

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

**QUIMIOTERAPIA NO TRATAMENTO DE NEOPLASIAS CUTÂNEAS EM
EQUINOS**

Elaborado por: Graziela Tizoni Cescon
Aluna da Faculdade de Medicina Veterinária da UFRGS

Porto Alegre
2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

**QUIMIOTERAPIA NO TRATAMENTO DE NEOPLASIAS CUTÂNEAS EM
EQUINOS**

Elaborado por: Graziela Tizoni Cescon
Monografia apresentada à Faculdade de
Veterinária como requisito para
obtenção da Graduação em Medicina
Veterinária.

Orientador: Prof. André L. A. Rocha
Co-orientadora: Flávia Umpierre Bueno

Porto Alegre
2012

AGRADECIMENTOS

Ao meu parceiro, meu companheiro de todas as horas, sempre do meu lado, Samuel Carnesella. Obrigado por suas ideias e auxílios com este trabalho, além do conforto nas horas de descanso.

A minha mãe, Sonia Maria Tizoni, que sempre me apoiou e me faz ter certeza que eu vou alcançar todos os meus sonhos.

E ao meu pai, Ezio Umberto Cescon, que me inspira no seu jeito de aproveitar a vida e faz eu me sentir sempre muito amada.

“Você faz as suas escolhas
e suas escolhas fazem você.”

(Autor desconhecido)

RESUMO

Na clínica de equinos os tumores de pele tem alta prevalência, e dentre esses o carcinoma de células escamosas, o sarcóide e o melanoma são os de maior frequência. Um diagnóstico preciso deve ser realizado para que haja a possibilidade de escolha de um tratamento adequado para a neoplasia. As possibilidades são inúmeras e há divergências entre profissionais sobre sua eficácia e aplicação. Além disso, alguns procedimentos requerem infraestrutura e equipamentos adequados para seu uso, os quais não estão disponíveis para a maioria dos médicos veterinários. Os tratamentos possíveis são excisão cirúrgica, excisão cirúrgica com laser de CO², imunoterapia, uso de agonistas dos receptores H₂, radioterapia, quimioterapia, eletroquimioterapia, criocirurgia, hipertermia, entre outros, além da combinação de duas ou mais técnicas. A quimioterapia é uma ferramenta importante na medicina veterinária, pois pode obter ótimos resultados e há baixa ocorrência de efeitos adversos. Este tratamento tem se destacado na clínica de equinos pela facilidade que novas técnicas de aplicação proporcionam, e também por terem resultados com altas taxas de cura, chegando a 96% dos casos. Como destaque é citada a injeção intratumoral de drogas quimioterápicas, onde a dose é calculada de acordo com o volume da neoplasia e não há registros de efeitos adversos sistêmicos. Outro método mais recentemente utilizado é a implantação intratumoral ou no leito tumoral de microesferas contendo o quimioterápico, onde a grande vantagem do procedimento é poder ser realizado a campo.

Palavras chave: equino, neoplasia, tumores cutâneos, quimioterapia.

ABSTRACT

In equine clinics skin tumors have a high prevalence, and among these, squamous cell carcinoma, sarcoid and melanoma are the most frequent. An accurate diagnosis must be done so there is the possibility of choosing an appropriate treatment for the cancer, and that is consistent with the available infrastructure. The possibilities are endless and there are disagreement among professionals about their effectiveness and application. In addition, some procedures require adequate infrastructure and equipment for their use, which are not available to most veterinarians. The possible procedures are surgical excision, surgical excision with CO₂ laser, immunotherapy, use of H₂ receptor agonists, radiotherapy, chemotherapy, electrochemotherapy, cryosurgery, hyperthermia, among others, and the combination of two or more techniques. Chemotherapy is an important tool in veterinary medicine as it can get great results and there is low occurrence of adverse effects. This treatment has excelled in the equine clinic for the facility that new application techniques provide, besides its high cure rates, reaching 96% of cases. As featured is cited the intratumoral injection of chemotherapy drugs, where the dose is calculated according to the volume of the tumor and there are no known systemic side effects. Another method, most recently used, is the intratumoral implantation or implantation in the tumor bed, of beads containing chemotherapy, where the great advantage of this procedure is that it can be made in the field.

Keywords: *horse, neoplasia, skin tumors, chemotherapy.*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Cinética do crescimento tumoral – curva de Gompertz.....	13
Figura 2 – Microesfera de cisplatina.....	30

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-FU: 5 – fluorouracil

BCG: *bacillus Calmette-Guerin*

BID: duas vezes por dia

CAP: ciclofosfamida, citarabina e prednisolona

CCE: Carcinoma de células escamosas

EQT: eletroquimioterapia

EUA: Estados Unidos da América

GP: glicoproteína

H2: histamina 2

IL: interleucina

INF- γ : interferon gama

IV: intravenoso

NK: natural killer

MDR: multidrug resistance

MHC-I: *major histocompatibility complex* (complexo principal de histocompatibilidade)

OMS: Organização Mundial da Saúde

P53: proteína 53

SID: uma vez por dia

TID: três vezes por dia

VO: via oral

LISTA DE MEDICAMENTOS

AW4-LUDES Material sem licença contendo 5-FU a 10%, óleo de alecrim e outros componentes (KNOTTENBELT, 2000)

