

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA

UTILIZAÇÃO DA ELETROQUIMIOTERAPIA NO TRATAMENTO DO
MASTOCITOMA CUTÂNEO CANINO

Aluno: Leonardo Montagna da Cruz

PORTO ALEGRE

2018/1

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

UTILIZAÇÃO DA ELETROQUIMIOTERAPIA NO TRATAMENTO DO
MASTOCITOMA CUTÂNEO CANINO

Aluno: Leonardo Montagna da Cruz

**Trabalho apresentado à Faculdade de
Medicina Veterinária como requisito
parcial para a obtenção da Graduação em
Medicina Veterinária.**

**Orientador: Prof. Dr. Daniel Guimarães
Gerardi**

PORTO ALEGRE

2018/1

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a minha mãe Sra. Cladir Maria Montagna por ter me sustentado financeiramente durante todos esses anos e me incentivado no caminho dos estudos. Espero conseguir retribuí-la em breve.

Ao professor Dr. Daniel Gerardi, pelos ensinamentos recebidos durante a graduação e por ser para mim um exemplo de autoridade em diversas áreas do meio acadêmico.

Ao professor Dr. Alan Poppl, pelos ensinamentos recebidos durante a graduação e por ter sido a motivação inicial que me levou a escolher a clínica de pequenos animais como área de atuação.

Ao meu amigo Douglas Lenz, pelos devaneios filosóficos protagonizados no laboratório de anatomia.

À minha colega Paula Henzel, por ter traduzido o abstract deste trabalho.

À minha colega e “mãe” acadêmica Luciana de Jesus. Não tenho palavras para descrever a ajuda que tu me deste.

Ao meu colega João Victor Ferronato, pela parceria nas situações adversas com as quais nos deparamos no início do curso. Ficaria extremamente contente se no futuro trabalhássemos juntos.

Por fim, agradeço as seguintes pessoas: Evandro Maciel, Tainá Dalpiaz, Jéssica Biasi e Vanessa Amorim. Vocês me acolheram e se tornaram a minha família dentro da Faculdade de Veterinária. Sem a presença de vocês a minha jornada seria mais solitária. Serei eternamente grato a isso.

*“Onde meus talentos e minhas paixões
encontram as necessidades do mundo,
lá esta o meu caminho, o meu lugar”*

(Aristóteles)

RESUMO

Os primeiros relatos do efeito antitumoral associado ao uso de corrente elétrica datam do final do século 18, com o uso de corrente contínua de baixa intensidade. Com o advento do estudo do campo elétrico aplicado a tecidos vivos, desenvolveu-se a técnica eletroquimioterápica, cujo princípio fundamental caracteriza-se pela utilização de determinados fármacos antineoplásicos concomitantemente à aplicação regional de pulsos elétricos. Dessa forma, propicia-se maximização da concentração intracelular dos quimioterápicos resultando em maior ação citotóxica nas células neoplásicas. A utilização da referida técnica como modalidade terapêutica aplicada ao mastocitoma cutâneo canino ainda não é amplamente difundida na literatura. A escolha de qual método de tratamento a ser adotado depende, em grande parte, dos fatores prognósticos, tendo como principais pilares os achados histopatológicos, imunohistoquímicos e o estadiamento clínico. O presente trabalho irá realizar uma revisão dos principais tópicos que se relacionam com a utilização da eletroquimioterapia como modalidade terapêutica no mastocitoma cutâneo canino.

Palavras-chave: Eletroquimioterapia, mastocitoma, cão.

ABSTRACT

The first antitumorals effect reports associated to the use of electric current are dated from final of 18 century, with the use of low intensity continuous current. With the advent of the electric field applied to living tissues study, has developed the electrochemotherapeutic technique, whose fundamental principle is characterized by the utilization of certain antineoplastic drugs concomitant with the regional application of electric pulses. In this way, maximizes the intracellular concentration of the chemotherapics resulting in greater cytotoxic action in neoplastic cells. The use of this technique as a therapeutic modality applied to canine cutaneous mastocytoma is still not widely disseminated in the literature. The choice of which treatment method to adopt depends, mostly, of prognostic factors, having as main pillars the histological findings, immunohistochemical findings and clinical staging. The present work will review the main topics related to the use of electrochemotherapy as a therapeutic modality in canine cutaneous mast cell tumor.

