administração deve ser iniciada apenas com diluente para confirmação de que não esteja ocorrendo extravasamento, em seguida se administra o quimioterápico¹¹.

Em caso de quimioterápico derramado, um profissional usando o equipamento protetor deve limpar a área

Pacientes recebendo quimioterapia podem excretar metabolitos ativos ou quimioterápicos inalterados nas fezes, urina e vômito, necessitando de cuidados na manipulação

removendo o fármaco e lavando a área 3 vezes com detergente e enxaguando com água limpa. Se houver contaminação de alguma pessoa, deve-se retirar todo o vestuário contaminado, lavar imediatamente com água e sabão e, no caso de exposição nos olhos, lavar os olhos constantemente

por pelo menos 15 minutos com solução isotônica e sempre procurar atendimento médico¹¹.

Pacientes recebendo quimioterapia podem excretar metabolitos ativos ou quimioterápicos inalterados nas fezes, urina e vômito, necessitando de cuidados na manipulação¹. Como os animais, geralmente, deixam o hospital com seus proprietários, após o tratamento, a presença de resíduos pode representar um risco¹⁰.

Knobloch et al. (2010) examinaram amostras de urina de cães diagnosticados com linfomas e mastocitomas para detectar a presença de resíduos de quimioterapia, após o tratamento citotóxico. Ciclofosfamida apresentou resíduos detectáveis apenas imediatamente após a infusão do fármaco. Vincristina mostrou resíduos detectáveis no período de 3 dias após sua aplicação, resíduos de vimblastina foram encontrados após 7 dias de aplicação e resíduos de doxorubicina até 21 dias após sua aplicação.

Não se sabe se essas concentrações mensuráveis são suficientes para representar um verdadeiro risco de saúde para pessoas¹⁰. Recomenda-se avisar os proprietários a usarem luvas para limpeza de fezes e urina de seus animais e lavar a área com água sanitária³.

Na experiência dos autores, a quimioterapia nos pequenos animais deve ser considerada como uma importante ferramenta no tratamento de pacientes oncológicos. Profissionais que possuem interesse em trabalhar com fármacos citotóxicos devem procurar dados de literatura referente às diferentes neoplasias e os protocolos quimioterápicos específicos para cada doença. O uso adequado da quimioterapia (muitas vezes em associação com outras modalidades terapêuticas) pode ser responsável pelo maior objetivo do tratamento do paciente oncológico, o aumento da sobrevida do paciente com manutenção de sua qualidade de vida.

Referências

1. POLTON, Getting started with veterinary chemotherapy. *Ir. Vet. J.*, 61(7), 468, 2008.
2. GUSTAFSON, D.L.; PAGE, R.L. Cancer Chemotherapy. In: WITHROW, S.J.; VAIL, D. M.; PAGE, R.L. *Withrow e MacEwen's. Small Animal Clinical Oncology*, 4.ed., Philadelphia: Saunders, cap. 11, p.157-179, 2013.
3. MACDONALD, V. "Chemotherapy: Managing side effects and safe handling". *Can. Vet. J.*, v.50.6, p.665, 2009.
4. NORRIS, A. M.; WITHROW, S. J. A Review of Cancer Chemotherapy for Pet Animals. *Can. Vet. J.*, v.25(4), p.153-157, 1984.
5. LANORE, D.; DELPRAT, C. *Quimioterapia Anticancerígena*; São Paulo, Roca,p, 185, 2004.
6. OGILVIE, G. K. Chemotherapy and the surgery patient: principles and recent advances. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, v.13(1), p.22-32, 1998.
7. POLTON, G. Chemotherapy protocols used in veterinary practice. *In Practice*, v.34(7), p.382-391, 2012.
8. TODOROVA, I. "Effects of chemotherapy alone and chemotherapy combined with antioxidants in dogs with mammary gland carcinoma." *Bulg. J. Vet. Med*, v.14, p. 45-56, 2011.
9. VAIL, D. M.; RODABAUGH, H. S.; CONDER, G. A.; BOUCHER, J. F., & MATHUR, S. Efficacy of injectable maropitant (Cerenia) in a randomized clinical trial for prevention and treatment of cisplatin-induced emesis in dogs presented as veterinary patients. *Veterinary and Comparative Oncology*, v.5(1), p.38-46, 2007.
10. KNOBLOCH, A.; EBERLE, N.; NOLTE, I.; HAMSCHER, G., & SIMON, D. Cytotoxic Drug Residues in Urine of Dogs Receiving Anticancer Chemotherapy, *J. Vet. Intern. Med.*, p.384-390, 2010.
11. TAKADA, S. Principles of chemotherapy safety procedures. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, v.18(2), p.73-74, 2003

Quimioterapia metronômica



bigstockphoto.com

*Fernanda Camargo Nunes - Mestranda do Programa de Pós-graduação em Patologia/ UFMG,
Cecília Bonolo de Campos - CRMV-MG 10902,
Gleidice Eunice Lavalley* - CRMV-MG 3855.*

** Email para contato: gleidicel@yahoo.com.br*

Introdução

A terapia sistêmica contra o câncer fundamenta-se na utilização de quimioterápicos citotóxicos que inibem ou matam células que estão em rápida divisão. A maior parte desses fármacos é administrada em doses únicas ou em ciclos de terapia. São utilizadas as doses mais altas possíveis sem causar níveis de toxicidade potencialmente fatais, referido como “Dose Máxima Tolerada” (DMT)^{1,2}. Contudo, um nível de toxicidade é esperado, o que requer intervalos de ruptura entre os ciclos sucessivos de

tratamento na DMT. Esses intervalos permitem a recuperação de tecidos normais vulneráveis, como o epitélio intestinal e as células precursoras de medula óssea, a observação de efeitos colaterais e instituição de cuidados de suporte quando necessário³.

A abordagem em DMT é amplamente utilizada na medicina e resulta em curas definitivas para certos tipos de cânceres. Segundo Schiller et al.⁴ e Leaf⁵, apesar do grande número de quimioterápicos e de ensaios clínicos para testá-los, o progresso tem sido modesto em termos de cura ou de prolongar

significativamente a vida de pacientes com câncer, principalmente, aqueles com doença em estágio avançado ou metastático. Também existe um reconhecimento crescente de que os ganhos obtidos no tratamento de uma série de tumores sólidos podem ter atingido um patamar³.

Em oncologia veterinária o objetivo tem sido administrar fármacos, tanto quanto pode ser tolerado pelo paciente, o que, geralmente, resulta em menores doses do que as utilizadas em oncologia humana, pois a principal prioridade é manter a qualidade de vida do paciente. Nos últimos anos, esforços para administrar agentes citotóxicos de forma contínua, com um curto período de intervalo, ou mesmo nenhum, têm recebido maior interesse³. Essa estratégia alternativa denominada quimioterapia metronômica (QM) é definida como a contínua administração de fármacos quimioterápicos em doses que são significativamente mais baixas do que as doses convencionais (DMT)⁶. Outros sinônimos para definir a QM são quimioterapia antiangiogênica, quimioterapia contínua em baixas doses e quimioterapia ortometronômica.

Em contraste com os efeitos citotóxicos diretos da quimioterapia em DMT, a metronômica inibe o cresci-

Nos últimos anos, esforços para administrar agentes citotóxicos de forma contínua, com um curto período de intervalo, ou mesmo nenhum, têm recebido maior interesse.

mento dos vasos sanguíneos do tumor, processo conhecido como angiogênese tumoral⁷, o qual é um processo crítico para o desenvolvimento e progressão do tumor⁸. Os efeitos citotóxicos dos fármacos nas próprias células tumorais, devido à exposição contínua das células

cancerígenas aos fármacos e alterações na imunologia tumoral⁹ também são benefícios clínicos estabelecidos pela QM. Aumento desses benefícios parece ocorrer quando a QM é utilizada em combinação com agentes antiangiogênicos³.

Mecanismos de ação

Quimioterápicos tradicionais são considerados inespecíficos, pois causam danos em células de rápida divisão, incluindo não só as células tumorais, mas também células de tecidos normais. Alguns quimioterápicos tradicionais demonstram apresentar características antiangiogênicas². O efeito antiangiogênico dos fármacos quimioterápicos se deve ao fato de que o endotélio associado ao tumor também está se dividindo rapidamente^{1,2}. Contudo, o intervalo de tempo entre os ciclos de quimioterapia convencional favorece a sobrevivência e regeneração de células endoteliais, permitindo a persistência da angiogênese do tumor¹⁰.

Para tumores sólidos crescer além

de poucos milímetros de tamanho, uma rede crescente de vasos sanguíneos devem ser formada. Esta rede de vasos promove a troca de oxigênio, nutrientes e a remoção de resíduos da massa tumoral¹¹. Esse processo de crescimento dos vasos sanguíneos dentro do microambiente do tumor é conhecido como angiogênese. Segundo Folkman¹¹, a interferência com este processo de angiogênese pode ser explorada como uma eficaz estratégia antitumoral.

Browder et al.⁷ e Klement et al.¹² demonstraram que o potencial para a quimioterapia antiangiogênica pode ser alcançado através da redução ou eliminação do período de interrupção entre os ciclos que permite a recuperação de células endoteliais. Assim, a QM influencia na angiogênese sobre três aspectos específicos. O primeiro é um efeito citotóxico direto nas células endoteliais dos vasos sanguíneos, devido à exposição contínua. O segundo meio de diminuição da angiogênese parece ser um efeito indireto, causado pelo desequilíbrio relativo entre fatores de crescimento e inibidores angiogênicos, evitando, assim, uma maior expansão dos vasos. Finalmente, o terceiro aspecto em que há uma interferência no recrutamento de células progenitoras

Regimes contínuos de quimioterapia podem impedir a recuperação na divisão de células de tumor, conhecido como "repovoamento", que, possivelmente, ocorre durante os períodos de intervalos entre ciclos de quimioterapia convencional

endoteliais derivadas da medula óssea, necessárias para a expansão dos vasos sanguíneos do tumor³.

Embora ainda não haja nenhuma evidência sobre isso, a QM também pode ter alguns efeitos diretos sobre as células tumorais, como a indução de diferenciação celular. Regimes contínuos de quimioterapia podem impedir a recuperação na divisão de células de tumor, conhecido como "repovoamento", que, possivelmente, ocorre durante os períodos de intervalos entre ciclos de quimioterapia convencional¹. A cinética de repovoamento se tornar cada vez mais agressiva com os sucessivos ciclos de quimioterapia na DMT. Sendo assim, encurtar ou eliminar os períodos livres de fármacos entre os ciclos evita essa "resistência cinética"¹³.

Um mecanismo adicional que explica os benefícios da QM envolve alterações nas células do sistema imunológico presentes no microambiente tumoral. A destruição das células tumorais pode ser mediada por linfócitos T citotóxicos, células T helper e/ou células naturais killers, e possivelmente por linfócitos B. No entanto, estes tipos de respostas imunes são influenciados por um subconjunto de linfócitos conhecidos como células T reguladoras (T-reg). Essas

células estão normalmente envolvidas na prevenção de doenças autoimunes, bem como na tolerância induzida pelo tumor³.

Baixas doses de ciclofosfamida, usada como QM, foram capazes de diminuir células T CD4⁺CD25⁺ e células T-reg em pacientes humanos com câncer¹⁴. Biller et al.¹⁵ identificaram e quantificaram estas células em cães com câncer. Em um estudo de respostas imunes em cães com linfoma e osteossarcoma, durante o tratamento de quimioterapia, também manifestou-se uma diminuição nos números de células T e respostas de anticorpos, com base no pressuposto de que o tratamento de quimioterapia induz a imunossupressão¹⁶.

Estudos recentes sugerem que T-reg estão aumentados no sangue de cães com vários tipos de câncer, incluindo melanoma, linfoma, e osteosarcoma¹⁵. Segundo Burton et al.¹⁷, o sangue de cães com sarcoma de tecidos moles (STM), quando comparado com uma população de cães saudáveis, continha um número significativamente aumentado de T-reg. Quando esses cães com STM receberam ciclofosfamida por via oral, diariamente, na dose de 15 mg/m², o número de T-reg foi diminuindo ao longo de 28 dias. A administração diária de ciclofosfamida na dose de 15mg/m² também está associada à significativa diminuição da densidade de vasos sanguíneos dentro dos tecidos tumorais. Esses resultados sugerem que o protocolo de

ciclofosfamida, administrado em baixa dose, teve efeitos imunomodulatórios e antiangiogênicos¹⁷.

Uma desvantagem da ciclofosfamida, administrada em longo prazo, é o potencial efeito adverso de cistite hemorrágica estéril que tem sido observado em cães tratados com quimioterapia metronômica¹⁸. Um agente alquilante alternativo que não causa cistite hemorrágica estéril é o clorambucil. A ausência de efeitos colaterais em longo prazo e sua apresentação por via oral o torna uma opção atraente para a administração em terapia metronômica¹⁸. Em cães, clorambucil, administrado em DMT tem eficácia comprovada no tratamento de doenças crônicas como leucemia linfocítica¹⁹, linfoma e mieloma²⁰. Quando utilizado como QM, o clorambucil demonstrou ter um impacto negativo sobre os precursores vasculares endoteliais²¹. Além disso, foi associado com uma diminuição no número e na viabilidade de células endoteliais progenitoras.

Outro agente alquilante é a lomustina. Os efeitos adversos associados com doses citotóxicas de lomustina, em humanos, incluem desconforto gastrointestinal, mielossupressão e hepatotoxicidade²². Em cães raros efeitos adversos, como: nefrotoxicidade, derrame cavitário e febre inexplicável foram relatados²². Em um estudo prospectivo Tipp et al.²³ avaliou o efeito da lomustina como terapia metronômica em cães com citologia ou confirmação histoló-

gica de neoplasia, tumor inoperável ou incompletamente retirado, quimioterapia refratária, doença residual microscópica ou presença de metástases. Segundo o autor, embora alguns cães tenham apresentado efeitos gastrointestinais, mielossupressão, hepatotoxicidade e nefrotoxicidade, a administração metronômica de lomustina em cães, sem comprometimento renal, com neoplasias metastáticas ou terminal, foi bem tolerada.