Platinol Cisplatina 50mg/50ml Lab. Bristol-Myers Squibb Company

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	NEOPLASIAS	12
2.2	Neoplasias em equinos	14
2.2.1	Neoplasias cutâneas em equinos	15
2.2.1.1	Sarcóide	15
2.2.1.2	Carcinoma de células escamosas (CCE)	17
2.2.1.3	Melanoma	18
3	DIAGNÓSTICO DE NEOPLASIAS EM EQUINOS	21
4	TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO EM EQUINOS	22
4.1	Medicamentos quimioterápicos	24
4.1.1	Alquilantes	24
4.1.2	Antimetabólitos	25
4.1.3	Antimicrotúbulos	25
4.1.4	Antibióticos	25
4.1.5	Anti-inflamatórios	26
4.1.6	Outros agentes	26
4.2	Quimioterapia sistêmica	26
4.3	Quimioterapia local	27
4.3.1	Cisplatina	28
4.3.2	Bleomicina	31
4.3.3	5-Fluorouracil	31
4.3.4	Mitomicina C	32
4.4	Mecanismos de resistência à quimioterapia	33
5	OUTROS TRATAMENTOS PARA NEOPLASIAS EM EQUINOS	35
5.1	Excisão cirúrgica	35
5.2	Excisão cirúrgica com laser de dióxido de carbono	36
5.3	Imunoterapia	37
5.4	Agonistas dos receptores H2	38
5.5	Radioterapia	39
5.6	Eletroquimioterapia (EQT)	41
5.7	Criocirurgia	42

5.8	Hipertermia	42
6	CONCLUSÃO	43
REFERÊNCIAS		

1 INTRODUÇÃO

A oncologia é hoje uma das especialidades que mais evoluiu dentro da medicina veterinária, a prova disso é o grande número de livros, artigos científicos e eventos realizados na última década. Informações detalhadas sobre os diferentes tipos de tumores, no que se refere à patogênese, à epidemiologia, aos achados clínicos e laboratoriais, têm sido assuntos de muitos livros e periódicos (SOUZA, et al, 2006).

A ocorrência de neoplasias nos equinos é relativamente alta, Buechner-Maxwell (2009) afirma que abrange 3% das doenças nessa espécie nos EUA. Porém é uma doença que, além de poder causar a morte do animal, pode ser causadora de inconveniências estéticas e funcionais para o uso do mesmo. Além disso, em alguns casos, o cavalo tem se transformado de um animal de trabalho para um animal de companhia, o que aumenta o interesse dos proprietários em buscar tratamento para tal doença.

Dentro da oncologia veterinária, os tumores de pele são, sem dúvida, os mais estudados (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001). Já há relatos ao redor do mundo que fornecem dados sobre a prevalência de tumores cutâneos em equinos e sugerem uma variação regional para maior ou menor ocorrência. No entanto, pouca informação está disponível sobre sua prevalência no Brasil (SOUZA et al., 2011). De acordo com Buechner-Maxwell (2009), das neoplasias encontradas, os tumores de pele representam 45% a 50% dos casos na Universidade Regional de Medicina Veterinária Virginia-Maryland (EUA).

Em relação ao tratamento, até recentemente a maioria das neoplasias em equinos era tratada com cirurgia ou com cuidados paliativos, mas atualmente existem muitas alternativas terapêuticas disponíveis para o profissional dessa área (BURNS; COUTO, 2009). Por exemplo, a quimioterapia, principalmente local, tem sido frequentemente utilizada para a resolução desse tipo de condição, sendo que já é considerada por alguns autores como o tratamento de escolha para alguns tipos de tumor.

A falta de consenso dentre os médicos veterinários no Brasil sobre as melhores abordagens de tratamento para neoplasias de ocorrência comum na clínica de equinos foi o que motivou a realização desse trabalho de conclusão de curso. Seu objetivo é, além de reunir informações sobre etiologia e epidemiologia de tumores, também descobrir formas de tratamento alternativas e mais eficientes que a excisão cirúrgica apenas, tendo maior foco na quimioterapia. Esta monografia agrupa informações em artigos recentes sobre o tratamento com quimioterápicos em tumores equinos, oferecendo um compêndio sobre o assunto.

2 NEOPLASIAS

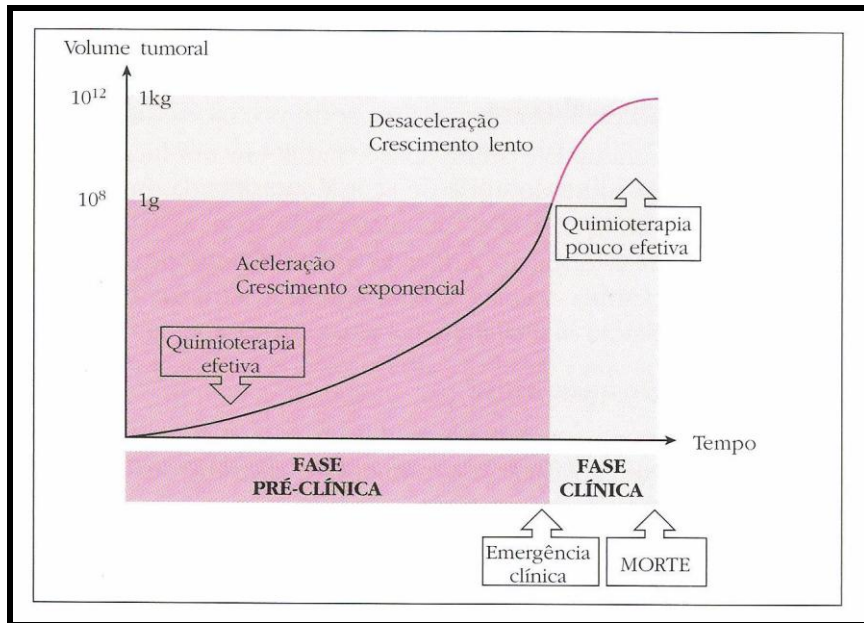
Segundo Dagli e Lucas (2006) o câncer é uma doença que ocorre em quase todas as espécies domésticas, silvestres e aquáticas. A palavra “neoplasia” significa novo crescimento; “tumor”, apesar de indicar um aumento de volume que pode ser de natureza não neoplásica, é hoje utilizado como sinônimo de neoplasia; já “câncer” refere-se a uma neoplasia ou tumor que tem caráter maligno. De acordo com o Dicionário Médico da Bibliomed Inc. (2012) o termo “neoplasia” denomina um conjunto de doenças caracterizadas pelo crescimento anormal e em certas situações pela invasão de órgãos à distância (metástase). Evans (1993) afirma que as neoplasias são consequências de alterações genéticas e/ou epigenéticas de uma variedade de genes que são fundamentais para os processos de crescimento, proliferação e diferenciação celulares, e para a morte celular programada (apoptose).