Key-words: *electrochemotherapy, mast cell tumor, dog.*

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO.....	8
2.ETIOPATOGENIA DO MASTOCITOMA CUTÂNEO CANINO.....	9
2.1 Mastócitos e o sistema imune.....	10
2.2 Aspectos clínicos do mastocitoma cutâneo canino.....	10
3. ESTADIAMENTO CLÍNICO E FATORES PROGNÓSTICOS.....	11
4. TERAPÊUTICA CIRÚRGICA.....	12
5. ELETROQUIMIOTERAPIA APLICADA AO MASTOCITOMA.....	14
6. CONCLUSÃO.....	17
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	18

1. INTRODUÇÃO

A eletroquimioterapia é definida como um tratamento local que utiliza a combinação de duas técnicas: a quimioterapia e a aplicação de campos elétricos com a finalidade de potencializar a ação dos fármacos e induzir a regressão de tumores (MARTY *et al.*, 2006). A base teórica desta técnica é o fenômeno conhecido como eletroporação. Este mecanismo consiste em uma perturbação na integridade da barreira citoplasmática da célula quando submetida a um campo elétrico de alta intensidade e de curta duração, permitindo a passagem e transporte de fármacos para o interior da célula (SUZUKI; MARQUES; RANGEL, 2015). Em 1987, houve o primeiro relato, por Okino, da associação de pulsos elétricos com quimioterápicos no tratamento de neoplasias, sendo que a técnica utilizou 5 kV/cm e pulsos de 2 ms (OKINO, 1987). Os padrões mais atuais de utilização da eletroporação para eletroquimioterapia foram primeiramente relatados por Mir, em 1991, com 1.500 V/cm, 100 μ s de duração em 8 pulsos em 1 Hz (MIR; ORLOWSKI; BELEHRADEK *et al.*, 1991). A manutenção da viabilidade da célula, após a eletroporação, pode ou não ocorrer na dependência da transitoriedade dos poros formados na membrana citoplasmática (CIOBANU; RADU; MOISESCU *et al.*, 2007). Caso os poros sejam definitivos ou permaneçam por tempo muito prolongado, ocorrerão alterações significativas no citosol que serão incompatíveis com a manutenção celular. Como na eletroquimioterapia a finalidade da eletroporação é a facilitação da entrega de quimioterápicos à célula, a morte celular deve ocorrer por efeito desses fármacos, e não pela eletricidade (BRUNNER, 2016).

O arsenal de antineoplásicos empregados na utilização da eletroquimioterapia mostra-se significativamente menor quando comparado com a vasta gama de fármacos utilizados na terapia anticancerígena convencional. Isso deve-se ao fato de que a molécula do potencial agente em questão deve ter características determinantes para o seu êxito na técnica, sendo a ausência ou baixa permeabilidade pela membrana citoplasmática um fator primordial. Pontualmente, dois fármacos cumprem os pré requisitos em questão: bleomicina e cisplatina. O primeiro é um agente hidrofílico que apresenta grande restrição ao transporte transmembranar, contudo, sua citotoxicidade pode ser amplificada centenas de vezes pela eletroporação. Testes *in vitro* mostram que menos de 0,1% da bleomicina torna-se associada às células sem eletroporação (ROY; HORWITZ, 1984). Com relação à cisplatina, apenas 50% é transportada por meio da membrana plasmática pelo mecanismo da difusão passiva. O acúmulo de cisplatina intracelular por intermédio da eletroporação permite que a citotoxicidade seja elevada em 80 vezes (SERSA; CEMAZAR; SNOJ, 2011). Consta na

literatura que a via de administração da bleomicina na técnica eletroquimioterápica pode ser tanto intralesional quanto intravenosa (CEMAZAR; TAMZALI; SERSA *et al.*, 2008). Estudos comparativos entre as respectivas vias, concluíram que a administração intralesional de bleomicina apresentou maior êxito na regressão tumoral quando comparado à via venosa (MALI; MIKLAVCIC; CAMPANA *et al.*, 2013). Dessa forma, tem-se que a via intralesional é a de escolha para a eletroquimioterapia, e deve ser realizada quando o tumor for mensurável, nodular e de extensão que permita a aplicação do quimioterápico e a eletroporação em tempo adequado. Com relação às neoplasias que apresentam conformação macroscópica planas, de grande extensão, a via intravenosa mostra-se como de eleição para a administração do fármaco antineoplásico (MALI; JARM; SNOJ *et al.*, 2013).