Considerações finais

A QM tem se mostrado uma nova opção terapêutica, indicada mediante uma ampla avaliação de cada caso clínico. A quimioterapia metronômica não substitui o tratamento convencional, mas pode ser utilizada como alternativa no tratamento paliativo de pacientes com neoplasias metastáticas, tumor inoperável ou em casos de resistência ao quimioterápico. Devido à possibilidade de causar efeitos colaterais, os pacientes submetidos a protocolos metronômicos devem ser avaliados periodicamente. De modo geral, os protocolos de QM são bem tolerados. A baixa toxicidade combinada com a facilidade de administração por via oral e o baixo custo tornam os protocolos de QM atraentes na

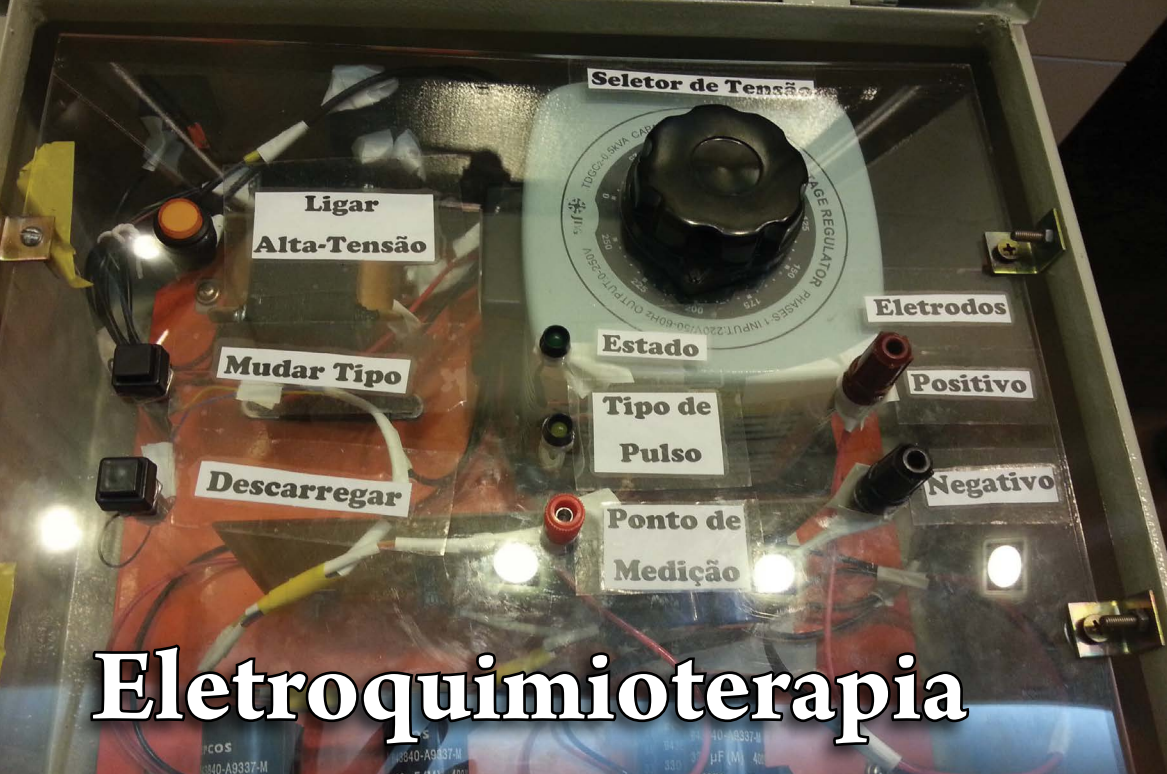
A quimioterapia metronômica não substitui o tratamento convencional, mas pode ser utilizada como alternativa no tratamento paliativo de pacientes com neoplasias metastáticas, tumor inoperável ou em casos de resistência ao quimioterápico.

oncologia veterinária²⁴. O objetivo de usar essa nova abordagem terapêutica é o de se controlar a doença, mantendo-a estável, e prolongar a sobrevida global, mantendo a qualidade de vida do paciente.

Referências

1. KERBEL, R.S.; KAMEN, B.A. Antiangiogenic basis of low-dose metronomic chemotherapy. *Nat. Rev. Cancer*, v. 4, p.423-436, 2004.
2. MILLER, K.D.; SWEENEY, C.J.; SLEDGE, G.W. Redefining the target: chemotherapeutics as antiangiogenics. *J Clin. Oncol.*, v.19, p.1195- 1206, 2001.
3. MUTSAERS, A.J. Metronomic Chemotherapy. *Topics in Companion Animal Medicine (Oncology)*, v.24, p.137-143, 2009.
4. SCHILLER, J.H.; HARRINGTON, D.; BELANI, C.P. et al. Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl J Med.*, v.346, p.92-98, 2002.
5. LEAF, C. Why we're losing the war on cancer (and how to win it). *Fortune*, v. 149, p.77-97, 2004.
6. HANAHAN, D.J.; BERGERS, G.; BERGLAND, E. Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice. *J. Clin. Invest.*, v.105, p.1045-1047, 2000.
7. BROWDER, T.; BUTTERFIELD, C.E.; KRALING, B.M.; et al. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer Res.*, v.60, p.1878-1886, 2000.
8. KERBEL, R.S. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nature Nat.Rev. Cancer*; v.4, p.423-436, 2004.
9. ZITVOGEL, L.; APETO, L.; GHIRINGHELLI, F.; et al. The anticancer immune response: indispensable for therapeutic success? *J.Clin. Invest.*, v.118, p.1991-2001, 2008.
10. MONESTIROLI, S.; MANCUSO, P.; BURLINI, A. et al. Kinetics and viability of circulating endo-

- thelial cells as surrogate angiogenesis marker in a animal model of human lymphomas. *Cancer Res.*, v.61, p.4341–44, 2001.
11. FOLKMAN, J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N. Engl.J.Med.*, v. 285, p.1182-1186, 1971.
 12. KLEMENT, G.; BARUCHEL, S.; RAK, J. et al: Continuous low-dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without overt toxicity. *J. Clin. Invest.*, v.105, p.15-24, 2000.
 13. WU, L. & TANNOCK, I. F. Repopulation in murine breast tumors during and after sequential treatments with cyclophosphamide and 5-fluorouracil. *Cancer Res.*, v. 63, p.2134–2138, 2003.
 14. GHIRINGHELLI, F.; MENARD, C.; PUIG, P.E. et al: Metronomic cyclophosphamide regimen selectively depletes CD4CD25 regulatory T cells and restores T and NK effector functions in end stage cancer patients. *Cancer Immunol Immunother.*, v.56, p.641-648, 2007.
 15. BILLER, B.J.; ELMSLIE, R.E.; BURNETT, R.C. et al. Use of FoxP3 expression to identify regulatory T cells in healthy dogs and dogs with cancer. *Vet. Immunol. Immunopathol.*;116:69–78, 2007.
 16. WALTER, C.U.; BILLER, B.J.; LANA, S.E. et al: Effects of chemotherapy on immune responses in dogs with cancer. *J. Vet. Int. Med.*, v.20, p.342-347, 2006.
 17. BURTON, J.H.; MITCHELL, L.; THAMM, D.H.; DOW, S.W.; . BILLER, B.J. Low-Dose Cyclophosphamide Selectively Decreases Regulatory T Cells and Inhibits Angiogenesis in Dogs with Soft Tissue Sarcoma. *J Vet. Int. Med.*, v.25, p.920–926, 2011.
 18. LEACH, T. N.; CHILDRESS, M. O.; GREENE S. N. Prospective trial of metronomic chlorambucil chemotherapy in dogs with naturally occurring cancer. *Vet Comp Oncol*, v.10, n.2, p. 102-12, 2012.
 19. LEIFER, C.E. Chronic lymphocytic leukemia in the dog: 22 cases (1974–1984). *J. AM. Vet.Med. Assoc.* 1986; v.189, p. 214–217, 1986.
 20. VAIL, D.M. Hematopoietic tumors “plasma cell neoplasms.” In: Withrow & MacEwen’s Small Animal Clinical Oncology, 4th edn., SJ Withrow and DM Vail, eds., St. Louis, Saunders, Elsevier, p.769–784, 2007.
 21. SCHMIDT, A.; BÖLCK, B.; JEDIG, M. et al. Nitrogen mustard (chlorambucil) has a negative influence on early vascular development. *Toxicology*; v.263, p. 32-40, 2009.
 22. KRISTAL, O.; RASSNICK, K.M.; GLIATTO, J.M. et al. Hepatotoxicity associated with CCNU (lomustine) chemotherapy in dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, v.18, p.75–80, 2004.
 23. TRIPP, C.D.; FIDEL, J.; ANDERSON, C.L. Tolerability of Metronomic Administration of Lomustine in Dogs with Cancer. *J Vet. Intern. Med.*, v.25, p. 278-284, 2011.
 24. FARESE, J.P.; WITHROW, S.J. Surgical oncology. In: WITHROW, S.J.; VAIL, D. M.; PAGE, R.L. Withrow e MacEwen’s Small Animal Clinical Oncology, 5.ed., cap.14, p.215-259, 2013.



Rúbia Monteiro de Castro Cunha

Rúbia Monteiro de Castro Cunha CRMV-MG 10900, rubiamcc@gmail.com

Introdução

A eletroquimioterapia consiste da associação dos princípios da quimioterapia convencional, aos princípios da eletroporação com objetivo de aumentar a entrada de um fármaco nas células tumorais. A eletroporação promove o aumento da permeabilidade da membrana plasmática através da aplicação de pulsos de campo elétrico externos à célula. A permeabilização ocorre pela formação de poros na estrutura da

membrana e possui diversas aplicações na biotecnologia¹.

Como a eletroporação facilita o transporte do fármaco através da membrana celular apenas para as moléculas que são pobremente ou não permeáveis, a seleção é limitada aos fármacos que são hidrofílicos e não têm sistemas de transporte na membrana². As doses dos fármacos podem ser drasticamente reduzidas, já que a eletroporação aumenta em várias vezes

A eletroquimioterapia consiste da associação dos princípios da quimioterapia convencional, aos princípios da eletroporação com objetivo de aumentar a entrada de um fármaco nas células tumorais.

a sua eficácia no local da aplicação dos pulsos elétricos, o que reduz os efeitos colaterais³.

Mecanismo de ação

A eletroquimioterapia induz uma redução transiente do fluxo sanguíneo local, encarcerando o fármaco no tecido e promovendo um maior tempo de ação deste. Além disto, o extravasamento massivo de antígenos tumorais após a eletroquimioterapia ativa o sistema imune e aumenta ainda mais a eficácia desta modalidade terapêutica⁴.

Vários estudos determinaram os diferentes fatores que controlam a eficácia antitumoral da eletroquimioterapia: rota de administração do quimioterápico, tipo do eletrodo e características dos pulsos elétricos^{3,4,5,6}.

Os fármacos podem ser administrados pelas vias intratumoral (IT) ou endovenosa (IV). Quando o fármaco é administrado sistemicamente (IV), os pulsos elétricos precisam ser aplicados no tumor durante o pico farmacocinético, que acontece entre oito a 28 minutos em humanos; para a administração intralesional (IT), no entanto, os pulsos precisam ser aplicados de um a 10 minutos após a injeção da droga⁴.

Os pulsos devem ser aplicados em um ciclo de oito pulsos, com amplitude de 1100 a 1300 V/cm, com uma duração dos pulsos de 100 μ ssegundos, e frequência de 1Hz ou 5kHz². A frequência de 5kHz é selecionada nos pacientes com

múltiplos nódulos, já que ela excede a frequência de contração tetânica, de forma que os oito pulsos de 100 μ ssegundos são percebidos pelo paciente como apenas uma contração³. A aplicação de oito pulsos administrados perpendicularmente (4 + 4) melhora o efeito da eletroquimioterapia, pois essa mudança na orientação faz com que toda a massa tumoral seja envolvida pelos eletrodos e mais células tumorais sejam expostas ao campo elétrico acima do valor limiar para a eletropermeabilização efetiva⁵.

A princípio, existem dois tipos diferentes de eletrodos: eletrodos em placa e eletrodos de agulhas. Os eletrodos em placa são usados para o tratamento de lesões de pele ou superficiais e são compostos por duas placas paralelas de aço inoxidável, com apenas um, sete e oito milímetros de espessura, largura e comprimento, respectivamente, com as pontas arredondadas e com uma distância interna entre as placas de sete milímetros^{4,7}. Os eletrodos de agulhas são de dois tipos, posicionadas em duas filas paralelas ou em um arranjo circular (hexagonal). Em contraste com os eletrodos em placa, os eletrodos de agulhas devem ser inseridos no tecido tumoral até a borda tumoral profunda. Em ambos os casos (placa ou agulha), tumores maiores podem ser tratados reposicionando-se os eletrodos de forma que todo o volume tumoral seja tratado por um campo elétrico suficientemente alto⁴.

A cisplatina é um dos fármacos mais eficazes no tratamento de carcinomas. No entanto, estes tumores desenvolvem resistência à cisplatina com consequente falha no tratamento. Um dos mecanismos propostos para essa resistência é o seu pequeno acúmulo intracelular⁸. O transporte da cisplatina, através da membrana plasmática não eletroporada, é difícil, pois apenas 50% ocorrem por transporte passivo. A eletroporação da membrana plasmática permite um maior fluxo e acúmulo do fármaco nas células, o que eleva a sua citotoxicidade em até 80 vezes⁴.

A bleomicina é um agente antineoplásico usado em uma variedade de tumores humanos e caninos. A sua citotoxicidade decorre, principalmente, de danos diretos provocados no DNA. É um agente extremamente tóxico uma vez dentro da célula, mas esta citotoxicidade intrínseca elevada é restrita pela inabilidade da bleomicina de se difundir livremente através da membrana plasmática⁹. A eletroquimioterapia aumenta a concentração intracelular de bleomicina em 300 a 700 vezes, com uma consequente elevação da citotoxicidade na ordem de milhares de vezes³.

A bleomicina e a cisplatina foram testadas em protocolos de eletroquimioterapia em modelos animais in vivo.

A eletroquimioterapia aumenta a concentração intracelular de bleomicina em 300 a 700 vezes, com uma consequente elevação da citotoxicidade na ordem de milhares de vezes.