Em relação à nomenclatura, o sufixo “carcinoma” indica um neoplasma maligno com origem em células epiteliais, enquanto “sarcoma” se refere à neoplasia maligna de origem mesenquimal (ROWLAND, 2001).

As neoplasias são classificadas como benignas ou malignas, de acordo com sua velocidade de crescimento, grau de diferenciação e de anaplasia, invasão dos tecidos adjacentes e formação de metástases. A gênese dessas últimas costuma ser a principal responsável pela falha do tratamento do câncer e a consequente morte do paciente (DAGLI; LUCAS, 2006).

Geralmente no início do crescimento tumoral o índice mitótico (percentagem de células em mitose) e a fração de crescimento (proporção de células em proliferação dentro da massa tumoral) são altos, enquanto o tempo de duplicação (tempo necessário para que a massa tumoral duplique) é curto. Mas com o crescimento da neoplasia isso se inverte, o tempo de duplicação fica cada vez mais longo, o que também significa que a porcentagem de células em mitose será menor quanto maior for o tumor. Devido a esse fato é que tumores de grandes dimensões tendem a não responder intensamente a tratamentos antineoplásicos (como pode ser visualizado na figura 1), tais como o uso de quimioterápicos, pois sua maioria age durante a multiplicação celular (DAGLI; LUCAS, 2006; LANORE; DELPRAT, 2004).

Figura 1 – Cinética do crescimento tumoral – curva de Gompertz.



Fonte: Lanore e Delprat, 2004.

Weller (2001) cita a existência de alguns fatores ambientais que estão associados com o desenvolvimento de câncer em animais domésticos. Entre eles, a radiação de luz ultravioleta, contaminação com retrovírus RNA, inalação secundária de fumaça de tabaco, contato com herbicidas e o uso clínico de acetato de medroxiprogesterona. Bergman (2001) afirma que a carcinogênese pode ocorrer de várias maneiras, porém há cinco caminhos mais conhecidos: o químico (por exemplo, por benzeno), o físico (por radiação ionizante ou radiação ultravioleta), o biológico (por hormônios – dietilstibestrol, parasitas – *Spirocercalupi*, vírus – FeLV), por herdabilidade (retinoblastoma) e a passiva (por variações genéticas múltiplas acumuladas através do tempo levando a uma variedade de malignidades espontâneas).

Em relação ao caráter imunogênico das células neoplásicas, Paulino e Hueza (2006) afirmam que é comum observar, em análises histológicas de tumores, linfócitos T, células NK (*natural killer*) e macrófagos. Isso confirma que, em razão de frequentes mutações no DNA ou pela presença de um vírus oncogênico, as células neoplásicas passam a sintetizar proteínas alteradas, as quais podem ser reconhecidas pelo sistema imune como não próprias. A presença de antígenos tumorais pode também ativar células T *helper* a produzirem citocinas, como a IL-2 e IL-12 (importantes para a resposta celular contra células cancerosas), e INF- γ (aumenta expressão de MHC-I das células neoplásicas, tornando-a mais reconhecível pelo sistema imune). Essas características ajudam o sistema imune do hospedeiro a lutar contra o câncer.

2.2 Neoplasias em equinos

Buechner-Maxwell (2009), da Universidade Regional de Medicina Veterinária Virginia-Maryland (EUA), afirma que as doenças neoplásicas são raramente diagnosticadas em equinos, sendo apenas 3% das doenças nessa espécie. Das neoplasias encontradas os tumores de pele representam 45% a 50% dos casos. E dentro dessa classe o sarcóide, o carcinoma de células escamosas (CCE) e o melanoma participam com 55% a 70% das ocorrências.

Segundo Ainsworth e Cheetham (2010), baseados em pesquisas post mortem, os tumores mais encontrados em equinos, independente dos sistemas corporais, foram sarcóide, CCE, fibromas, melanomas, papilomas, fibrosarcomas e linfomas.

Barbet, Baxter e McMullan (1998) e Rees (2010) afirmam que os sarcóides são neoplasias fibroblásticas localmente invasivas, sendo a neoplasia cutânea mais comum, respondendo por até um terço de todos os tumores relatados em equinos. Barbet, Baxter e McMullan, (1998) relatam também que o CCE fica em segundo lugar em ocorrência, com aproximadamente 16,4% dos casos. Já o melanoma tem presença comum entre as neoplasias, porém ocorre principalmente em cavalos com mais de 15 anos e de pelagem tordilha, sendo que há relatos de que 80% desses animais têm crescimentos melanóticos (BARBET; BAXTER; MCMULLAN, 1998; REES, 2010).