2. ETIOPATOGENIA DO MASTOCITOMA CUTÂNEO CANINO

Por definição, o mastocitoma cutâneo é uma neoplasia constituída de mastócitos. Essa enfermidade representa cerca de 20% dos tumores cutâneos caninos, sendo traduzida como a neoplasia cutânea mais frequente nos cães (GOLDSCHMIDT; HENDRICK, 2002). A raça Boxer e demais descendentes do Bulldog, são descritas como predispostas ao acometimento deste neoplasma. Apesar de serem apontados como uma das raças mais suscetíveis ao tumor, os cães Boxer tendem a desenvolver mastocitomas menos agressivos, em idade mais jovem comparativamente às outras raças (MURPHY; BREARLEY, 2008). Além disso, Sharpeis jovens, com idade média de quatro anos, geralmente apresentam tumores pouco diferenciados e por consequência um pior prognóstico (MURPHY; SPARKES; BLUNDEN *et al.*, 2006). Ademais, cães da raça Labrador, Bernese e Bull Mastiff têm predisposição a desenvolver mastocitomas com características patológicas mais agressivas (NORTH; BANKS, 2009). Dados presentes na literatura afirmam haver correlação entre o sexo dos animais e os graus histológicos, sendo que as fêmeas apresentaram tumores de menor grau de malignidade (AMORIM, 2011). Como apresentação clínica, essa neoplasia pode ser representada por massas nodulares irregulares e eritematosas e, em alguns casos, áreas inflamatórias devido à degranulação dos mastócitos e posterior liberação de mediadores inflamatórios. Por conseguinte, os sinais clínicos são causados pela ação de histamina, heparina e outras aminas vasoativas (LONDON; SEGUIN, 2003).

2.1 Mastócitos e o sistema imune

Os mastócitos são células do tecido conjuntivo que participam do sistema imune e são encontrados principalmente nos tecidos subcutâneos e nas mucosas do homem e de outros animais. Na sua organogênese celular, deixam a medula óssea como células indiferenciadas e assumem sua estrutura e função após o transporte aos seus locais nos tecidos, principalmente na pele. Acredita-se que desempenhem papel fundamental na expressão de resistência do hospedeiro a determinados parasitas e que essa função possa variar conforme a espécie de parasita, o hospedeiro e o local da lesão. Além disso, os mastócitos são fundamentais para determinadas respostas cutâneas dependentes de imunoglobulina E (DALECK; ROCHA; FURLANI *et al.*, 2008).

As reações alérgicas da pele são as manifestações mais frequentes atribuídas aos mastócitos e suas características lesivas dependem do local da pele no qual o processo ocorre. As variações observadas nos processos lesivos alérgicos dependem da sensibilidade do órgão alvo, dos mediadores liberados pelos mastócitos e da natureza do antígeno presente no local.

As consequências do processo de degranulação, é o aumento da permeabilidade vascular e chegada de células leucocitárias, principalmente eosinófilos, neutrófilos, macrófagos, linfócitos e plasmócitos. A proliferação desordenada de mastócitos pode ser local ou sistêmica. No último caso, denomina-se mastocitose sistêmica, que se caracteriza por aumento inexplicável de mastócitos em tecidos específicos, como medula óssea, estômago e pulmão. No primeiro caso, ou seja, crescimento desordenado local, denomina-se mastocitoma, uma neoplasia quase exclusiva da pele, por vezes única ou múltipla, não encapsulada, localizada em geral nos membros e troncos dos animais, altamente infiltrativa para as camadas mais profundas da pele (DALECK; ROCHA; FURLANI *et al.*, 2008).

2.2 Aspectos clínicos do mastocitoma cutâneo canino

Clinicamente, o mastocitoma cutâneo se apresenta como nodulações avermelhadas na derme, não encapsuladas e com tamanho variando de 1 a 30 cm de diâmetro. Os nódulos podem ser múltiplos ou solitários e, dependendo da gravidade do quadro clínico, podem apresentar-se ulcerados e muitas vezes infiltrados no tecido subcutâneo e na musculatura (TAMS; MACY, 1981). Muitos cães, após certo tempo, começam a apresentar sinais clínicos como: náuseas, vômitos, apatia ou hematoquezia. Essas alterações são decorrentes da

degranulação dos mastócitos e posterior liberação de substâncias ativas presentes nos grânulos citoplasmáticos causando graves efeitos sistêmicos (ROGERS, 1996).

De tal modo, pode ser observada uma relação entre o aspecto clínico da lesão e o grau de diferenciação histológica do tumor. Geralmente mastocitomas bem diferenciados apresentam-se na forma isolada, com diâmetro variando entre 1 a 4 cm. Outra característica evidenciada por neoplasias pertencentes a esse grupo, é que apresentam crescimento lento, consistência amolecida, além de não apresentarem-se ulceradas. Opostamente, os mastocitomas indiferenciados apresentam um crescimento rápido, geralmente estão ulcerados e os tecidos adjacentes exibem eritema ou edema. Anatomicamente, os membros pélvicos, abdômen, tórax e membros torácicos são as regiões de maior frequência de aparecimento do mastocitoma cutâneo (TAMS; MACY, 1981).