A sua eficácia foi demonstrada em estudos utilizando vários modelos de tumores, em camundongos, ratos, coelhos, gatos, cães, cavalos e porquinhos da Índia². Em um estudo, a eficácia antitumoral da eletroquimioterapia com bleomicina foi testada em três modelos tumorais diferentes e com caracterís-

ticas biológicas distintas. A interrupção do crescimento do fibrossarcoma SA-1, do melanoma maligno B-16 e do tumor ascítico de Ehrlich (EAT) foi observada em todos os camundongos submetidos à eletroquimioterapia, enquanto nem a bleomicina, nem os pulsos elétricos, utilizados isoladamente, tiveram nenhum efeito sobre o crescimento tumoral quando comparado com os controles¹⁰.

Um estudo com casos clínicos avaliou a eficácia da eletroquimioterapia com bleomicina em diversos tipos tumorais de origem epitelial de cães, situados na pele ou mucosas e obteve uma taxa de remissão total de 88%¹¹.

No estudo de Larkin et al.³, os tumores tratados com eletroquimioterapia com bleomicina apresentaram morte celular por apoptose³. A apoptose é um processo ativo, no qual a célula sofre contração e condensação de suas estruturas, fragmenta-se, sendo fagocitada por células vizinhas e por macrófagos residentes, não ocorrendo nela o fenô-

meno de autólise. A necrose, por outro lado, é a morte celular ocorrida no indivíduo vivo, seguida de fenômenos de autólise. As células mortas em processo de autólise se comportam como um corpo estranho, irritante, no organismo vivo¹².

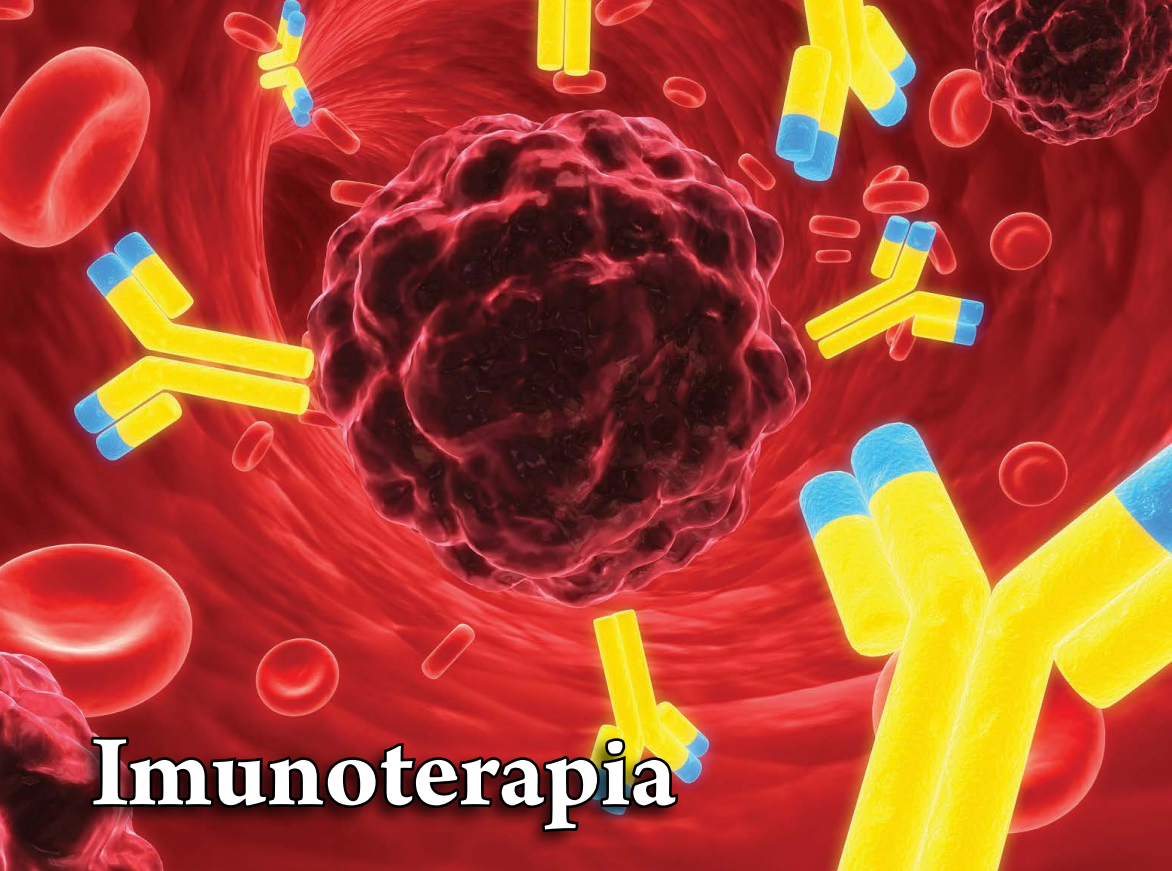
Com relação ao procedimento, a eletroquimioterapia é fácil, rápida de realizar e apresenta baixo custo.

Considerações finais

Com relação ao procedimento, a eletroquimioterapia é fácil, rápida de realizar e apresenta baixo custo. Os requisitos mínimos são uma sala adequada para a preparação e tratamento do paciente e um eletroporador com diferentes tipos de eletrodos que são usados para diferentes tamanhos de nódulos tumorais. Após o tratamento, os pacientes não precisam de nenhum cuidado especial ou medicação².

Referências

1. SILVA, M. D. Desenvolvimento e avaliação de um gerador programável de pulsos monofásicos de campo elétrico para eletroporação. Rio de Janeiro: UFRJ, 2011. 86p. Tese (Mestrado) – Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica, COPPE, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2011.
2. SERSA, G.; CEMAZAR, M.; RUDOLF, Z. Electrochemotherapy: advantages and drawbacks in treatment of cancer patients. *Cancer Therapy*, v.1, p. 133 – 142, 2003.
3. LARKIN, J. O.; COLLINS, C. G.; AARONS, S., et al. Electrochemotherapy – Aspects of preclinical development and early clinical experience. *Ann. Surg.*, v. 245, p.469 – 479, 2007.
4. SERSA, G.; MIKLAVCIC, D.; CEMAZAR, M., et al. Electrochemotherapy in treatment of tumours. *Eur. J Surg. Oncol.* v.34, p.232 – 240, 2008.
5. CEMAZAR, M.; MIKLAVCIC, D.; VODOVNIK, L.; et al. Improved therapeutic effect of electrochemotherapy with cisplatin by intratumoral drug administration and changing of electrode orientation for electroporabilization on EAT tumor model in mice. *Radiol Oncol.* v.29, p. 121 – 127, 1995.
6. SERSA, G.; CEMAZAR, M.; MIKLAVCIC, D.; RUDOLF, Z. Electrochemotherapy of tumours. *Radiol Oncol.* v.40(3), p. 163 – 174, 2006.
7. KODRE, V.; CEMAZAR, M.; PECAR, J., et al. Electrochemotherapy compared to surgery for treatment of canine mast cell tumours. *In Vivo*, v.23, p. 55 – 62, 2009.
8. GATELY, D. P.; HOWELL, S. B. Cellular accumulation of the anticancer agent cisplatin: a review. *Br. J. Cancer.* v.67, p. 1171 – 1176, 1993.
9. GOTHELF, A.; MIR, L. M.; GEHL, J. Electrochemotherapy: results of cancer treatment using enhanced delivery of bleomycin by electroporation. *Cancer Treat. Ver.* v.29(5), p. 371 – 387, 2003.
10. SERSA, G.; CEMAZAR, M.; DAMIJAN, M., et al. Electrochemotherapy: variable anti-tumor effect on different tumor models. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics.* v.35, p. 23 – 27, 1994.
11. SILVEIRA, L. M. G.; BRUNNER, C. H. M.; CUNHA, F. M., et al. Utilização de eletroquimioterapia em neoplasias de origem epitelial ou mesenquimal localizadas em pele ou mucosas de cães. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.* v.47, p. 55 – 66, 2010.
12. PEREIRA, F.E.L. Degerações. Morte celular. Alterações do Interstício. In: FILHO, G.B. *Bogliolo Patologia*, 7ªed., Guanabara koogan, cap. 4, p. 43-82, 2006.



bigstockphoto.com

Imunoterapia

Rodrigo dos Santos Horta - CRVM-MG11669,

Gleidice Eunice Lavalle* - CRMV-MG 3855.

* Email para contato: gleidicel@yahoo.com.br

Introdução

No combate ao câncer, a imunoterapia surge como uma modalidade de destaque, desenvolvida para ativar os componentes celulares da resposta antitumoral ou agir seletivamente sobre estruturas moleculares do próprio tumor¹.

No final do século XIX, o cirurgião William

*No combate
ao câncer, a
imunoterapia
surge como uma
modalidade
de destaque,
desenvolvida para
ativar os componentes
celulares da resposta
antitumoral ou agir
seletivamente sobre
estruturas moleculares
do próprio tumor.*

Coley observou que os pacientes com câncer que desenvolviam infecções bacterianas secundárias e apresentavam maior sobrevivência do que aqueles sem infecção, inferindo a participação do sistema imunológico no crescimento tumoral². As pesquisas desenvolvidas por Coley construíram a base para a modulação inespe-

cífica da resposta imune no tratamento do câncer¹.

Quanto ao tipo de estimulação do sistema imunológico, a imunoterapia pode ser considerada ativa ou passiva, apesar de que, muitas vezes, ambos os mecanismos possam coexistir^{1,3}. Na imunoterapia ativa, substâncias estimulantes e restauradoras da função imunológica são administradas com a finalidade de provocar uma resposta antitumoral. Na imunoterapia passiva ou adotiva, substâncias ativas são administradas com o objetivo de proporcionar uma capacidade imunológica no combate à doença³. Ao se considerar a seletividade das imunoterapias disponíveis, podemos classificá-las como inespecíficas ou específicas¹.

Imunoterapia inespecífica

O objetivo da imunoterapia inespecífica é melhorar a resposta inata e adaptativa do sistema imunológico no reconhecimento e destruição das células malignas³. Imunoterápicos inespecíficos ou modificadores da resposta imunológica incluem complexos bacterianos, vírus oncolíticos e citocinas capazes de estimular ou restaurar a função imune de forma ativa e/ou passiva^{1,3}.

Os complexos bacterianos mais utilizados na terapia anticancerígena incluem o DNA da parede celular de micobactérias¹. O bacilo de Calmette e Guérin (*Bacillus of Calmette and Guérin*, BCG), uma estirpe modificada

do *Mycobacterium bovis*, foi inicialmente desenvolvida como uma vacina para tuberculose, no entanto, apresenta efeito antitumoral importante, principalmente, no tratamento e prevenção de recidivas de carcinomas de células transicionais não invasivos⁴. Na Medicina Veterinária, a administração do BCG, em combinação com a gonadotrofina coriônica humana, que também apresenta propriedades imunomoduladoras e antitumorais, mostrou-se tão eficaz quanto à quimioterapia adjuvante padrão com vimblastina no controle do mastocitoma canino⁵. Os mecanismos antitumorais não são completamente conhecidos, mas o BCG estimula, de forma ativa, a função dos linfócitos T auxiliares do tipo 1 (T-helper type 1, Th1), mediada pela produção de citocinas inflamatórias como o interferon-alfa (IFN- α), interferon-gama (IFN- γ) e interleucina-2 (IL-2). Essa resposta resulta em citotoxicidade das células tumorais mediada por linfócitos T e indução de células T de memória de longa duração, capaz de promoverem proteção contra a recorrência da doença^{1,4}. A ativação dos macrófagos por cepas inativadas de *Corynebacterium parvum* e mais, especificamente, pelo L-MTP-PE (liposome-encapsulated-muramyl-tripeptide-phosphatidylethanolamine), demonstrou efeito antitumoral em cães aumentando a sobrevida global após a cirurgia^{6,7}. Em um estudo com 98 cães portadores de melanoma oral em esta-

diamento inicial, a taxa de sobrevivência de dois anos foi de 25% em cães tratados apenas com cirurgia, mas de 80% nos pacientes que receberam tratamento adjuvante com o L-MTP-PE⁷.

Vírus oncolíticos se replicam, preferencialmente, em células tumorais, sendo capazes de destruir essas células de forma direta (passiva) ou a partir da estimulação da resposta imunológica

inata e adaptativa do paciente (ativa). A seletividade desses agentes possibilita ainda o desenvolvimento de terapias direcionadas com a distribuição de genes, fármacos e citocinas para o interior das células malignas¹. O vírus da cinomose canina representa um agente imunoterápico em potencial no tratamento do linfoma, uma vez que o vírus atenuado se mostrou capaz de se ligar seletivamente aos receptores de membrana CD46 e CD150, frequentemente, superexpressos nos linfócitos malignos de cães, promovendo a lise dessas células^{1,8}.

As citocinas representam agentes imunoterápicos promissores no tratamento do câncer¹. Os mecanismos antitumorais incluem redução da proliferação celular, aumento da apoptose, aumento da atividade dos linfócitos T e células NK, estimulação da apresentação

O Interferon-alfa (IFN-α) é a droga imunomodulatória mais utilizada no tratamento do melanoma em cães e também no homem, proporcionando aumento do intervalo livre de doença em pacientes com enfermidade em estadiamento avançado.

de antígenos tumorais e, ainda, o efeito antiangiogênico^{1,9}. O Interferon-alfa (IFN-α) é a droga imunomodulatória mais utilizada no tratamento do melanoma em cães e também no homem, proporcionando aumento do intervalo livre de doença em pacientes com enfermidade em estadiamento avançado^{3,9-14}. Em cães, a dose recomendada no tratamento adjuvante do melanoma de cavidade

oral é de três milhões de unidades por m², por via intramuscular, a cada sete dias, por seis semanas, precedida da administração de anti-histamínicos, como a prometazina, para minimizar a ocorrência de reações anafiláticas graves^{10,15}. Campos et al.¹⁵ relatam o sucesso da combinação do IFN-α e da carboplatina no tratamento adjuvante à cirurgia radical, em dois cães com melanoma de cavidade oral, sendo que, um deles apresentava metástase em linfonodo regional, resultando em sobrevivência e intervalo livre de doenças superiores àqueles descritos na literatura. Outras citocinas, com destaque para a interleucina-2, interleucina-12 e fator de necrose tumoral-alfa, demonstraram resultados encorajadores no tratamento do osteossarcoma metastático e carcinomas pulmonares em cães¹.