Entretanto, em estudo retrospectivo de Cescon et al. (2011), no período de 2007 a 2011, na Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil, a prevalência de neoplasias na casuística do Hospital de Clínicas Veterinárias foi de apenas 2%, dessas o CCE representou 64% dos casos, seguido de sarcóide com 27%. Já na Universidade Federal de Pelotas (Rio Grande do Sul), no período de 1978 a 2002, Ramos (2004) encontrou uma prevalência dentre tumores em equinos de 37% de sarcóides e de 15% de CCEs.

Segundo Morris (1998) a falta de registros dificulta a avaliação da incidência de linfossarcomas. Porém, na Universidade de Liverpool, Reino Unido, em estudo *post mortem* de 480 equinos, Baker e Ellis (1981), demonstraram uma prevalência de dois a cinco por cento na população geral.

2.2.1 Neoplasias cutâneas em equinos

2.2.1.1 Sarcóide

O sarcóide é de longe o neoplasma de pele de equinos de ocorrência mais comum. Ele afeta cavalos, burros e mulas de todas as idades, raças e pelagens em todo o mundo (KNOTTENBELT, 2005; WHITE, 2006). Uma variável prevalência mundial é relatada, de 1 a 8% (KNOTTENBELT, 2005). Segundo Lavoie e Hinchcliff (2008) representa até 90% dos tumores de pele e 20% de todos os tumores em equinos. A taxa de morbidade proporcional de sarcóides entre os hospitais das universidades de veterinária nos Estados Unidos fica na faixa de zero a 14 em cada 1.000 casos, com uma média de seis em 1.000 casos. De acordo com Savage (2001) e Buechner-Maxwell (2009) eles geralmente afetam cavalos de três a seis anos de idade, embora já tenham sido relatados em animais com mais de 15 anos.

Em estudo retrospectivo, incluindo dez anos de casos de sarcóides atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Santa Maria (Rio Grande do Sul, Brasil), com total de 40 casos, Brum, Souza e Barros (2010) relatam que 77% dos atendidos ocorreram em cavalos da raça Crioula, 73% tinham entre um a cinco anos de idade, 72% apresentavam múltiplos tumores e a forma fibroblástica foi a mais encontrada (42%). Em outro estudo retrospectivo, no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Pelotas (Rio Grande do Sul, Brasil), Ramos (2004) encontrou uma prevalência de diagnósticos de sarcóide de 37% dentre os casos de neoplasia equina. Este autor acredita que embora a raça Crioula tenha sido a mais afetada, isso se deve ao fato de que esta é a raça mais presente na região, pois não há relato de predisposição racial para algum tipo de neoplasia.

Em relação às características desse tumor Knottenbelt (2005) afirma que o sarcóide equino tem sido caracterizado como benigno e formado de tecido fibroso. E que embora suas características patológicas sejam geralmente bem reconhecidas, ainda existem muitos debates sobre sua possível etiopatogenia. Essa discussão se aprofunda devido ao comportamento epidemiológico e clínico deste tumor ser fortemente sugestiva de uma doença de origem infecciosa, especificamente, com envolvimento do papiloma vírus (semelhante ao Papilomavírus Bovino 1), o qual tem sido implicado pelo achado de seu genoma em tecidos de sarcóides (KNOTTENBELT, 2005; WHITE, 2006; LAVOIE; HINCHCLIFF, 2008).

Há ainda algumas evidências de que as raças de pele mais fina, tais como a Árabe, Appaloosa e Quarto de Milha, têm uma tendência maior para esta condição

(KNOTTENBELT, 2005; LAVOIE; HINCHCLIFF, 2008). Além disso, alguns autores como Foy, Rashmir-Haven e Brashier (2002) e Lavoie e Hinchcliff (2008) afirmam que há uma predisposição genética para o sarcóide, envolvendo a molécula de superfície MHC.

Knottenbelt (2005), Lavoie e Hinchcliff (2008) e Buechner-Maxwell (2009) concordam que a categorização das lesões do sarcóide é importante, pois suas distintas formas podem exigir variadas abordagens de tratamento. Esses autores reconhecem essa neoplasia como tendo seis diferentes manifestações clínicas: oculto, verrucoso, nodular, fibroblástico, misto e maligno.

Algumas peculiaridades desta neoplasia são importantes e devem ser salientadas, sendo uma delas a dificuldade notória para o tratamento de sarcóides periorbitais ou em posições distais dos membros, o que faz o prognóstico ser particularmente problemático (KNOTTENBELT, 2005). Outra característica reconhecida por Ragland, Keown e Spencer (1970) e Foy, Rashmir-Haven e Brashier (2002), é a relação existente entre trauma de pele (solução de continuidade) e o subsequente desenvolvimento de sarcóide nesse local, desde então tem havido relatos dessa potencial complicação na cicatrização de feridas em equinos. Outro aspecto importante descrito por Lavoie e Hinchcliff (2008) e Knottenbelt (2008) é que o sarcóide pode ser transmitido por vetores, como a mosca. Essa transmissão pode acontecer tanto de um cavalo para outro, como de um local do corpo de um equino para outro local, no mesmo animal. Foy, Rashmir-Haven e Brashier (2002) e Lavoie e Hinchcliff (2008) também sustentam que moscas e equipamentos compartilhados, como escovas e rascadeiras, podem ser vias de transmissão.