3. ESTADIAMENTO CLÍNICO E FATORES PROGNÓSTICOS

No tocante à prática clínica, é papel primordial a realização do estadiamento tumoral. O principal sistema utilizado atualmente em medicina veterinária é o sistema TNM (T: tumor primário; N: linfonodo; M: metástase). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o estágio zero é descrito como sendo composto por tumor único, incompletamente excisado da derme, identificado histologicamente e sem envolvimento de linfonodos regionais. Por sua vez, este estágio pode ser dividido em *subestádio a*, onde se evidencia a ausência de sinais sistêmicos da doença e, *subestádio b*, sendo caracterizado pela presença de sinais sistêmicos da neoplasia. O estágio 1 é composto por tumor único confinado a derme e sem envolvimento de linfonodos regionais. Da mesma forma que o estágio zero, também inclui os subestádios a e b. Já os tumores que se apresentam como massas únicas confinadas a derme e com envolvimento dos linfonodos regionais, atribui-se o estadiamento 2 e posterior subdivisão em subestádio a ou b mediante a presença ou ausência de sinais sistêmicos da doença. Por outro lado, tumores dérmicos múltiplos ou amplamente infiltrados, com ou sem envolvimento de linfonodos regionais, são classificados como pertencentes ao estágio 3. Igualmente aos estádios zero, um e dois, também é subdividido em subestádio a e b. O estágio 4 é atribuído a qualquer tumor com metástases distantes ou recorrência com metástases, incluindo envolvimento sanguíneo ou da medula óssea. Esse sistema apresenta elevada correlação com o comportamento biológico do tumor e pode ser utilizado como fator prognóstico das neoplasias (CHEVILLE, 2006). O referido procedimento tem por objetivo identificar a extensão da doença e é amplamente utilizado em conjunto com a graduação histológica da

lesão, seguindo os preceitos determinados por Patnaik, Ehler e MacEwen nos idos de 1984.

Os mastocitomas podem ser histologicamente classificados em bem diferenciados, também conhecidos como de grau I, moderadamente diferenciados, ou de grau II, e pouco diferenciados, sendo esses nomeados de grau III (PATNAIK; EHLER; MACEWEN, 1984). Atualmente também se utiliza o critério de Kiupel 2011 para gradação histológica. A classificação histológica é o método utilizado para avaliar o prognóstico dos mastocitomas, correlacionando-o com a sobrevida do animal. Porém, esse critério não permite estimar o comportamento tumoral em todos os casos (WEBSTER; YUZBASIYAN-GURKAN; MILLER *et al.*; 2007). Dessa forma, os parâmetros clínicos adicionais para prever o comportamento biológico dessa neoplasia em cães incluem: localização, velocidade de crescimento, presença de múltiplas neoformações, presença de sinais paraneoplásicos, raça, idade, sexo e estágio clínico (WELE; BLEY; HOWARD *et al.*, 2008). Os tumores localizados na base da unha, na cavidade oral, no focinho e nas regiões inguinal, prepucial e perineal, além da junção mucocutânea, são muitas vezes associados a um prognóstico mais reservado. A presença do mastocitoma nas regiões anatômicas anteriormente citadas tende a apresentar comportamento agressivo independente da classificação histológica, sendo mais propensos a apresentar recidivas ou metástases (MURPHY; BREARLEY, 2008). A velocidade de crescimento do tumor é um importante dado clínico que pode refletir a agressividade da neoplasia. Esse fator é determinado pela relação entre o volume do tumor e o número de semanas desde seu aparecimento.

A ocorrência de recidiva após a excisão cirúrgica do tumor reflete um prognóstico reservado, sendo que cães idosos e da raça Boxer tendem a apresentar maior frequência de recidivas após excisão cirúrgica (THAMM; VAIL, 2007). Devido à dificuldade de previsão do comportamento biológico e, conseqüentemente, da tomada de decisão terapêutica a ser instituída, a busca por indicadores prognósticos mais precisos para essa neoplasia vem se intensificando.

4. TERAPÊUTICA CIRURGICA

O tratamento para o mastocitoma pode ser realizado utilizando uma técnica isolada, ou mesmo a associação de abordagens terapêuticas. Algumas das opções disponíveis incluem a excisão cirúrgica, a quimioterapia antineoplásica e a eletroquimioterapia. A escolha da abordagem terapêutica depende, em grande parte, dos fatores prognósticos, tendo como principal ponto de apoio os achados histopatológicos e imunohistoquímicos juntamente com o estadiamento clínico.