Imunoterapia específica

Imunoterápicos específicos podem atuar de forma ativa e estimular a resposta antitumoral, a partir da utilização de vacinas antitumorais ou de forma passiva, conferindo ao paciente capacidade imunológica antitumoral a partir da administração de anticorpos monoclonais^{1,3}.

O uso de vacinas antitumorais apresenta uma estratégia relevante no tratamento do melanoma canino metastático⁷. Respostas clínicas satisfatórias foram obtidas com a utilização de vacinas autólogas, produzidas a partir de células tumorais do próprio paciente ou alógenas, com células tumorais de outros pacientes da mesma espécie, no entanto, os resultados mais promissores foram obtidos com vacinas xenogenéticas, contendo o DNA responsável pela codificação da tirosinase humana^{7,16}. Além de não ter apresentado toxicidade, a vacina, produzida independentemente da disponibilidade de amostras tumorais, mostrou-se eficiente no controle da doença metastática, resultando em sobrevida média de 224 a 389 dias, dependendo do estadiamento clínico do paciente¹⁶.

A revolução das terapias-direcionadas iniciou-se na década de 70 com os primeiros ensaios clínicos e a utilização de anticorpos monoclonais direcionados

Atualmente, inúmeros anticorpos são incluídos no tratamento padrão de pessoas com câncer, com destaque para o bevacizumab, que apresenta ação antiangiogênica ao atuar diretamente no fator de crescimento endotelial vascular.

contra antígenos tumorais específicos^{1,17}. Atualmente, inúmeros anticorpos são incluídos no tratamento padrão de pessoas com câncer, com destaque para o bevacizumab, que apresenta ação antiangiogênica ao atuar diretamente no fator de crescimento endotelial vascular (vascular endothelial growth factor, VEGF), utilizado em associação à quimioterapia no

tratamento dos carcinomas mamários, carcinomas de células renais e, como primeira linha, no tratamento do carcinoma coloretal metastático¹. Na Medicina Veterinária, os maiores esforços foram direcionados à produção de pequenas moléculas inibidoras de proteínas tirosina-quinase¹⁸. Apesar de alguns estudos terem demonstrado a eficácia do bevacizumab em outras espécies, a administração repetida, provavelmente, resultaria no desenvolvimento de anticorpos contra o medicamento, produzido contra o VEGF humano, limitando a duração dos benefícios clínicos¹.

Considerações finais

Apesar dos desafios, o uso de imunoterápicos representa uma opção viável no tratamento e controle do câncer em pequenos animais. Historicamente, a imunoterapia foi desenvolvida para melhorar a resposta do sistema imunológico contra as células tumorais, no entanto,

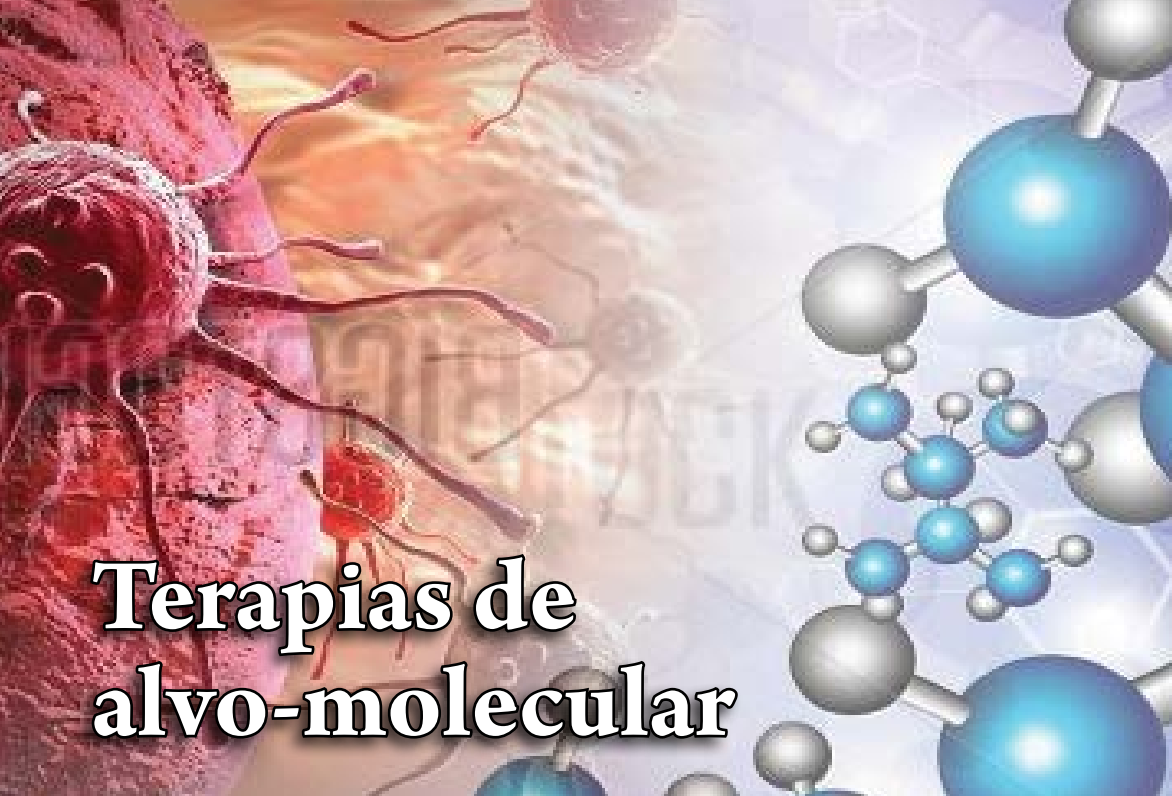
alguns dos imunoterápicos discutidos nesse capítulo podem apresentar elevada toxicidade, quando administrados de forma sistêmica, principalmente, em doses altas. A realização de triagens clínicas é

A realização de triagens clínicas é uma necessidade imediata para validar o uso dos imunoterápicos em associação concomitante ou sequencial aos tratamentos convencionais como cirurgia, quimioterapia e radioterapia.

uma necessidade imediata para validar o uso dos imunoterápicos em associação concomitante ou sequencial aos tratamentos convencionais como cirurgia, quimioterapia e radioterapia.

Referências

1. BILLER, B.J. Cancer immunotherapy for the veterinary patient. *Vet. Clin. North Am.: Small Anim. Pract.*, v. 37, p. 1137-1149, 2007.
2. MCCARTHY, E.F. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. *Iowa Orthop. J.*, v. 26, p. 154-158, 2006.
3. GUTH, A.M.; DOW, S. Cancer immunotherapy. In: WITHROW, S.J.; MACEWEN, E.G. *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*. 5.ed. Philadelphia: Saunders, 2013. Cap.13, p. 198-214.
4. VAN DER MEIJDEN, A.P. Non-specific immunotherapy with bacille Calmette-Guerin (BCG). *Clin. Exp. Immunol.*, 2007, v. 149, n. 1, p. 179-180.
5. HENRY, C. Clinical comparison of LDI-100, a preparation containing human chorionic gonadotropin and bacillus Calmette-Guerin, to single-agent vinblastine for the treatment of canine mast cell tumors. *Annals of Veterinary Cancer Society Annual Conference. Pine Mountain (GA)*, p. 19-22, 2006.
6. OGILVIE, G.K.; MOORE, A.S. Tumors of the oral cavity. In: OGILVIE, G.K.; MOORE, A.S. *Managing the Veterinary Cancer Patient: a Practice Manual*. 1 Ed. New Jersey: Copyright, V, p.332-336, 1995.
7. LIPTAK, J.M.; WITHROW, S.J. Cancer of the gastrointestinal tract. In: WITHROW, J.; VAIL, D.M. *Small Animal Clinical Oncology*. 4.ed. Philadelphia: Elsevier, Cap.21, p.455-465, 2007.
8. SUTER, S.E.; CHEIN, M.B.; VON MESSLING, V.; et al. In vitro canine distemper virus infection of canine lymphoid cells: a prelude to oncolytic therapy for lymphoma. *Clin. Cancer Res.*, v. 11, n. 4, p. 1579-1587, 2005.
9. SABEL, M.S.; SONDAK, V.K. Pros and cons of adjuvant interferon in the treatment of melanoma. *The Oncologist*, v.8, p.451-458, 2003.
10. KITCHELL, B.; LARUE, S.M.; ROOKS, R.L. *Veterinary Cancer Therapy Handbook*. 2.ed. Colorado: AAHA Press, 2000. p. 141-144, J1-J10.
11. GARBE, C.; TERHEYDEN, P.; KEIHZOLZ, U.; et al. *Deutsches Ärzteblatt International*, v. 105, n. 49, p. 845-851, 2008.
12. EGGERMOT, A.M.M.; TESTORI, A.; MARSDEN, J.; et al. Utility of adjuvant systemic therapy in melanoma. *Ann. Oncol.*, v. 20, n. 6, p. 30-34, 2009.
13. HAUSCHILD, A. Adjuvant interferon alfa for melanoma: new evidence-based treatment recommendations. *Curr. Oncol.*, v. 16, n. 3, p. 03-06, 2009.
14. SCHADENDORF, D.; ALGARRA, S.M.; BASTHOLT, L.; et al. Immunotherapy of distant metastatic disease. *Ann. Oncol.*, v. 20, n. 6, p. 41-50, 2009.
15. CAMPOS, C.B.; HORTA, R.S.; COBUCCI, G.C.; et al. Abordagem cirúrgica das neoplasias mamárias em pequenos animais: perfil do paciente, comportamento e epidemiologia tumoral. In: VI Curso De Atualização Em Oncologia Veterinária, 2010, Botucatu, SP. Suplemento da Veterinária e Zootecnia. Botucatu, SP: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da UNESP, 2010. v. 18. p. 7-12.
16. BERGMAN, P.J.; MCNIGHT, J.; NOVOSAD, A.; et al. Long-term survival of dogs with advanced malignant melanoma after DNA vaccination with xenogeneic human tyrosinase: a phase 1 trial. *Clin. Cancer Res.*, v. 9, p. 1284-1290, 2003.
17. FORERO, A.; LOBUGLIO, A. History of antibody therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Sem. Oncol.*, v. 30, n. 6, sup. 17, p. 1-5, 2003.
18. LONDON, C.A. Signal transduction and cancer. In: WITHROW, S.J.; MACEWEN, E.G. *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*. 5.ed. Philadelphia: Saunders, 2013. Cap. 14, section B, p. 221-229.



Terapias de alvo-molecular

Rodrigo dos Santos Horta - CRVM-MG11669,
Gleidice Eunice Lavalley* - CRMV-MG 3855,
Cecília Bonolo de Campos - CRMV-MG 10902.
*Email para contato: gleidicel@yahoo.com.br

Montagem de fotos de bigstockphoto.com

Introdução

Terapias direcionadas ou terapias de alvo-molecular específicas representam uma tecnologia de ponta no tratamento do câncer, devido à habilidade de atuar, preferencialmente, em alvos moleculares responsáveis pela sinalização do crescimento e proliferação tumoral¹. Contudo, a utilização

Terapias direcionadas ou terapias de alvo-molecular específicas representam uma tecnologia de ponta no tratamento do câncer, devido à habilidade de atuar, preferencialmente, em alvos moleculares responsáveis pela sinalização do crescimento e proliferação tumoral

desses medicamentos é condicionada à existência e identificação de um alvo terapêutico e a aleatoriedade desses tratamentos não deve ser admitida. Os princípios e limitações da quimioterapia convencional continuam sendo aplicados, no entanto, é possível obter resultados mais previsíveis, com maior janela terapêutica e menor toxicidade².

Inúmeros tipos de terapias direcionadas estão disponíveis na medicina veterinária, com destaque para a inibição de receptores tirosina-quinase e inibição de ciclo-oxigenase¹⁻⁴.

Inibidores de proteínas tirosina-quinase

Proteínas-quinases (fosforilases) são enzimas que catalisam a transferência de grupamentos fosfato a partir de moléculas de adenosina trifosfato (ATP) para resíduos específicos, evidenciam-se os de tirosina (proteínas tirosina-quinases), localizados na própria proteína (autofosforilação) ou em outras moléculas, de forma a permitir a transdução de sinais intracelulares que, em última instância, irão promover alterações na transcrição gênica, com impacto na proliferação e sobrevivência da célula^{1,2}.

As proteínas-quinases podem estar localizadas na superfície (proteínas transmembranosas), no citoplasma ou no núcleo da célula^{1,5}. Das 518 proteínas-quinases identificadas na espécie humana, 90 são dependentes de tirosina-quinase, em que 58 estão localizadas na membrana celular e atuam como receptores tirosina-quinase, divididos em 20 subfamílias⁶. Esses receptores, geralmente, se ligam a fa-

tores de crescimento que regulam a sua ativação, como é o caso do KIT¹.

Na Medicina Veterinária, os estudos ainda são iniciais, mas existem evidências de que a ativação anormal dos receptores tirosina-quinase encontra-se associada à sinalização celular persistente, com perda dos mecanismos de regulação da proliferação e sobrevivência celular, favorecendo o desenvolvimento e progressão de diversos tipos de câncer¹.

O mastocitoma é a neoplasia cutânea mais freqüente nos cães e a utilização de inibidores dos receptores tirosina-quinase representa uma terapia-alvo relevante, tendo em vista a descoberta de alterações na atividade do receptor KIT^{7,8}.

O proto-oncogene c-KIT codifica o receptor tirosina-quinase KIT. Trata-se de uma proteína transmembrana cujo substrato é identificado como fator de crescimento de mastócito/células-tronco (mast/stem cell growth factor, SCGF), ou simplesmente ligante KIT⁹.

O ligante KIT e seu respectivo receptor atuam como um modulador para a diferenciação, proliferação, sobrevivência e ativação de mastócitos⁹.