Há uma grande variedade de tratamentos disponíveis para os sarcóides equinos, porém nenhuma terapia tem demonstrado ser universalmente eficaz na eliminação dos tumores (LAVOIE; HINCHCLIFF, 2008). Em uma revisão de 445 casos de sarcóide periorbital, na Universidade de Liverpool, Inglaterra, Knottenbelt (2005) afirma que os tratamentos utilizados para tal tumor incluem negligência benigna (não tratar), excisão cirúrgica, criocirurgia, hipertermia com radiofrequência, imunomodulação com BCG, braquiterapia (radioterapia intratumoral) com raios gama ou beta, injeção intralesional com cisplatina, aplicação tópica de creme de 5-FU 5%, e aplicação tópica de AW4-LUDES (solução de 5-FU a 10% e óleo de alecrim). O tratamento com o uso de braquiterapia com radiação gama (ver seção 5.5) obteve o melhor resultado, com um índice de cura de 98%. Tamzali et al. (2011) ainda cita a possibilidade de tratamento com fotovaporização, terapia fotodinâmica e quimioterapia intratumoral com microesferas de cisplatina.

2.2.1.2 Carcinoma de células escamosas (CCE)

O CCE é o segundo tumor mais comumente diagnosticado em cavalos (FOY; RASHMIR-HAVEN; BRASHIER, 2002; WHITE, 2006). Segundo Foy, Rashmir-Haven e Brashier, (2002) representa 20% das neoplasias equinas e é a neoplasia mais diagnosticada na região do olho, conjuntiva, estruturas oculares anexas e genitália externa, mas também pode afetar o estômago, esôfago, fossas nasais, seios paranasais, palato duro, faringe, laringe, tecido perianal, canal do ouvido, língua, cascos e bolsas guturais. Knottenbelt e Pascoe (1998) afirmam que o CCE é a neoplasia mais comum da região periocular em equinos. Rayner e Van Zyl (2006) afirmam que representa 48% a 75% dos tumores que envolvem esta área. Já White (2006) descreve o CCE como a neoplasia que ocorre com mais frequência no pênis e prepúcio, mas também pode ocorrer nos lábios, focinho, pálpebras, olhos e orelhas. Knottenbelt e Pascoe (1998) ainda relatam que as formas mais comuns de CCE ocorrem nas junções muco cutâneas, sendo que na sua maioria são malignos.

Em todas as espécies o CCE pode ocorrer em animais jovens, mas a incidência aumenta com a idade (MEUTEN, 2002). Parece haver uma maior incidência da doença em Appaloosas, Paint Horses, Pintos (animais de pelagem tobiana ou pampa) e em raças de tração, como o Bretão e o Percheron. A presença de esmegma, fimose ou trauma repetido pode predispor garanhões e cavalos castrados ao desenvolvimento de lesões da genitália externa. Já quando o CCE afeta a genitália feminina, geralmente se origina no clitóris e avança na direção do vestíbulo vaginal e glândulas mamárias. Há relatos de que o CCE resulta em metástase em 18,6% dos casos (FOY; RASHMIR-HAVEN; BRASHIER, 2002).

Meuten (2002) afirma que vários fatores estão associados ao desenvolvimento deste tumor, dentre eles podemos destacar a prolongada exposição à luz ultravioleta, a falta de pigmentos na epiderme, a falta de pelos ou a disposição dos pelos de forma esparsa na pele. Lavoie e Hinchcliff (2008) ainda sugerem que o agente carcinogênico mais plausível para esse caso seriam os raios solares UV, pois eles alteram o gene supressor de tumor (p53), o que aumenta a predisposição para a carcinogênese.

Estas neoplasias podem se apresentar na forma de lesões erosivas e geralmente aparecem como pequenos nódulos superficiais cobertos com pele normal. O tumor em desenvolvimento eventualmente destrói a epiderme sobrejacente, levando à ulceração, necrose e odor fétido. Estas lesões se ampliam gradualmente e podem desenvolver uma aparência de cratera. Geralmente são pouco elevados, com base ampla, brancos a rosados, apresentando

superfície arredondada ou em forma de couve-flor (FOY; RASHMIR-HAVEN; BRASHIER, 2002).

O diagnóstico de CCE pode ser realizado por exame citológico ou histológico, dependendo do local e tamanho da lesão, também pode ser feita uma biópsia em cunha, excisional ou elíptica. Outros métodos diagnósticos incluem aspiração por agulha fina de lesões nodulares e exame citológico com raspado superficial de lesões ulceradas (FOY; RASHMIR-HAVEN; BRASHIER, 2002).

Como existe a possibilidade de desenvolvimento de metástase, os linfonodos regionais também devem ser avaliados por palpação retal e inguinal (FOY; RASHMIR-HAVEN; BRASHIER, 2002).

O tratamento de escolha é a excisão cirúrgica ampla, mas também pode ser tratado com criocirurgia, hipertermia por radiofrequência (WHITE, 2006), braquiterapia com estrôncio-90 e cobalto-60 (FOY; RASHMIR-HAVEN; BRASHIER, 2002; WHITE, 2006), radioterapia e excisão com laser de CO² (HENDRIX, 2005). Lavoie e Hinchcliff (2008) ainda indicam o tratamento com imunoterapia utilizando o extrato de parede celular do BCG (*Bacillus Calmette-Guerin*), e também a aplicação intralesional de cisplatina. Foy, Rashmir-Haven e Brashier (2002) também relatam que no caso de CCE ulcerativa superficial, genital e ocular, o tratamento tópico com gotas de 5-fluorouracil oftálmica ou cremes tem sido bem sucedido.