A excisão cirúrgica ampla, com margens laterais e profundas adequadas, é o tratamento de escolha para a maioria dos mastocitomas cutâneos. O princípio cirúrgico de margens laterais de 3 cm para os mastocitomas cutâneos tem sido questionado, especialmente para mastocitomas de baixo grau. Segundo Simpson et al. (2004), a utilização de uma margem lateral de 2 cm foi adequada para a excisão completa de mastocitomas de grau I e II em cães. Outro dado a ser considerado, foi o de que uma margem lateral de 1 cm foi capaz de obter margens isentas de tumor em 75% dos mastocitomas de grau II e 100% dos mastocitomas de grau I. Fulcher et al. (2006), evidenciou que com uma margem lateral de 2 cm foi possível excisar completamente 91% dos mastocitomas de grau I e II.

A redução no tamanho da margem cirúrgica em mastocitomas de grau I e II pode minimizar as complicações associadas à ressecção de tumores locais maiores. Como afirmado por Murphy et al. (2004), margens cirúrgicas amplas não são um pré-requisito para um resultado bem sucedido a longo prazo em cães com mastocitomas cutâneos bem diferenciados. Entretanto, não houve tumores de grau III nesses estudos, portanto margens adequadas para mastocitomas cutâneos de grau III ainda não foram determinadas. Sendo assim, margens laterais de 3 cm ainda são recomendadas.

Mastocitomas cutâneos de grau I ou II excisados com margens cirúrgicas completas, não requerem nenhuma terapia adjuvante, pois o risco de recidiva local (5% a 11%) ou metástase é relativamente baixo (MURPHY *et al.*, 2004). Como medida de segurança, os pacientes devem ser avaliados regularmente quanto a sinais de recorrência local e o aparecimento de quaisquer novas massas cutâneas deve ser minuciosamente investigadas. Os mastocitomas de grau III que são completamente excisados têm uma baixa chance de recidiva local, mas uma grande chance de desenvolver doença metastática. Esses casos devem receber quimioterapia adjuvante para retardar ou prevenir a disseminação tumoral. Com relação aos mastocitomas cutâneos de grau I ou II incompletamente removidos, evidencia-se uma baixa chance de recorrência local e disseminação metastática (SEGUIN *et al.*, 2006).

Nos casos de mastocitomas de grau I ou II incompletamente removidos, o cirurgião pode recomendar formas terapêuticas adicionais, incluindo: monitoramento clínico, cirurgia adicional, quimioterapia adjuvante, radioterapia ou eletroquimioterapia. Em casos de mastocitomas cutâneo de grau III incompletamente removidos, existe a possibilidade de recorrência local e disseminação metastática. Estes casos devem receber terapia local adicional ou também quimioterapia (HAHN *et al.*, 2004).

5. ELETROQUIMIOTERAPIA APLICADA AO MASTOCITOMA

A cirurgia é a modalidade terapêutica ainda preconizada para o tratamento do mastocitoma cutâneo canino. Porém, a utilização desta técnica pode envolver um compromisso estético ou funcional, citando o exemplo de amputação de membros ou a ocorrência de cirurgias multilantes. Em um estudo proferido por Lowe et al. (2016), realizou-se a aplicação da eletroquimioterapia em diferentes cenários clínicos de mastocitoma e analisou-se a relevância desta técnica para o tratamento desta neoplasia. Foi realizada a terapêutica eletroquimioterápica de forma isolada em 15 casos. Os mastocitomas mediam entre 1,00 cm e 1,39 cm. As massas eram visíveis macroscopicamente e poderiam ser excisadas cirurgicamente, porém, os tutores optaram pela utilização da eletroquimioterapia. Em outros cães, a eletroquimioterapia intra operatória foi realizada em 11 casos em mastocitomas de tamanho médio entre 2,71 cm e 2,80. A escolha para tratar estes cães com a combinação de cirurgia e posteriormente eletroquimioterapia, foi baseada no fato que a eletroquimioterapia de forma isolada não poderia tratar todo o tumor. A terapêutica eletroquimioterápica pós operatória foi realizada em 14 casos, cuja redução cirúrgica do mastocitoma foi inicialmente tentada, mas a análise histológica evidenciou margens inadequadas. Também foi realizada eletroquimioterapia em casos de recidiva do mastocitoma cutâneo após a excisão cirúrgica, sendo esse grupo representado por 11 casos. A eletroquimioterapia foi realizada nestes pacientes após um período maior de um mês após o tratamento cirúrgico. Para todos os procedimentos de eletroquimioterapia, foi administrada bleomicina por via intravenosa. Uma limitação foi a falta de grupo de controle de cães (isto é, tratados apenas com cirurgia ou tratados com quimioterapia adjuvante) para cada dos quatro tipos de tratamento. Dessa forma, o referido estudo concluiu que existe uma significância estatística entre o uso da eletroquimioterapia e a prevenção da recidiva local do mastocitoma cutâneo canino.