Mutações no c-KIT (resultando na ativação em oncogene) estão associados à patogênese de diversas doenças neoplásicas no cão e na espécie

O mastocitoma é a neoplasia cutânea mais freqüente nos cães e a utilização de inibidores dos receptores tirosina-quinase representa uma terapia-alvo relevante, tendo em vista a descoberta de alterações na atividade do receptor KIT.

humana¹⁰. No homem, mutações nos exons 11 e 12 são identificadas em 95% dos pacientes com tumor estromal gastrointestinal, enquanto que as mutações pontuais no exon 17 estão associadas a mastocitose sistêmica¹¹. No cão, porcentagens expressivas (30-50%) de mutações do tipo duplicações, em tandem internos do exon 11 (podendo envolver também o intron 11 e o exon 12), foram observadas no mastocitoma^{8,10,12,13}. Essas mutações comprometem a função do domínio justamembranar de regulação negativa, de forma que a autofosforilação e ativação do receptor passa a ocorrer de forma constitutiva, independente da ligação ao substrato¹⁰. As mutações no exon 11 do gene c-KIT raramente são identificadas em mastocitomas bem diferenciados e estão relacionadas a um pior prognóstico^{8,11,12}.

O CD117 é um epítipo do receptor KIT e sua expressão nos mastocitomas caninos é elevada, sendo possível observar três padrões de imunomarcção, com diferenças no prognóstico: KIT I é a marcação perimembranosa; KIT II é a marcação citoplasmática focal; e KIT III é a marcação citoplasmática difusa^{4,9,14}. Os padrões II e III de imunomarcção representam uma localização aberrante da proteína e estão relacionados à maior risco de recidiva local e menor sobrevida, indicando pior comportamento biológico, mas não estão necessariamente associados à presença de mutações no gene c-KIT¹¹.

O fosfato de toceranib (SU11654) provoca a inibição do receptor KIT, apresentando, portanto, uma ação antitumoral direta e antiangiogênica¹. Em um estudo realizado com 86 cães com mastocitoma recidivante ou metastático, o toceranib foi administrado na dose de 3,25mg/kg, a cada 48 horas, durante seis semanas, e resultou em resposta parcial ou completa em 37,2% dos cães tratados¹. Como esperado e observado por London¹, observou-se maior taxa de resposta nos pacientes com mutações detectadas no gene c-KIT (60% versus 31,3%). O fosfato de toceranib pode causar neutropenia leve à moderada e, em raras situações, fraqueza muscular^{1,5}.

O masitinib atinge um número limitado de proteínas-quinases, dentre elas o receptor KIT¹⁵. Em um estudo realizado com 202 cães com mastocitomas de grau II e III (segundo a classificação de Patnaik¹⁶) não metastáticos (estadiamento I e II) e não ressecáveis, o masitinib, na dose de 12,5mg/kg, administrado diariamente, resultou em atraso no tempo de progressão da doença e aumento da sobrevida, quando comparado ao grupo placebo, sendo que o resultado foi mais pronunciado nos pacientes com mutações no gene c-KIT¹⁷. O masitinib pode apresentar toxicidade renal, ocasionando perda proteica e, em raros casos, anemia hemolítica de origem desconhecida¹.

Tanto o fosfato de toceranib, quanto o masitinib podem induzir

anorexia, vômito, diarreia e sangramento gastrointestinal^{1,17}.

A resistência aos inibidores de tirosina-quinase pode ocorrer após uma resposta inicial favorável, em decorrência de alterações nos genes responsáveis pela síntese de outros sítios da proteína, conforme relatos de Antonescu et al.¹⁸ em tumores estromais gastrointestinais humanos tratados com o imatinib.

Inibidores de ciclo-oxigenase

A ciclo-oxigenase é um composto homodímero com 2 subunidades de 70.000d e um grupo heme. Enzimas, com atividades catalíticas, medeiam a conversão de ácido aracdônico em uma série de diferentes prostaglandinas. Existem duas isoformas para as ciclo-oxigenases, Cox-1 e Cox-2, a primeira é considerada uma ciclo-oxigenase constitutiva, está presente em uma grande variedade de tecidos, e a segunda, que não é, geralmente, detectável na maioria dos tecidos, é considerada uma forma induzível^{19,20}.

Embora sejam, aproximadamente, 60% homólogas e com similares mecanismos de metabolização do ácido aracdônico, as isoformas Cox-1 e Cox-2 apresentam algumas diferenças. A

A resistência aos inibidores de tirosina-quinase pode ocorrer após uma resposta inicial favorável, em decorrência de alterações nos genes responsáveis pela síntese de outros sítios da proteína.

seqüência genética não é a mesma, e os genes são regulados por dois sistemas independentes e distintos. O sítio de ligação do agente inibidor na isoforma Cox-2 é 25% maior que da Cox-1, apresenta também local de ligação secundário, além do sítio catalítico, o que tem permitido a inibição seletiva

de Cox-2²¹.

Cox-1 é expressa constitutivamente em muitos tecidos e está envolvida na manutenção da homeostasia celular. Em contraste, a Cox-2 não é frequentemente detectável em tecido normal, mas pode apresentar altos níveis de expressão em resposta a uma variedade de estímulos, incluindo mitogênicos, provocados por hormônios, citocinas e fatores de crescimento. Os efeitos de ambas as ciclo-oxigenases são mediados via tirosina quinase, proteína quinase C e proteína quinase A^{19,22}.

Cox-1 é primariamente expressa no estômago, rins, trato reprodutivo feminino, plaquetas, pulmões, intestino delgado, ceco e colón. É responsável por produzir a série de prostaglandina E (PGE) e prostaciclina, que são importantes na manutenção da integridade da mucosa gástrica. A prostaglandina produzida por Cox-1 nos rins causa vasodilatação, auxilia na manutenção do fluxo sanguíneo renal, previne isquemia

e mantém a taxa de filtração glomerular durante a hipotensão. Cox-1 é também responsável pela produção de tromboxano, um potente indutor de agregação plaquetária²³.

Cox-2 é a forma induzível encontrada primariamente no sítio inflamatório. É também constitutivamente expressa nos rins (mácula densa) e sistema nervoso central, com função relevante em muitas fases da reprodução, incluindo ovulação, fertilização, implantação do embrião, desenvolvimento da placenta e parto²³. Prostanóides gerados pela enzima Cox-2 nos rins podem ser importantes na regulação do sistema renina-angiotensina, no equilíbrio hidroeletrolítico e por consequência Cox-2 é coadjuvante na manutenção da função renal²¹.

Dois eventos contribuem para o aumento do potencial de crescimento do tecido neoplásico: aumento do número de divisões celulares e angiogênese. A Cox-2 é uma proteína que é relacionada ao desenvolvimento da angiogênese nos processos neoplásicos. A expressão de Cox-2 está ligada à angiogênese e à progressão da doença e a sua inibição é um dos principais e mais promissores alvos de agentes quimioterápicos não específicos para a prevenção e tratamento do câncer colo retal²⁴.

A principal função da Cox-2 é aumentar a produção de PGE, conhecida como um importante modulador inflamatório. Várias citocinas pró-in-

flamatórias (IL-1, TNF- α), fatores de crescimento (EGF, FGF, PGF, TGF β), carcinógenos e oncogenes (ras, Her-2 neu), induzem a atividade de Cox-2. Numerosos tipos de células expressam Cox-2 e respondem com mitose, incluindo células endoteliais, células de músculo liso, condrócitos, fibroblastos, monócitos, macrófagos e células sinoviais. A produção de PGE por estas células é importante para a resposta inflamatória e em alguns casos pode contribuir para a carcinogênese²³.

A maior expressão de Cox-2 e altas concentrações de prostaglandinas são associadas à doença inflamatória crônica, tais como artrite reumatoide e vários tipos de cânceres humanos, a saber: colón, cabeça e pescoço, pulmão, bexiga, próstata, estômago e câncer de mama. Durante a progressão do câncer, prostaglandinas podem mediar vários mecanismos: proliferação celular, apoptose, modulação do sistema imune e angiogênese^{20,22}.

Células tumorais que expressam Cox-2 vindas de tumores grandes produzem mais fatores angiogênicos do que células tumorais sem Cox-2. Este mecanismo envolve a baixa regulação e produção de tromboxanos, PGE2 e prostaciclina por células endoteliais que expressam Cox-2²³. Costa et al²² sugerem que Cox-2 e seus produtos (prostaglandinas) possam manter a resposta inflamatória e, provavelmente, induzem a liberação de VEGF para aumentar a

permeabilidade capilar, visto que esta é a mais importante função deste fator de crescimento. A maior expressão de Cox-2 em cânceres é vista aumentando a angiogênese, o que sugere que o uso de inibidores específicos de Cox-2 possa ser de grande ajuda no tratamento antiangiogênico.

Com o conhecimento que diferentes tipos de câncer epitelial expressam Cox-2 e têm altos níveis de PGE2, bloqueadores de Cox-2 têm sido avaliados na terapia anticâncer. Os antiinflamatórios não hormonais (DAINE) inibem a produção de prostaglandinas por inibição de Cox, que ocorre por alteração enzimática ou por competição pelo sítio Cox do ácido aracdônico. Existem três classes de inibidores de Cox: 1) os não seletivos, que inibem mais Cox-1 do que Cox-2, provocando inúmeros efeitos colaterais particularmente no trato gastrointestinal (Piroxicam, Cetoprofeno); 2) os que inibem preferencialmente a Cox-2, com menor ocorrência de efeitos colaterais (Carprofeno, Meloxicam); e 3) uma nova categoria são os inibidores seletivos de Cox-2, intitulados coxibes, pois em sua dosagem terapêutica inibe apenas a isoforma Cox-2, sem interferência na atividade de Cox-1 (viox, celecoxib, firocoxib)²³.

Em adição à diminuição da produção de prostaglandina, via inibição de

Com o conhecimento que diferentes tipos de câncer epitelial expressam Cox-2 e têm altos níveis de PGE2, bloqueadores de Cox-2 têm sido avaliados na terapia anticâncer.

Cox-2, os DAINES apresentam mecanismos antitumorais que envolvem ativação e inibição das vias de sinalização celular com regulação de genes, que são capazes de inibir oncogenes e genes relacionados à angiogênese e indução da apoptose²³.

Lavalle et al.²⁵ demonstraram que o tecido mamário normal das cadelas não apresenta expressão de Cox-2, mas que essa enzima apresenta expressão com escores variados em neoplasias mamárias malignas, existindo ainda uma correlação positiva entre a expressão dessa enzima e a densidade microvascular. Pacientes com superexpressão de Cox-2 apresentaram menor sobrevida global, ratificando a participação dessa enzima na angiogênese e progressão tumoral, o que sugere o uso de inibidores de Cox-2 no tratamento adjuvante de animais portadores de tumores malignos, com elevada expressão de Cox-2²⁵.

Em um segundo momento, os autores demonstraram um aumento na sobrevida global de pacientes portadores de câncer de mama avançado tratados com cirurgia associada à quimioterapia e ao uso de inibidores não seletivos e seletivos para Cox-2, quando comparados aos animais tratados somente com cirurgia, reforçando a sugestão dos inibidores de Cox-2 em pacientes indicados, ou seja, aqueles cujos tumores apresen-

tam expressão da enzima Cox-2²⁶. Considerando as características de uma terapia-alvo e a possibilidade de ocorrência de efeitos colaterais, mesmo com inibidores seletivos de Cox-2, o tratamento só pode ser indicado mediante a predição de seu poder terapêutico, a partir da confirmação da expressão da Cox-2 no tecido neoplásico.

O clínico deve estar atento às indicações e benefícios das terapias-alvo específicas, pois o tratamento aleatório, além de não beneficiar o paciente, pode resultar em aumento da morbidade, pela ocorrência de efeitos colaterais importantes.

tituem a quimioterapia convencional, pois esta já está bem estabelecida. O clínico deve estar atento às indicações e benefícios das terapias-alvo específicas, pois o tratamento aleatório, além de não beneficiar o paciente, pode resultar em aumento da morbidade, pela ocorrência de efeitos colate-

rais importantes. O estudo da biologia tumoral para alguns tumores caninos, como as neoplasias mamárias e o mastocitoma, encontra-se avançado e permite selecionar os pacientes para diferentes protocolos conforme as características tumorais. No entanto, carecem estudos para a definição de protocolos terapêuticos e conhecimento dos efeitos colaterais.