Para King et al. (1991), avaliando retrospectivamente 43 casos de CCE perioculares no Hospital Veterinário da Universidade da Flórida (EUA), está claro que o uso de técnicas adjuvantes, juntamente com a excisão cirúrgica, está correlacionado com uma menor taxa de recidivas.

Para CCEs perioculares, a remoção cirúrgica com margens amplas é associada com uma taxa de sucesso de 67%, enquanto a remoção com margens cirúrgicas incompletas tem uma taxa de sucesso de 44%. Por esta razão, a cirurgia é normalmente combinada com terapias adjuvantes para reduzir a ocorrência de recidiva (RAYNER; VAN ZYL, 2006).

2.2.1.3 Melanoma

Segundo Knottenbelt e Pascoe (1998) e Foy, Rashmir-Haven e Brashier (2002) os melanomas podem ocorrer em cavalos de qualquer coloração, porém é visto com muito mais frequência em cavalos de pelagem tordilha. Entretanto, estes tumores geralmente são mais

agressivos em cavalos que não possuem pelagem tordilha (FOY; RASHMIR-HAVEN; BRASHIER, 2002; LAVOIE; HINCHCLIFF, 2008). Em estudo de Fleury et al. (2000) na França, com 264 cavalos da raça Camargue (todos tordilhos), a prevalência de melanomas na população geral foi de 31,4%. A incidência, tamanho e número de melanomas foram significativamente correlacionados com a idade, com uma prevalência de 67% para animais com mais de 15 anos. Barbet, Baxter e McMullan (1998) e Rees (2010), afirmam que há estudos que indicam que 80% dos animais de pelagem tordilha com mais de 15 anos de idade, tem melanomas.

Ainda há discussões em relação à etiologia de tal tumor, questiona-se o papel que a exposição a raios solares tem na sua formação, principalmente devido a maioria dos melanomas formarem-se em locais do corpo protegidos do sol (FOY; RASHMIR-HAVEN; BRASHIER, 2002).

São neoplasmas localmente invasivos, frequentemente multifocais e podem formar metástases (LAVOIE; HINCHCLIFF, 2008). Segundo Foy, Rashmir-Haven e Brashier (2002) os melanomas em cavalos tordilhos idosos ocorrem devido à desorientação do metabolismo da melanina, levando à formação de novos melanoblastos ou a um aumento da sua atividade, resultando em uma área de superprodução de pigmentos na derme.

Noventa e cinco por cento dos melanomas são de crescimento lento e não mostram sinais de metástase regional ou à distância. Geralmente são de cor preta ou cinza, solitários, discretos, firmes, em forma de nódulos esféricos ou planos, na pele ou no tecido subcutâneo, podem ter um pedículo (FOY; RASHMIR-HAVEN; BRASHIER, 2002), ainda podem causar perda de pelos locais e ulcerarem (REES, 2010). Ocasionalmente, vão exibir crescimento lento durante vários anos seguido por uma fase de crescimento súbito e rápido, associado à transformação maligna do tumor, tornam-se localmente invasivo e podendo metastizar (FOY; RASHMIR-HAVEN; BRASHIER, 2002).

A ocorrência desse tumor é maior nas regiões periocular, ânus, vulva e cauda, mas também pode ocorrer no lábio, úbere, tecido linfático e glândulas salivares, como a parótida (KNOTTENBELT; PASCOE, 1998; WHITE, 2006). Outras regiões menos comumente afetadas incluem a orelha, pálpebra, pescoço, bolsas guturais e membros (FOY; RASHMIR-HAVEN; BRASHIER, 2002). No estudo de Fleury et al. (2000) com cavalos da raça Camargue, o local de maior ocorrência desse tipo de tumor foi debaixo da cauda.

Valentine (1995) classificou os melanomas em quatro síndromes clínicas: nevo melanocítico (melanocitoma, atingiu animais com média de cinco anos de idade e a excisão

cirurgia foi curativa), melanoma dérmico (ocorreu em cavalos de pelagem tordilha e há registro de algumas metástases), melanomatose dérmica (ocorreu em animais com média de idade de 17 anos, a maioria fez metástase) e melanoma maligno anaplásico (ocorreu metástase dentro de um ano do diagnóstico em 100% dos casos).

Os possíveis tratamentos indicados por Lavoie e Hinchcliff (2008) são a remoção cirúrgica (desde que preserve a função dos órgãos adjacentes), o uso de cisplatina intratumoral e cimetidina via oral, a última também é indicada por Rees (2010). White (2006), além de indicar as terapias de tratamento anteriormente citadas, também menciona o uso de criocirurgia. Foy, Rashmir-Haven e Brashier (2002) afirmam que técnicas de preparação de vacinas e anticorpos monoclonais têm sido desenvolvidas para promover o reconhecimento imunológico e rejeição tumoral.

3 DIAGNÓSTICO DE NEOPLASIAS EM EQUINOS

Segundo Savage (2001) os sinais clínicos que devem levantar a suspeita de neoplasias são geralmente inespecíficos. No entanto, se um equino idoso ou com mais de 15 anos apresentar perda de peso, mau estado nutricional, inapetência, febre intermitente, edema dos membros, cólica crônica, doença respiratória crônica, diarreia insidiosa crônica ou mau desempenho, a neoplasia deve ser considerada no diagnóstico diferencial.

Antes de se pensar em um tratamento deve-se proceder um diagnóstico confiável do tipo de neoplasia, sempre que possível com biópsia (DAGLI; LUCAS, 2006).