Em outro estudo, realizado por Spugnini et al. (2006), vinte e oito cães com mastocitoma cutâneo incompletamente excisados foram tratados com bleomicina intralesional seguida pela aplicação de trens de pulsos elétricos bifásicos. A taxa de resposta global foi de 85% com uma média de tempo estimada para recorrência de 52,76 meses. Foram atribuídos como critérios de inclusão no estudo: acessibilidade ao local da neoplasia, ausência de metástase à distância, ausência de doenças concomitantes e potencialmente fatais e ausência de envolvimento ósseo. Durante cada tratamento, o leito do tumor e 1 cm de tecido normal ao redor da cicatriz cirúrgica foram injetados com bleomicina no concentração de 1,5 UI / ml.

Cinco minutos após a injeção, trens de pulsos bifásicos foram administrados. Com relação aos efeitos adversos, dois cães apresentaram edema e leve eritema no local de eletroporação que diminuiu dentro de 30 min. Estes sintomas eram compatíveis com degranulação de mastócitos residuais no campo cirúrgico. Não foi observado em nenhum dos vinte e oito cães toxicidade gastrointestinal ou hipotensão induzida pela degranulação dos mastócitos. A idade média foi de 8 anos. Foram 14 machos inteiros, 2 machos castrados e 6 fêmeas. Nesse estudo, cães da raça Boxer estavam fortemente representados. Provavelmente devido a predisposição racial para desenvolver esta neoplasia, bem como sua popularidade na Itália, local onde foi realizado o estudo. A taxa de resposta global foi 85% com um total de 23 pacientes que ainda estão em remissão tempos diferentes do final da terapia. O autor ainda cita que este estudo foi o primeiro a ser realizado com o objetivo de avaliar a eletroquimioterapia como tratamento adjuvante do mastocitoma cutâneo canino e evidenciou que esta técnica foi capaz de obter êxito no controle local da neoplasia em 85% dos casos.

Em um estudo realizado por Kodre et al. (2009), teve como objetivo avaliar a eficácia da eletroquimioterapia com aplicação local de cisplatina e comparar com a eficácia da cirurgia para o tratamento de mastocitomas cutâneo em cães. No referido estudo retrospectivo, 25 cães de diferentes raças com mastocitoma foram divididos em dois grupos de tratamento, sendo eles: grupo cirurgia (16 cães com 16 tumores) e um grupo composto por 9 cães (com 12 tumores) designados ao tratamento com eletroquimioterapia. A recusa do tutor à terapêutica cirúrgica foi o fator de inclusão desses cães neste grupo. A taxa de resposta e duração da resposta ao tratamento foi avaliada e a comparação entre os grupos foi feita. Os estágios clínicos dos tumores foram estágio I em 4 cães (45%) e estágio III em 5 cães (55%) cães, sendo esses tratados pela eletroquimioterapia. Do grupo tratado cirurgicamente, 12 (75%) cães foram classificados em estágio I e 4 (25%) cães estavam em estágio clínico III. O tamanho médio dos tumores foi de $5,2 \text{ cm}^3$ e $2,9 \text{ cm}^3$, sendo esses submetidos a tratamento por cirurgia e eletroquimioterapia, respectivamente. O estudo foi composto por 20 machos e 5 fêmeas, ambos de diferentes raças. Dezesesseis cães com 16 nódulos tumorais foram operados, utilizando margens cirúrgicas de acordo com a graduação histopatológica. O restante, 9 cães com 12 massas neoplásicas, foram tratados com eletroquimioterapia após seus proprietários recusarem o tratamento cirúrgico.

A técnica eletroquimioterápica consistiu-se na administração intratumoral de cisplatina e posterior exposição da neoplasia a pulsos elétricos. O intervalo entre a administração de cisplatina e a aplicação de pulsos elétricos foi de 1-2 min. Pulsos elétricos (8 pulsos de duração de $100 \mu\text{s}$, 1300 V/cm e frequência de 1 Hz) foram gerados pelo aparelho.

Se o tumor não respondesse completamente após a primeira sessão, sessões adicionais era realizadas em intervalo de 2-4 semanas. O tempo máximo de observação foi 43 meses para o grupo tratado com eletroquimioterapia e 29,5 meses para o grupo tratado cirurgicamente.

No grupo de pacientes tratados com excisão cirúrgica, o tamanho médio do tumor antes do tratamento foi de 5,2 cm³ e a localização mais prevalente foi a cabeça. Em 8/16 cães, os tumores recorreram após 0,7 a 22,5 meses. A mais alta taxa de recorrência foi obtida no mastocitoma de grau III (5/7 cães). Em 2/9 cães, os tumores não responderam o tratamento com eletroquimioterapia. Estes cães possuíam grandes tumores (> 8 cm³) e foram eutanasiados após o tratamento a pedido dos tutores sem análises histopatológicas. Os pacientes toleraram bem a eletroquimioterapia e não foram observados efeitos colaterais locais ou gerais importantes. O tratamento com cisplatina administrado por via intratumoral não resultou em nenhum efeito tóxico local ou sistêmico.