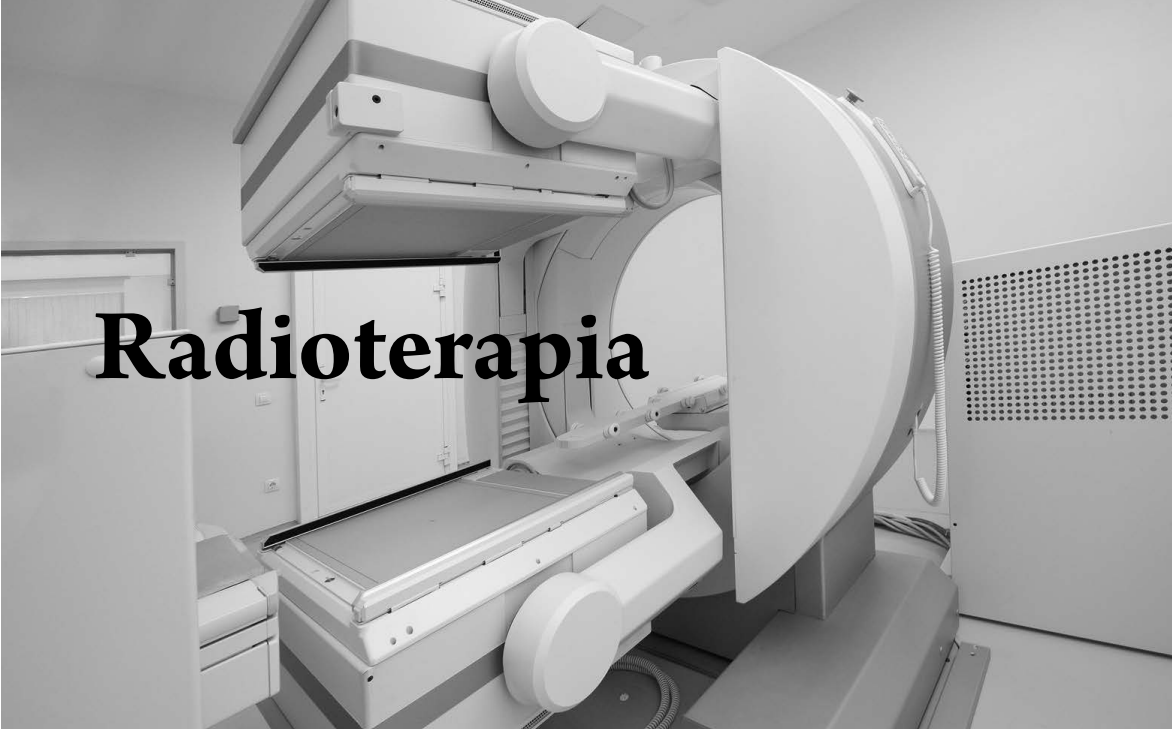
Considerações finais

O estudo acerca dos mecanismos moleculares relacionados ao desenvolvimento do câncer permite o desenvolvimento de tratamentos antineoplásicos mais previsíveis e específicos, com toxicidade cada vez menor. Os resultados dos tratamentos direcionados são promissores, mas esses fármacos não subs-

Referências

1. LONDON, C.A. Tyrosine kinase inhibitors in Veterinary Medicine. *Top. Companion Anim. Med.*, v. 24, n. 3, p. 106-112, 2009.
2. AMORA, A.; SCHOLAR, E.M. Role of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *Perspectives in Pharmacology*, v. 315, n. 3, p. 971-979, 2005.
3. CHAN, G.; BOYLE, J.O.; YANG, E.K.; et al. Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in squamous cell carcinoma of head and neck. *Cancer Res.*, v. 59, p. 991-994, 1999.
4. HORTA, R.S.; COSTA, M.P.; LAVALLE, G.E.; et al. Fatores prognósticos e preditivos dos tumores caninos definidos com auxílio da imunohistoquímica. *Ciênc. Rural*, v. 42, n. 6, p. 1033-1039, 2012.
5. LONDON, C.A. Signal transduction and cancer. In: WITHROW, S.J.; MACEWEN, E.G. *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*. 5.ed. Philadelphia: Saunders, 2013. Cap. 14, section B, p. 221-229.
6. PAWSON, T. Regulation and targets of receptor tyrosine kinases. *Eur. J. Cancer*, v. 38, n. 5, p. 3-10, 2002.
7. LONDON, C.A.; HANNAH, A.L.; ZADOVOSKAYA, R.; et al. Phase I dose escalating study of SU11654, a small molecule receptor tyrosine kinase inhibition by imatinib mesylate on

- mast cell tumors in dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 22, n. 4, p. 985-988, 2008.
8. AVERY, A.C. Molecular diagnostics of hematologic malignancies in small animals. *Vet. Clin. North Am.: Small Anim. Pract.*, v. 42, p. 97-110, 2012.
 9. LONDON, C.A.; THAMM, D.H. Mast cell tumors. In: WITHROW, S.J.; MACEWEN, E.G. *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*. 5.ed. Philadelphia: Saunders, 2013. Cap. 20, p.335-355.
 10. JONES, C.L.R.; GRAHN, R.A.; LESLIE, M.B.; et al. Detection of c-kit mutations in canine mast cell tumors using fluorescent polyacrylamide gel electrophoresis. *J. Vet. Diagn. Invest.*, v. 16, p. 95-100, 2004.
 11. WEBSTER, J.D.; YUZBASIYAN-GURKAN, V.; KANEENE, J.B.; et al. The role of c-kit in tumorigenesis: evaluation in canine cutaneous mast cell tumours. *Neoplasia*, v.8, p.104-111, 2006.
 12. ZEMKE, D.; YAMINI, B.; GURKAN-YUZBASIYAN, V. Mutation in the juxtamembrane domain of c-kit are associated with higher grade mast cell tumors in dogs. *Vet. Pathol.*, v. 39, p. 529-535, 2002.
 13. LETARD, S.; YANG, Y.; HANSSENS, K.; et al. Gain-of-function mutations in the extracellular domain of kit are common in canine mast cell tumors. *Mol. Cancer Res.*, v. 6, p. 1137-1145, 2008.
 14. ARAÚJO, M.R.; PREIS, I.S.; LAVALLE, G.E.; et al. Histomorphological and immunohistochemical characterization of 172 cutaneous round cell tumours in dogs. *Pesq. Vet. Bras.*, v. 32, n. 8, p. 772-780, 2012.
 15. OGILVIE, G.K.; HENSEL, P.; KITCHELL, B.E.; et al. Masitinib – a target therapy with applications in veterinary oncology and inflammatory diseases. *CAB Reviews: perspectives in agriculture, veterinary science, nutrition and natural resources*, v. 6, n. 21, 2011.
 16. PATNAIK, A.K.; EHLE, W.J.; MACEWEN E.G. Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs. *Vet. Pathol.*, v. 21, p. 268-274, 1984.
 17. HANH, K.A. OGILVIE, G.K.; RUSK, T.; et al. Masitinib is safe and effective for the treatment of canine mast cell tumors. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 22, n. 6, p. 1301-1309, 2008.
 18. ANTONESCU, C.R.; BESMER, P.; GUO, T.; et al. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clin. Cancer Res.*, v. 11, n. 11, p. 4182-4190, 2005.
 19. KENNETH, K., M.; Cyclooxygenase 2 induction: molecular mechanism and pathophysiologic roles. *J. Lab. Clin. Med.*, v. 128, p.242-245, 1996.
 20. DORÉ, M., LANTHIER, I., SIROIS, J. Cyclooxygenase-2 expression in canine mammary tumors. *Vet. Pathol.*, v. 40, n.2, p.207-212, 2003.
 21. KUMMER, C.L.; COELHO, T.C.R.B. Antiinflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxigenase-2 (Cox-2): aspectos atuais. *Rev. Bras. Anest.*, v.52, n.4, julho- agosto, p.498-505, 2002.
 22. COSTA, C., SOARES, R.; REIS FILHO, J.S.; et al. Cyclo- oxygenase 2 expression is associated with angiogenesis and lymph node metastasis in human breast cancer. *J. Clin. Pathol.*, v.55, p.429-434, 2002.
 23. FLORY, A.B., LE BLANC A.K.; The role of cyclooxygenase in carcinogenesis and anticancer therapy. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.*, p. 616-626, august, 2005.
 24. PINHO, M. Angiogênese: gato proliferativo. In: PINHO, M. *Biologia Molecular do Câncer, fundamentos para a prática médica*. 1.ed., Rio de Janeiro: Revinter, 2005. Cap. 10, p. 155-153.
 25. LAVALLE, G.E.; BERTAGNOLLI, A.C.; TAVARES, W.L.; CASSALI, G.D. Cox-2 expression in canine mammary carcinomas: correlation with angiogenesis and overall survival. *Vet. Pathol.* v.46, n. 6, nov., p. 1275- 1280, 2009.
 26. LAVALLE, G.E.; DE CAMPOS, C.B.; BERTAGNOLLI, A.C.; CASSALI, G.D. Canine malignant mammary gland neoplasms with advanced clinical staging treated with carboplatin and cyclooxygenase inhibitors. *In Vivo*, v. 26, n. 3, p. 375-379, 2012.



Radioterapia

bigstockphoto.com

Rúbia Monteiro de Castro Cunha - CRMV-MG 10900,

Gleidice Eunice Lavalle* - CRMV-MG 3855.

* Email para contato: gleidicel@yahoo.com.br

Introdução

A radioterapia é o uso da radiação ionizante para o tratamento das neoplasias. É um tratamento local eficaz para muitos tumores sólidos no cão e no gato, sem efeitos sistêmicos. As células cancerígenas fora do campo de radiação não são acometidas, portanto, os efeitos colaterais estão limitados aos tecidos dentro do campo de radiação¹. A radioterapia começou a ser usada na Medicina Veterinária logo após a descoberta dos raios-x por Roentgen em 1895. Por meio de ensaios clínicos randomizados e estudos retrospectivos, a eficácia da radioterapia foi estabelecida².

Avanços no equipamento de radioterapia permitiram menor agressão aos tecidos saudáveis e maior precisão contra os tumores. Estes avanços técnicos reduziram o volume de tecido tratado, o que permitiu uma intensificação da dose e melhorou a probabilidade de controle tumoral².

Além do aperfeiçoamento tecnológico, um melhor entendimento da biologia da radiação dos tecidos saudáveis e tumorais permitiu o desenvolvimento de melhores protocolos de radioterapia².

A radiação ionizante mata as células em divisão pela deposição de energia perto ou no ácido desoxirribonucleico (DNA). Quando o dano ao DNA é ir-

reparável, ocorre a morte celular. As células normais e as células tumorais no campo de radiação são acometidas, o que resulta em efeitos colaterais nos tecidos saudáveis no campo de radiação e diminuição do tumor¹.

Em geral, a probabilidade de controle local do tumor é maior quando a radiação é combinada com a excisão cirúrgica. A doença macroscópica pode ser cirurgicamente excisada e as células cancerígenas microscópicas periféricas atingidas pela radiação; ou a radiação pode ser aplicada antes da excisão cirúrgica para reduzir o tumor e facilitar a obtenção de margens cirúrgicas livres de células neoplásicas. No entanto, a radiação é mais eficaz quando há menos células cancerígenas. Isto é verdade por dois motivos: o efeito da oxigenação, ou seja, tumores grandes, que contêm células em hipóxia são menos sensíveis aos efeitos da radiação. Assim, a radiação é mais eficaz no controle do câncer quando os tumores são pequenos ou subclínicos (microscópicos), como depois de uma excisão incompleta. O segundo motivo é que a morte celular induzida pela radiação segue a cinética exponencial. Isto significa que cada vez que o tumor é

a radiação é mais eficaz no controle do câncer quando os tumores são pequenos ou subclínicos (microscópicos), como depois de uma excisão incompleta.

exposto à radiação, uma fração constante de células morre, ao invés de um número constante. Portanto, o controle tumoral será melhor quando houver menos células tumorais, como no caso de tumores pequenos ou subclínicos¹.

A radioterapia também pode ser usada para o tratamento paliativo de sinais clínicos relacionados ao tumor quando fatores como doença metastática ou doença local avançada provavelmente resultarão em óbito precoce. Ao contrário dos protocolos com objetivo de cura, que requerem várias semanas de tratamentos diários de radiação, os protocolos paliativos envolvem tratamentos menos frequentes e em menor quantidade, o que minimiza o risco de efeitos colaterais clinicamente significativos¹.

Princípios básicos da radiação oncológica

Os quatro Rs da radioterapia

Os primeiros oncologistas a trabalhar com radiação descobriram que uma dose total maior poderia ser administrada se as doses fossem divididas em frações menores. Eles observaram

Os primeiros oncologistas a trabalhar com radiação descobriram que uma dose total maior poderia ser administrada se as doses fossem divididas em frações menores.

que a resposta tumoral era maior e que ocorria menos injúria aos tecidos saudáveis. A resposta do tumor e dos tecidos saudáveis no intervalo de tempo entre as frações, embora ainda não completamente compreendida, foi descrita como os quatro Rs da radioterapia: Reparo do dano ao DNA, Redistribuição das células no ciclo celular, Reoxigenação das células tumorais e Repopulação do tumor e dos tecidos saudáveis. Todos estes processos acontecem entre as frações ao longo do curso da radioterapia².

A divisão da dose total da radiação em frações é importante por um número de razões. A primeira razão é para explorar as diferenças potenciais nas capacidades de reparação entre os tumores e os tecidos saudáveis. Foi provado que as células dos mamíferos reparam uma porção do dano causado pela radiação. Este reparo acontece rapidamente na maioria dos tecidos e está praticamente completo dentro de 24 horas após a administração de uma fração². Ao contrário das células saudáveis, as células cancerígenas têm uma capacidade limitada de reparo do DNA¹.

Outro evento que ocorre entre as frações da radiação é a redistribuição celular. Os tumores e os tecidos saudáveis em divisão proliferam por mitose. Após um intervalo, as células se divi-

dem novamente. O intervalo entre uma mitose e a próxima é conhecido como ciclo celular. As células são distribuídas entre o ciclo celular. A sensibilidade à radiação varia, dependendo da fase do ciclo celular em que as células se encontram no momento da radiação. As células na fase S tardia são mais resistentes à radiação, e as células em mitose são as mais sensíveis. Quando uma fração da radioterapia é administrada, muitas das células na porção sensível do ciclo celular são mortas. Durante o intervalo entre as frações, as células da fase S tardia, que são mais prováveis de estar vivas do que as outras, progridem para as fases mais sensíveis de ciclo celular. Este fenômeno é conhecido como redistribuição².

Devido ao seu crescimento rápido e vasculatura anormal, os tumores frequentemente se tornam parcialmente hipóxicos. Este é um fator importante na resposta à radiação, porque a falta do oxigênio resulta em menor dano da radiação ao DNA. Durante os intervalos entre as frações de radiação, muitas das

A duração da radioterapia é importante, primariamente, devido à repopulação tumoral, mas também devido aos tecidos normais que se proliferam rapidamente, como a mucosa e a pele.

células tumorais em hipóxia se tornam aeróbias e, portanto, mais sensíveis à radiação. Este fenômeno é conhecido como reoxigenação tumoral².

A duração da radioterapia é importante, primariamente, devido à repopulação tumoral, mas também devido aos

tecidos normais que se proliferam rapidamente, como a mucosa e a pele. As células tumorais que não foram destruídas pela radiação continuam a se replicar durante o curso da terapia. Este processo é exacerbado por um fenômeno conhecido como repopulação acelerada. Após aproximadamente quatro semanas de terapia, os tumores fazem a repopulação mais rápido do que inicialmente. A razão para este fenômeno não está clara, mas pode estar relacionado à redução no tempo do ciclo celular, a um aumento no número de células que estão ativamente se dividindo ou a uma redução no número de células que normalmente morrem (fator de perda celular). Independente da causa, quando o tratamento dura mais do que quatro semanas, a repopulação pode alterar o resultado. A repopulação acelerada pode ter um impacto maior em tumores que se dividem rapidamente do que em tumores que se dividem lentamente².