Como alternativa, Saulez et al. (2004) relatam um caso no qual o exame diagnóstico morfológico e citológico não era viável através de técnicas invasivas, ele foi então realizado através de resultados da imunofenotipagem de amostras do fluido pleural, o que determinou a linhagem dos linfócitos.

Em relação ao sarcóide, segundo Foy, Rashmir-Haven e Brashier (2002) não é recomendada a biópsia parcial de tipos como o oculto, o nodular ou o verrucoso pequeno, para que se evite mudança na morfologia e comportamento da lesão, o diagnóstico definitivo é então baseado no exame histológico do tumor, após sua excisão completa (FOY; RASHMIR-HAVEN; BRASHIER, 2002 e LAVOIE; HINCHCLIFF, 2008). Para a realização da biópsia, toda neoplasia deve ser seccionada centralmente em um plano perpendicular a superfície epidérmica. Biópsia através de punção não é recomendada porque os sarcóides equinos geralmente são bifásicos com um componente dérmico e um epidérmico. (FOY; RASHMIR-HAVEN; BRASHIER, 2002).

O diagnóstico de melanoma equino geralmente é baseado na aparência visual e pode ser confirmado usando exame histológico, as lesões são compostas principalmente de melanócitos e melanófagos (VALENTINE, 1995).

4 TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO EM EQUINOS

A quimioterapia anticancerígena pode ser considerada uma atividade recente mesmo na medicina humana, seu primeiro uso foi em 1942, durante a Segunda Guerra Mundial, com a mostarda nitrogenada, em um paciente com linfoma. Em medicina veterinária é ainda mais atual, sendo os primeiros relatos de estudos datados de 1983. Nas últimas décadas ocorreu um enorme progresso onde novas drogas são descobertas a cada ano e novos protocolos são submetidos a testes (LANORE; DELPRAT, 2004). Os estudiosos baseiam essa busca no fato de que o uso somente da excisão cirúrgica é muitas vezes mal sucedida, além de ter a complicação comum de recidiva após a remoção incompleta do tumor. Por esta razão, a administração de quimioterápicos intralesionais muitas vezes é utilizada como uma técnica adjuvante ou alternativa à excisão de neoplasias cutâneas em cavalos (HEWES; SULLINS, 2006).

Apesar dos médicos veterinários usarem muitos dos mesmos quimioterápicos usados para tratar tumores em humanos, observa-se muito menos toxicidade em animais. Isso ocorre também porque os protocolos veterinários tendem a usar doses mais baixas e combinações menos agressivas de quimioterápicos (CHUN, 2001).

O uso da quimioterapia sistêmica é indicado quando o animal possui neoplasias sistêmicas ou metastáticas, mas também costuma ser utilizada em casos nos quais a cirurgia ou a radiação não são opções viáveis (CHUN, 2001). Atualmente, a quimioterapia deve ser sempre considerada no pós-operatório de pacientes com tumores potencialmente metastáticos (BERG, 1998).

Seu uso é muito mais efetivo contra neoplasias microscópicas, por isso ela costuma ser utilizada após a excisão cirúrgica do tumor. Porém há uma exceção, os linfossarcomas, que respondem muito bem a quimioterapia mesmo sem cirurgia (FLANDERS, 2001).

Dagli e Lucas (2006) afirmam que para instituir o tratamento é necessário determinar qual tipo de neoplasia por exame histopatológico, uma vez confirmado qual e que tipo de tumor o animal tem, pode-se buscar as melhores alternativas para sua cura. É importante também que se faça uma avaliação das condições gerais do animal, principalmente em relação à função renal, hepática e hematológica. Além disso, para avaliar a resposta ao tratamento, a sugestão é que se faça o estadiamento clínico da neoplasia antes e após o tratamento, utilizando, por exemplo, o sistema TNM (T = tumor, N = linfonodos regionais, M =

metástases) de acordo com o tipo de tumor, publicado pela Organização Mundial de Saúde (OMS).

Os autores supracitados ainda afirmam que os medicamentos usados na quimioterapia, de maneira geral, interferem com a síntese de DNA e RNA ou com a replicação celular. Infelizmente esse efeito não ocorre somente nas células neoplásicas, mas também nas normais, principalmente aquelas que se multiplicam constantemente como as da medula óssea, epitélios, gônadas e folículos pilosos. Devido a isso que os efeitos tóxicos associados com o uso de agentes antineoplásicos na veterinária são alopecia (em cães de pelo com crescimento contínuo), alterações gastrointestinais (por lesão do epitélio), mielossupressão e redução da resposta imune, podendo levar a trombocitopenia e anemia.

Há diversas maneiras de se utilizar o tratamento quimioterápico. Isolado, com o uso de apenas drogas quimioterápicas para o tratamento do animal. Como adjuvante utilizado como um procedimento complementar a outra modalidade terapêutica, geralmente cirurgia. E como neoadjuvante, que também seria um procedimento complementar, porém é utilizada antes do tratamento local ou regional com outra técnica. É recomendado que a quimioterapia adjuvante seja iniciada o mais rápido possível, de preferência logo após a cirurgia. Ainda é importante salientar que este tratamento não deve afetar a cicatrização da ferida cirúrgica. A quimioterapia neoadjuvante é utilizada com a intenção de reduzir o volume tumoral antes de algum procedimento como cirurgia ou radioterapia (LANORE; DELPRAT, 2004).