Os resultados do estudo mostraram que a eletroquimioterapia com cisplatina como tratamento único é eficaz contra o mastocitoma cutâneo e apresentou êxito antitumoral comparável ao padrão cirúrgico tratamento. Além disso, a duração do controle local do tumor foi mais longo para tumores tratados com eletroquimioterapia. No referido estudo, a eletroquimioterapia com cisplatina foi testada como uma única opção de tratamento e comparou sua eficácia com o tratamento cirúrgico. Aos 30 meses pós-tratamento, a técnica eletroquimioterápica resultou em 70% de remissão, enquanto a cirurgia resultou em 50%, o que não diferiu significativamente.

6. CONCLUSÃO

O mastocitoma cutâneo canino é uma neoplasia amplamente difundida na clínica de pequenos animais. O não tratamento desta enfermidade pode acarretar no comprometimento da qualidade de vida do paciente além de poder ocasionar sintomatologia clínica relacionada a degranulação dos mastócitos culminando no óbito do animal. Por tal motivo, diversas modalidades terapêuticas são possíveis no tratamento tumoral. A presente revisão de literatura dos artigos envolvendo o uso da eletroquimioterapia nos mastocitomas cutâneos caninos, evidencia que esta técnica pode ser usada como tratamento único ou adjuvante dependendo da graduação histopatológica do tumor para melhorar o controle local e obter melhores taxas de recidiva desta neoplasia. Dessa forma, a eletroquimioterapia representa uma alternativa eficaz no tratamento e na prevenção da recidiva do mastocitoma cutâneo canino. Entretanto, a literatura ainda carece de uma maior diversidade de trabalhos que corroborem estes dados.

REFERÊNCIAS

- AMORIM, R. L. Biomarcadores prognósticos em mastocitomas cutâneos caninos, avaliação em lâminas de arranjo de matriz tecidual (TMA). Tese (Livre Docente) – **Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia**, 2011.
- BOSTOCK, D. E. The prognosis following surgical removal of mastocytomas in dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v. 14, n. 1, p. 27-41, 1973.
- BRUNNER, C. H. M.; Eletroquimioterapia. **Oncologia de cães e gatos**, 2.ed, p. 395-385, 2016.
- CEMAZAR, M.; TAMZALI, Y.; SERSA, G. *et al.* Electrochemotherapy in veterinary oncology. **J. Vet. Intern. Med.**, v. 22, n. 4, p.826831,2008.
- CHEVILLE, N.F. **Introduction to veterinary pathology**. 3 ed. Ames: Blackwell; 2006.
- CIOBANU, F.; RADU, M.; MOISESCU, M. *et al.* Electroporation of malignant cells for enhanced. **Rom. J. Biophys.**, v. 17, n. 3, p.211217, 2007.
- DALECK, C. R.; ROCHA, N. S.; FURLANI, J. M. *et al.* Mastocitoma. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B.; RODASKI, S. **Oncologia em Cães e Gatos**, 1. ed. São Paulo: Roca, p. 281-292, 2008.
- FULCHER, R.P.; LUDWIG, P.J.; BERGMAN, *et al.* Evaluation of a two-centimeter lateral surgical margin for excision of grade I and grade II cutaneous mast cell tumors in dogs. **Journal Vet Med Assoc**, p. 210-215, 2006.
- GOLDSCHMIDT, M. H.; HENDRICK, M. J. Tumors of the skin and soft tissues. **Tumors in domestic animals.**, 4. Ed, p.105-109, 2002.
- HAHN, K.A.; KING, G.K.; CARRERAS. Efficacy of radiation therapy for incompletely resected grade III mast cell tumors in dogs. **Journal Vet Med Assoc**, p. 79-82, 2004.
- KODRE, V.; CEMAZAR, M.; PECAR, J. *et al.* Electrochemotherapy compared to surgery for treatment of canine mast cell tumors. **In vivo**, v.23, p. 55-62, 2009.

LONDON , C. A. ; SEGUIN, B. Mast cell tumors in the dog. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 33, n. 3, p. 473-489, 2003.

LOWE, R.; GAVAZZA, A.; IMPELLIZERI, J. *et al.* The treatment of canine mast cell tumours with electrochemotherapy with or without surgical excision. **Veterinary and Comparative Oncology**, v.15, p.775-784, 2016.

MARTY M, *et al.* Electrochemotherapy - An easy,highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases: Results of ESOPE (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy). **European Journal of Cancer**, v. 4, n. 11, p. 3–13, 2006.