Tecidos normais de resposta aguda também são atingidos pelo tempo. Estes tecidos também fazem a repopulação durante a radioterapia. A mesma dose de radiação administrada em um período curto resulta em efeitos agudos mais graves do que se administrada em um longo período. Os tecidos saudáveis de resposta tardia não são significativamente afetados pela duração da radioterapia. O tamanho da fração é uma consideração muito mais relevante. O tempo entre as frações é importante. Alguns

protocolos preconizam múltiplas frações por dia para administrar a dose total em um período curto e prevenir a repopulação, mas em tamanhos de fração menores para minimizar os danos aos tecidos de reposta tardia. As frações devem ser espaçadas em pelo menos 6 horas para permitir o reparo ao dano do DNA dos tecidos saudáveis².

Dose total

A dose de radiação é administrada em unidades conhecidas como Gray. Um Gy é 1 Joule/kg e é igual a 100 rad, medida de radiação previamente usada. A dose total administrada a um paciente deve ter uma baixa probabilidade de causar reações significativas nos tecidos saudáveis de resposta tardia na região da terapia. No entanto, como mencionado anteriormente, a resposta destes tecidos depende do tamanho da fração. Por exemplo, 48 Gy administrados em 12 frações de 4 Gy tem uma probabilidade muito maior de causar efeitos tardios do que uma dose de 48 Gy administrada em 16 frações de 3 Gy. A probabilidade do controle tumoral é considerada bastante semelhante, porque os tecidos de resposta aguda, como os tumores, não são tão sensíveis ao tamanho da fração em que a dose é administrada. Os benefícios de protocolos que usam doses pequenas por fração são claros: eles possibilitam que uma dose total maior seja administrada sem aumentar a probabilidade de danos aos tecidos saudáveis

de resposta tardia. Esta dose mais alta se traduz em uma melhor probabilidade de controle tumoral. No entanto, os ganhos deste tipo de protocolo podem ser perdidos se o requerimento se estender por um período de tempo que permita que a repopulação comece a interferir no controle tumoral. A dose total tolerada também depende do tipo de tecido saudável de resposta tardia no campo de radiação. Por exemplo, o cérebro e a medula espinhal são menos tolerantes aos efeitos da radiação do que o músculo ou o osso. Outro fator que deve ser considerado ao selecionar a dose apropriada é o volume de tecido no campo. Grandes volumes de tecidos saudáveis são mais susceptíveis aos danos do que volumes menores. Não existe um protocolo de radioterapia perfeito, e todos os protocolos comumente usados nas Medicinas Humana e Veterinária têm vantagens e desvantagens².

Não existe um protocolo de radioterapia perfeito, e todos os protocolos comumente usados nas Medicinas Humana e Veterinária têm vantagens e desvantagens

Efeitos colaterais

Os efeitos colaterais da radioterapia são previsíveis. Células em divisão são, por definição, sensíveis à radiação, e incluem as células tumorais e as populações de células renovadoras (por exemplo, células tronco epiteliais). Os efeitos precoces envolvem os tecidos que se proliferam rapidamente, como a muco-

sa oral, o epitélio intestinal e as estruturas epiteliais dos olhos e da pele e ocorrem durante ou pouco depois da radioterapia. Estes tipos de tecidos são chamados de tecidos saudáveis de resposta aguda ou precoce. Estes efeitos geralmente são autolimitantes e a re-

cuperação é rápida. No entanto, os efeitos precoces podem ser incômodos para o paciente e aflitivo para o proprietário e, em raras circunstâncias, podem resultar em morte do paciente se não houver o cuidado adequado. O tratamento é sintomático, baseado no senso comum, tratamento de suporte e no conhecimento de que os sintomas se resolverão em algumas semanas ou, ocasionalmente, meses^{1,2}.

Células que se dividem mais lentamente ou células que não se dividem (por exemplo, ossos, pulmão, coração e células do sistema nervoso) também são atingidas pela radiação, apesar das mudanças demorarem mais para se tornarem aparentes. Estes tipos de tecidos são chamados de tecido saudáveis de resposta tardia. Os efeitos tardios podem levar meses a anos para se desenvolver e quando acontecem, podem ser bastante graves e resultar em fibrose, necrose, perda da função e até mesmo morte. Os efeitos podem ser permanentes e, muitas vezes não há tratamento^{1,2}.

O tecido linfóide, incluindo as neoplasias linfóides, é altamente radiosensível e é uma exceção à regra de que a morte celular ocorre no momento da divisão celular. A morte celular dos tecidos linfóides ocorre horas após a irradiação. Este é o motivo pelo qual a irradiação de metade do corpo está sendo investigada como um tratamento adjuvante para a quimioterapia do linfoma multicêntrico nos cães¹.

Certa quantidade de dano nos tecidos saudáveis de resposta aguda acontece em todo paciente de radioterapia. A dose total de radiação para a maioria dos pacientes depende da probabilidade de dano aos tecidos de resposta tardia. O objetivo da radioterapia é destruir a capacidade reprodutiva do tumor sem danos excessivos aos tecidos saudáveis adjacentes. Este objetivo é alcançado mais facilmente dividindo-se a dose total em frações (fracionamento) que são administradas em um período de tempo. A relação entre estes três parâmetros deve ser cuidadosamente considerada no desenvolvimento dos planos de tratamento com radiação, porque a relação tempo-dose-fracionamento é crítica para a radioterapia bem sucedida².

Planejamento

O planejamento da radioterapia se refere ao processo de assegurar que a dose de radiação administrada ao tumor é adequada e que os tecidos saudáveis críticos sejam poupados o máximo pos-

sível. O processo inclui a otimização da orientação do raio, o formato do raio e cálculos da distribuição da dose nos tecidos saudáveis e tumorais¹.

Assim como para cirurgia, a radioterapia eficaz requer o conhecimento da extensão da doença. Com o uso de exames de imagem avançados, incluindo a tomografia computadorizada e a ressonância magnética, é possível delinear, precisamente, a extensão da doença macroscópica, o que permite uma maior acurácia no planejamento e uma maior probabilidade de controle tumoral. Nem todos os tumores necessitam de exames de imagem avançados para um planejamento eficaz do tratamento¹.

Quando a radioterapia é planejada, uma margem de tecido saudável ao redor do tumor é incluída no campo de radiação para incluir células cancerígenas microscópicas e permitir pequenas variações no posicionamento do paciente. Os campos de radiação também podem incluir os linfonodos regionais se há risco de metástase subclínica¹.

Referências

1. LARUE, S.M.; GORDON, I.K. Radiation therapy. In: WITHROW, S.J.; MACEWEN, E.G. *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*. 5.ed. Philadelphia: Saunders, 2013. Cap. 12, p. 180-197.
2. ARGYLE, D.J.; BREARLEY, M.J.; TUREK, M.M.; ROBERTS, L. Cancer Treatment Modalities. In: ARGYLE, D. J. *Decision Making in Small Animal Oncology*. 1.ed. Wiley-Blackwell, 69-128, 2008.

Nutrição do paciente oncológico – uma visão integrativa



bigstockphoto.com

Artur Vasconcelos - CRMV-MG10896,
Rodrigo dos Santos Horta - CRVM-MG11669,
Gleidice Eunice Lavalley - CRMV-MG 3855.
*Email para contato: gleidicel@yahoo.com.br

Introdução

Poucas situações na prática da clínica veterinária causam maior comoção quanto o anúncio do diagnóstico de câncer em um animal de estimação. A maioria das pessoas já teve de lidar com situações similares en-

Apesar de ainda ser visto como um campo a ser desvendado, a nutrição de pacientes oncológicos já é uma realidade e algumas descobertas nos permitem recomendar alterações dietéticas específicas

volvendo a doença com parentes ou conhecidos humanos. Considerando o grande volume de informações veiculadas pela mídia popular e a própria procura por promessas de cura e tratamento por terapias complementares, muitos

tutores já possuem uma inclinação em procurar, na dieta, possíveis causas e soluções para a doença do seu animal¹.

Nos últimos anos, surgiu um número significativo de estudos tratando sobre o efeito de diversos componentes da dieta em doenças neoplásicas². Apesar de ainda ser visto como um campo a ser desvendado, a nutrição de pacientes oncológicos já é uma realidade e algumas descobertas nos permitem recomendar alterações dietéticas específicas³. Não existem estudos controlados que comprovem o valor de dietas específicas para todos os tipos de tumor, mas há indicações de benefícios obtidos com dietoterapia para cães com linfoma e tumores nasais^{4,5}. Em virtude da ausência de estudos com tumores específicos, a dieta recomendada para esses tumores acaba sendo a mesma para pacientes oncológicos diversos, porque sua fundamentação está baseada na redução da taxa de proliferação e formação de metástases⁴.

Importância da dieta na oncologia

A dieta do paciente oncológico deve ser avaliada sobre três óticas: causadora, preventiva ou tratamento. O questionamento sobre a segurança de dietas comerciais disponíveis é crescente e verídico⁶. Na medicina humana, diversos fatores estão relacionados ao surgimento de tumores: obesidade, consumo de alimentos de baixo valor nutritivo, como farináceos e açúcares refinados,

baixo consumo de fibras e ingestão desbalanceada de ácidos graxos essenciais³. Diversos veterinários e tutores interessados em complementar a terapia alopática preferem a utilização de uma dieta caseira, muitas vezes porque o próprio paciente oncológico apresenta uma maior seletividade alimentar (WYNN, 2006). Além disso, diversos aditivos, ingredientes e contaminantes encontrados nas rações têm sido apontados como carcinógenos potenciais. Entre eles, podemos citar o uso de resíduos de abatedouros, metais pesados, conservantes e corantes proibidos para consumo humano, aflatoxinas, pesticidas e resíduos de promotores de crescimento⁶. Alguns autores acreditam ainda, que rações comerciais secas convencionais, que são o principal tipo de alimento oferecido aos cães e gatos, oferecem uma inadequação nutricional, quanto ao balanceamento de nutrientes, o que provoca, nos animais, um estado de incompetência imunológica, além de servir de substrato para que células tumorais iniciais evoluam para a doença clínica^{1,7}. Estudos que relacionam a composição nutricional com o aparecimento de tumores são escassos e, geralmente, pouco esclarecedores. Observou-se uma possível redução na incidência de tumores mamários em cadelas alimentadas com teores elevados de proteína, no entanto, alterações nos teores de extrato etéreo, parecem não interferir no aparecimento da doença².

Se a primeira preocupação da nutrição é não fazer o mal, evitando componentes potencialmente carcinogênicos, os avanços na nutrigenômica ou interação de um nutriente diretamente na expressão genética têm se revelado uma nova ferramenta na prevenção direta de câncer. A dieta é sem dúvida o fator ambiental mais importante na expressão fenotípica. Ou seja, não somente o DNA determina como o corpo responde a diferentes alterações dietéticas. Estas também interferem na expressão gênica através da modulação na transcrição, processamento e transporte de mRNA, afetando a síntese protéica. Nutrientes específicos, como antioxidantes e ácidos graxos da série ômega 3 podem diminuir agressões ao DNA que resultem em mutações e, consequentemente, carcinogênese. Dietas baseadas na caracterização de genótipos individuais estão num futuro não muito distante. Se informações genéticas específicas relacionados ao aparecimento de tumores forem descobertas, poderemos manipular a dieta de forma que haja modulação da sua expressão, prevenindo o aparecimento da doença⁸.

É inegável que uma dieta adequada pode, sim, interferir na qualidade de vida e longevidade do paciente oncológico,

que encontra-se desafiado do ponto de vista nutricional². Além disso, um paciente desnutrido tem dificuldade para metabolizar drogas quimioterápicas de forma adequada, mostrando sinais colaterais de toxicidade com mais intensidade e frequência⁴. Porém, o princípio fundamental da nutrição do paciente oncológico é mantê-lo em normorexia, ou seja, toda e qualquer alteração dietética não é válida se o paciente não ingere o alimento⁵.

Particularidades nutricionais do paciente oncológico

Diversas alterações metabólicas já foram elucidadas no paciente oncológico, principalmente, nos cães. O declínio de alguns aminoácidos, a perda de peso por proteólise, a depleção das reservas de lipídeos e a hiperlactatemia são as principais delas. A perda de peso pode estar relacionada à anorexia, devi-

Se informações genéticas específicas relacionados ao aparecimento de tumores forem descobertas, poderemos manipular a dieta de forma que haja modulação da sua expressão, prevenindo o aparecimento da doença.

do a efeitos colaterais de drogas quimioterápicas, por exemplo, ou diretamente relacionada à síndrome paraneoplásica de caquexia, definida como perda de peso mesmo com aporte calórico aparentemente adequado, em virtude da esfoliação do paciente pelo próprio tumor⁴. Contudo, um exame clínico detalhado,

além de avaliar o escore de condição corporal, deve eliminar outras possíveis causas de perda de peso secundárias ou paralelas ao câncer, como: diabetes, insuficiência renal e cardíaca².

Pacientes oncológicos caninos possuem alterações do metabolismo protéico similar ao observado em roedores e humanos e a perda de tecido muscular é a mais evidente^{1,3}. A caquexia no paciente com câncer é explicada por diversos mecanismos. Por muito tempo acreditou-se que ela ocorria, principalmente, por uma alteração da taxa de metabolismo basal, com o aumento da requisição energética em repouso, o que é questionado por estudos recentes⁹. Nos últimos anos, são descritos sistemas proteolíticos, ativados por citocinas e outros fatores tumorais, como o fator de necrose tumoral alfa (tumor necrosis factor alpha, TNF- α) e o fator indutor de proteólise induzido por tumor (proteolysis-inducing factor, PIF). O principal deles é o sistema proteolítico ubiquitina/proteassoma. Eles levam diretamente à atrofia muscular observada em pacientes com câncer, com a liberação dos aminoácidos na corrente circulatória para a produção de energia ou eliminação na urina³. Além disso, o TNF α age indiretamente e conjuntamente com outras citocinas de ação direta, como o fator mo-

bilizador de lipólise (lipid-mobilizing factor, LMF) , dificultando o armazenamento de lípidos em adipócitos e acentuando a perda de peso¹.