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

MALI, B.; MIKLAVCIC, D.; CAMPANA, L. G. *et al.* Tumor size and effectiveness of electrochemotherapy. **Radiol. Oncol.**, v. 47, n.1, p. 3241,2013.

MIR, L. M.; ORLOWSKI, S.; BELEHRADEK, J. *et al.* Electrochemotherapy potentiation of antitumour effect of bleomycin by local electric pulses. **Eur. J. Cancer**, v. 27, n. 1, p. 6872, 1991.

MURPHY, S.; BREARLEY, M. J. Mast cell tumors. In: ARGYLE, D. J.; TUREK, M. M.; BREARLEY, M. J. **Decision making in small animal oncology.**, 1. Ed, p.147-160, 2008.

MURPHY, S. A.; SPARKES, A.H.; BLUNDEN, *et al.* Effects of stage and number of tumours on prognosis of dogs with cutaneous mast cell tumours. **Vet Rec**, p. 287-291, 2006.

MURPHY, S.; SPARKES, A. H.; BLUNDEN, A. S.; BREARLEY, M.J.; SMITH, K. C. Effects of stage and number of tumours on prognosis of dogs with cutaneous mast cell tumours. **The Veterinary Record**. v. 158, n. 9, p. 287-291, 2006.

MURPHY, S. ; BREARLEY, M. J. Mast cell tumors. In: ARGYLE, D. J.; TUREK, M. M.; BREARLEY, M. J. **Decision making in small animal oncology**. 1. Ed, p. 147-160, 2008.

NORTH, S. M.; BANKS, T. A. Mast cell tumors. **Small animal oncology: an introduction**. 1. ed. p. 183-196, 2009.

OKINO, M.; MOHRI, H. Effects of a highvoltage electrical impulse and an anticancer drug on *in vivo* growing tumors. **Jap. J. Cancer Res. Gann**, v. 78, n. 12, 1987.

PATNAIK, A. K.; EHLER, W. J. ; MACEWEN, E. G. Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs. **Veterinary Pathology**, v. 21, n. 5, p. 469-474, 1984.

ROGERS, K. F. Mast cell tumors dilemmas of diagnosis and treatment. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 26, n.1, p. 87-102, 1996.

ROY, S. N.; HORWITZ, S. B. Characterization of the association of radiolabeled bleomycin A 2 with HeLa cells characterization of the association of radiolabeled bleomycin A2 with. **Cancer Res.**, v. 44, p. 15411546, 1984.

SEGUIN, B.; BESANCON, M.F.; McCALLAN, *et al.* Recurrence rate clinical outcome and cellular proliferation indices as prognostic indicators after incomplete surgical excision of cutaneous grade II mast cell tumors. **Journal Vet Intern Med**, p. 933-940, 2006.

SERSA, G.; CEMAZAR, M.; SNOJ, M. Electrochemotherapy of solid tumorspreclinical and clinical experience. **Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.**, v. 2011, p. 728731, 2011.

SIMPSON, A.M.; LUDWIG, S.J.; NEWMAN, *et al.* Evaluation of surgical margins required for complete excision of cutaneous mast cell tumors in dogs. **Journal Vet Med Assoc**, p. 236-240, 2004.

SPUGNINI, E.; VICENZI, B.; BALDI, F. *et al.* Adjuvant Eletrochemotherapy for the Treatment of Incompletely Resected Canine Mast Cell Tumors. **Anticancer Research**, v. 26, p. 4585-4590, 2006.

SUZUKI, D.O.; MARQUES, C.M.; RANGEL, M.M. Conductive Gel Increases the Small Tumor Treatment With Electrochemotherapy Using Needle Electrodes. *Artificial Organs*, v. 000, p. 1-7, 2015.

TAMS, T. R.; MACY, D. Canine mast cell tumors. **Compend Contin Educ Vet**, v. 10, n.3, p. 869-877, 1981.

THAMM, D. H.; VAIL, D. M. Mast cell tumors. In: WITHROW, S. J. **Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology**. 4. Ed, p. 402-424, 2007.

WEBSTER, J. D.; YUZBASIYAN-GURKAN, V.; MILLER, R. A.; KANEENE, J.B.; KIUPEL, M. Cellular proliferation in canine cutaneous mast cell tumors: associations with c-KIT and its role in prognostication. **Veterinary Pathology**, v. 44, n. 3, p. 298-308, 2007.

WELE, M.M.; BLEY, C. R.; HOWARD, J. ; RUFENACHT, S. Canine mast cell tumours: a review of the pathogeneses, clinical features, pathology and treatment. **Veterinary Dermatology**, v.19, n. 6. P. 321-339, 2008.