Alterações do metabolismo de aminoácidos específicos também são observadas. Há uma redução dos aminoácidos glutamina, cisteína e arginina na corrente circulatória. Logo, uma dieta com altos teores de proteína de alta biodisponibilidade, bem como a complementação com aminoácidos específicos, pode ser benéfica ao paciente, mas também ao tumor^{2,3}. A suplementação com glutamina, um aminoácido facilmente destruído no processo de fabricação de alimentos comerciais secos e úmidos, pode melhorar a eficácia de tratamentos quimioterápicos e radioterápicos, além de diminuir seus efeitos colaterais e a toxicidade. A suplementação de cisteína, componente importante do sistema antioxidante da glutatona, principal defensor da integridade celular e mobilizador da resposta imune, tem mostrado atividade anticâncer e inibidora da neoangiogênese. A administração

Pacientes oncológicos caninos possuem alterações do metabolismo protéico similar ao observado em roedores e humanos e a perda de tecido muscular é a mais evidente

de arginina, aminoácido mais estudado na nutrição oncológica, tem sido benéfica em pacientes humanos com diversos tipos de tumor e sua resposta já foi avaliada em pacientes caninos com linfoma e tumores nasais. Ela favorece a resposta

a tratamentos quimioterápicos e radioterápicos, bem como reduz a imunossupressão induzida pelo tumor. Trata-se de um aminoácido essencial, que participa da reparação tecidual e estimula a atividade de linfó-

citos T e NK (natural killers), além de influenciar nos valores séricos de diversas citocinas. Como única precursora do óxido nítrico, molécula mensageira multifuncional, influencia a iniciação e progressão tumoral com efeitos sobre a diferenciação, adesão e apoptose de células tumorais³. Seu uso em até 2% da proteína bruta total tem se mostrado seguro².

Os perfis séricos de lipídios têm sido estudados em alguns pacientes oncológicos caninos. Cães com linfoma têm valores significativamente mais altos de triglicérides e valores mais baixos de lipoproteínas de alta densidade. Mesmo que dietas com altos teores de gordura, quando comparadas com dietas ricas em carboidratos, tenham sido relacionadas a uma melhor resposta à quimioterapia, sugere-se que o tipo de lipídeos oferecidos seja ainda mais importante. Ácidos graxos polinsaturados de cadeia longa (polyunsaturated fatty acids, PUFAs), das séries 3, como o docosahexaenóico e o eicosapentaenóico, e das séries 6, como o araquidônico, são, talvez, os nutrientes mais estudados na nutrição

Cães com linfoma têm valores significativamente mais altos de triglicérides e valores mais baixos de lipoproteínas de alta densidade.

atualmente. Ambos são componentes de fosfolípidos da membrana celular. O efeito anti-inflamatório dos ácidos graxos da série ômega 3 já é bem caracterizado. Sua degradação, após uma possível

agressão contra a parede celular, resulta na liberação de eicosanóides menos inflamatórios, ou mesmo com propriedades anti-inflamatórias, quando comparados ao ômega 6. Isso, por si só, já é benéfico para pacientes de tumores, que frequentemente possuem algum processo inflamatório regional associado³.

Mas o aumento do interesse pelos PUFAs é justificado por descobertas de efeitos diretos na taxa de crescimento tumoral. Seu uso é embasado por estudos em cultivos celulares, modelos vivos com roedores com diversos tipos de tumor, estudos clínicos em pacientes oncológicos humanos e caninos¹. De forma geral, podemos incluí-los no grupo de substâncias que previnem o câncer por atraso, como o tamoxifeno, interferon-alfa, retinóides e anti-inflamatórios não esteróideais, que não ampliam a taxa de cura, mas aumentam os tempos de remissão com efeitos colaterais, normalmente, pouco pronunciados³. Sugere-se também um efeito antiproliferativo sobre células tumorais, efeito anti-metastático e inibidor de caquexia (através da inibição de LMF e PIF)¹, bem como o

aumento da eficácia da quimioterapia e radioterapia^{3,5}. Acredita-se em um efeito através da peroxidação lipídica, principalmente quando administrados conjuntamente com outros agentes pró-oxidantes, na ausência de vitamina E³.

Ainda há dúvidas sobre a dosagem efetiva de ácidos graxos ômega 3 no tratamento do paciente oncológico, bem como a efetividade de outras fontes diferentes do óleo de peixe, como o óleo de linhaça. Mais estudos são necessários para esclarecer estas questões⁴. A maioria dos alimentos secos de qualidade superior apresenta proporções entre ácidos ômega 3 e 6 entre 1:10 e 1:5. Suplementação adicional pode levar a valores próximos de 1:1, mas alterações de coagulação já foram descritas nessa faixa². Pelo menos um estudo chegou a proporções ainda mais altas, como 1:0,3, com maiores períodos de remissão em cães com linfoma, sem efeitos colaterais¹⁰.

Células tumorais têm uma taxa mais alta de metabolismo energético anaeróbio, dependendo mais de glicose para suprimento de calorias. Isso leva ao acúmulo de lactato na corrente circulatória (acidose metabólica), convertido a partir do piruvato, metabólito da glicólise². Além disso, o acúmulo de lactato leva

Antioxidantes (vitamina E, C, carotenóides, zinco e selênio) podem ser benéficos como preventivos da carcinogênese, protegendo o DNA de agressões, levando a um menor índice de mutações.

o organismo a um ciclo energético ineficiente, pois há necessidade de transformá-lo em glicose novamente no fígado, o que pode agravar a caquexia^{1,3}. Verifica-se que esta alteração metabólica persiste mesmo após quimioterapia e remoção cirúrgica de tumores, supondo uma ação duradoura, mesmo em pa-

cientes que acreditamos curados ou sem sinais clínicos³.

Assim, as células tumorais, que preferencialmente utilizam carboidratos como fonte energética, encontram dificuldades para metabolização de lipídeos, e consequentemente, reduzem sua taxa de proliferação⁴. Evidências que carboidratos simples são contraindicados para pacientes oncológicos ganham cada vez mais força³. Pacientes com linfoma alimentados com dietas ricas em gordura tem maiores períodos de remissão. E com isso, uma dieta rica em gordura é geralmente recomendada para a maioria dos pacientes com câncer⁴.

Antioxidantes (vitamina E, C, carotenóides, zinco e selênio) podem ser benéficos como preventivos da carcinogênese, protegendo o DNA de agressões, levando a um menor índice de mutações². Seu uso em altas doses para pacientes oncológicos, porém é controverso, porque pode interferir no meca-

nismo de ação de quimioterápicos que matam células tumorais por oxidação, bem como sobre o efeito de ácidos graxos da série ômega 3^{1,2,4}. Contudo, pelo menos um autor tem sugerido que eles, ao contrário, aumentam o efeito dos quimioterápicos. Também acredita-se em um efeito sinérgico entre vitaminas, minerais e enzimas antioxidantes, como a coenzima Q10, sendo recomendada a sua utilização em conjunto, em doses baixas ou moderadas⁵.

Opções de dieta

Existe no mercado americano uma dieta comercial úmida que traz benefícios por ser baseada nos pilares da nutrição oncológica, com teores elevados de proteínas e extrato etéreo, carboidrato reduzido e adição extra de ácidos graxos da série ômega 3 e do aminoácido arginina. Apesar dos estudos que indicaram melhora do prognóstico dos pacientes de linfoma, há problemas pontuais com o produto em questão, como: a sua disponibilidade, o custo para o proprietá-

rio e a utilização de ingredientes de origem duvidosa. Por fim, é um alimento processado, alvo do questionamento já discutido anteriormente por defensores da alimentação natural⁴. Se a dieta comercial for a opção mais viável, considerando as particularidades do paciente e do tutor, devem-se priorizar rações convencionais de alta qualidade, com mais de 35% de proteínas e 25% de gorduras, para o cão, e mais de 40% proteínas e 30% de gorduras, para o gato (em matéria seca). A suplementação, principalmente, com óleo de peixe, nesse caso, é especialmente indicada. Pacientes com restrições alimentares específicas, com insuficiência renal crônica, hipertrigliceridemia e pancreatite devem reconsiderar² esta dieta.

No quadro 1, é apresentada uma adaptação de uma dieta natural sugerida para pacientes com câncer⁵. Trata-se de uma dieta básica, que não é testada para consumo em longo prazo, ou seja, não há garantias se é completa para todos os animais, nas diversas condições me-

Quadro 1 – Dieta natural sugerida para pacientes com câncer (adaptação)⁵

COMPONENTE	QUANTIDADE
Carne de ave ou de peixe cozida	50% do volume da dieta
Vegetais congelados ou frescos, cozidos ou crus	50% do volume da dieta
Azeite de oliva	15 ml para cada 10 kg de peso
Carbonato de cálcio	330mg para cada 10 kg de peso
Suplemento vitamínico mineral humano (comprimido)	1 para cães>10 kg; ½ para < 10 kg
Óleo de peixe (cápsulas de 1000mg)	2 para cada 10 kg de peso

Quadro 1:Adaptado de WYNN, 2006⁵

tabólicas que se encontram. Mesmo assim, serve de referência para utilização na maioria dos pacientes oncológicos e recomenda-se reavaliação periódica para ajustes de acordo com a resposta e evolução da doença. A melhor opção seria buscar o auxílio de um nutrólogo veterinário para confeccionar uma dieta livre de desbalanços grosseiros⁵.

Vários ingredientes de uso culinário possuem interesse na nutrição do paciente oncológico. A cúrcuma ou o açafrão da terra possui atividade anticarcinogênica e antioxidante¹¹. Sugere-se o uso de uma colher de chá para cada 25 kg de peso vivo⁵. O alho pode induzir diferenciação e apoptose em células tumorais, mas seu efeito anticarcinogênico ainda não é totalmente esclarecido¹. É recomendado em doses de até um dente de alho fresco para cada 20 kg de peso vivo⁵. Porém, sua utilização é questionável pela possibilidade de indução de anemia hemolítica em altas doses².

Alimentos e extratos vegetais ricos em flavonoides (frutas vermelhas, chá verde, soja) também têm seu uso recomendado por suas já descritas propriedades antioxidantes e indutoras de diferenciação e apoptose em células tumorais. Mas, novamente, seu uso só faz sentido combina-

do com outras modificações dietéticas e terapia convencional, e não existem grandes estudos sobre dosagem e segurança para carnívoros domésticos, devendo proceder com cautela^{1,5}.

Considerações finais

Infelizmente, a percepção de que modificações dietéticas podem interferir diretamente no aparecimento e controle do câncer ainda é infrequente entre os veterinários alopatas, seja por desconhecimento sobre a patofisiologia dos sinais observados no paciente oncológico ou por treinamento insuficiente em nutrição animal. Porém, a dietoterapia é considerada, já há algum tempo, um dos pilares da terapia oncológica complementar. Apesar de improvável efetividade por si só, uma dieta natural e que inclua componentes nutracêuticos pode ser útil não só na prevenção do câncer em pacientes saudáveis, mas também no

tratamento quando combinada com terapias convencionais, aumentando a imunidade do paciente e reduzindo a progressão da doença.

Por mais que descobertas específicas contribuam para nortear nossas decisões sobre o que oferecer como alimento ao paciente com câncer, não podemos deixar de enxergar o cenário comple-

Alimentos e extratos vegetais ricos em flavonoides (frutas vermelhas, chá verde, soja) também têm seu uso recomendado por suas já descritas propriedades antioxidantes e indutoras de diferenciação e apoptose em células tumorais.

to. Não é somente um paciente oncológico, mas um animal com necessidades nutricionais específicas, em um ambiente familiar variável e com um tutor que, em alguns casos, apresenta limitações diversas, inclusive financeiras. Muitas vezes, conceitos básicos de nutrição são esquecidos e os melhores suplementos não vão fazer muito por um animal que já recebe uma dieta inadequada. A dieta prescrita para um paciente deve ser simples, acessível e de fácil entendimento. É não um esboço da complexa ciência que é a nutrição, a qual ganha nova dimensão na sua interseção com a oncologia.

Referências

1. DAVENPORT, D.J., ROUDEBUSH, P. The use of nutraceuticals in cancer therapy. *Proceedings of North American Veterinary Conference*, 2006.
2. WAKSHLAG, J.J., KALLFELZ, F.A. Nutritional status of dogs with cancer: dietetic evaluation and recommendations. In: PIBOT, P.; BIOURGE, V.; ELLIOT, D.A. *Encyclopedia of canine clinical nutrition*. Paris: Aniwa SAS, 2006. Cap. 13, p. 408-425.
3. OLGIVIE, G.K. Nutrition and cancer: frontiers for cure. *Proceedings of WASAVA world congress*, 2006.
4. MESSONNIER, S. Cancer. In: MESSONNIER, S. *Natural Health Bible for dogs and cats: your A-Z guide to over 200 conditions, herbs, vitamins and supplements*, New York: Three Rivers Press, 2001. p. 44-53.
5. WYNN, S.G. Natural medicine for cancer patients. *Proceedings of North American Veterinary Conference*, 2006.
6. PITCAIRN, R.H.; PITCAIRN S.H. What's really in pet food. In: PITCAIRN, R.H.; PITCAIRN S.H. *Dr. Pitcairn's complete guide to natural health for dogs and cats*. 3.ed. United States of America: Rodale, 2005. Cap 2, p. 9-28.
7. LONSDALE, T. Junk pet food and the damage done. *Nexus Magaz.*, v. 14, n. 6, P. 31-35, 2007.
8. VESTER, B.M.; SWANSON, K. Nutrient-gene interactions: application to pet nutrition and health. *Vet. Focus*, v.17, n.2, P. 25-32, 2007.
9. ARGUILES, J.N.; RODRIGO, M.C.; BUSQUETS, S.; LÓPEZ-SORIANO, F.J. Catabolic mediators as targets for cancer cachexia. *Drug Discov. Today*, v. 8, n. 18, p. 838-844, 2003.
10. OLGIVIE, G.K.; FETTMAN, M.J.; MALLINCKRODT, C.H. et al. Effect of fish oil, arginine, and doxorubicin chemotherapy on remission and survival time for dogs with lymphoma: a double-blind, randomized placebo controlled study. *Cancer*, v. 88, n. 8, P. 1916-1928, 2000.
11. PIPER, J.T.; SINGHAL, S.S.; SALAMEH, M.S. et al. Mechanisms of anticarcinogenic properties of curcumin: the effect of curcumin on glutathione linked detoxification enzymes in the liver. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, v. 30, n. 4, p. 445-456, 1998.