Dagli e Lucas (2006) discutem ainda que alguns protocolos de tratamento preconizam o uso de um único agente antineoplásico para resolução de um tumor. Contudo, em 1979, Goldie e Coldman (1979) refutaram essa teoria, pois descobriram que as células tumorais desenvolvem resistência intrínseca decorrente de alterações genéticas, então se postulou que o tratamento de indução deveria ser mais agressivo e usar diferentes tipos de fármacos antineoplásicos para maximizar a morte celular, atingindo populações em diferentes fases do ciclo. Estes agentes quimioterápicos têm pré-requisitos para serem utilizados, devendo atuar no tumor promovendo sua remissão se utilizados como medicamentos únicos, ter mecanismos de ação diferentes, preferencialmente não ter sobreposição de efeitos tóxicos, e devem ser utilizados na dose máxima tolerada.

Sobre o uso local da quimioterapia, Théon (1998a) afirma que é baseado no benefício terapêutico da aplicação de medicamento diretamente no tecido do tumor, ou seja, administração tópica ou intratumoral de agentes citotóxicos. Porém sua formulação deve ser de liberação lenta. Esta modalidade de tratamento é muito eficaz para tumores cutâneos e não

resulta em danos permanentes ao tecido normal, além de eliminar a necessidade de alta concentração sistêmica. No entanto, Spugnini (2011) argumenta que quimioterápicos em solução viscosa de óleo de gergelim têm limitações que incluem o vazamento da emulsão após a injeção intratumoral e imprevisibilidade de sua estabilidade e densidade.

4.1 Medicamentos quimioterápicos

Atualmente existem inúmeras drogas antineoplásicas com distintos mecanismos de ação. Os agentes ciclo-dependentes como a ciclofosfamida, por exemplo, são ativos sobre todas as células que estão em atividade. Sua eficácia pode variar de acordo com a fase do ciclo e com sua concentração sérica. Há também agentes que são fase-dependentes, ativos unicamente sobre as células que estão em uma fase específica do ciclo celular. Sua eficácia depende da duração de sua ação, quanto mais permanecer no organismo, maior a chance de atingir a célula na fase específica na qual é ativo. Os alcalóides da vinca (vincristina e vimblastina) são exemplos deste tipo de antineoplásico. Já os antimetabólitos bloqueiam a síntese de DNA por terem analogia estrutural de componentes necessários a ela. E, por fim, há a doxorubicina, um agente intercalante que atua por meio da inibição da topoisomerase II, necessária para a replicação do DNA (LANORE; DELPRAT, 2004).

Dagli e Lucas (2006) expõem uma classificação para os medicamentos mais utilizados em quimioterapia, incluindo-os nos seguintes grupos: alquilantes, antimetabólitos, antimicrotúbulos, antibióticos, antiinflamatórios e outros.

4.1.1 Alquilantes

Segundo Dagli e Lucas (2006) eles contêm um grupo alquil que se combina com outras moléculas; e de acordo com Lanore e Delprat (2004) são ciclo dependentes, entretanto atuam independente da fase do ciclo celular. São muito efetivos quando as células estão se dividindo ativamente e são dose dependentes. Tem ação dirigida ao DNA, porém sem ação seletiva sobre as células neoplásicas. A alquilação do DNA resulta em quebra da cadeia e erros de codificação da sequência gênica, o que leva a morte celular e mutagênese. Os agentes deste grupo pertencem às seguintes classes: mostardas nitrogenadas (ifosfamida, melfalano, ciclofosfamida e clorambicil), aziridinas (tiotepa e mitomicina C), alquisulfonatos,

nitrosuréias (carmustina e lomustina), e derivados hidrazínicos (procarbazina e decarbazina) (DAGLI; LUCAS, 2006).

4.1.2 Antimetabólitos

Dagli e Lucas (2006) afirmam que são definidos como subsequências que possuem semelhanças químicas com as estruturas necessárias para o funcionamento fisiológico das células, sendo suficientemente diferentes para intervir com a utilização de metabólitos essenciais. Além disso, também interferem com a função do DNA e RNA, incorporando-se a eles em lugar dos nucleotídeos ou bloqueando mecanismos de biossíntese de enzimas. Sua ação é geralmente fase-específica, no período de síntese do DNA. Nesse grupo encontramos o metotrexato, a citarabina e o 5-fluorouracil (5-FU).

4.1.3 Antimicrotúbulos

São agentes que interrompem a divisão celular na metáfase, interferindo com os microtúbulos que formam o fuso. Incluem três classes de antineoplásicos: os alcaloides da vinca (vincristina, vimblastina, vindesina e vinorelbina), os taxanos (decetaxel e paclitaxel), e os derivados da epipodofilotoxina (etoposide e tenoposide). Os alcaloides da vinca além de interromperem a divisão celular também inibem a síntese de ácidos graxos e de proteínas (DAGLI; LUCAS, 2006).

4.1.4 Antibióticos

Trata-se de um grupo heterogêneo de moléculas, que possuem algumas características que os agrupam como o modo de ação, a origem geralmente provinda de microrganismos, e a sensibilidade à resistência do tipo MDR (*multi drug resistance*) (LANORE; DELPRAT, 2004). Os utilizados como agentes antineoplásicos são produtos da fermentação natural de várias espécies do gênero *Streptomyces*, alguns tem efeito citocida ou citostático, e podem apresentar também efeito como antineoplásico. Os mais utilizados em medicina veterinária são as antraciclina (doxorubicina, daunorubicina, epirubicina e idarrubicina), actinomicina D, mitoxantrone e bleomicina.

4.1.5 Anti-inflamatórios

Segundo Dagli e Lucas (2006) os mais utilizados são os esteroidais, incluindo os glicocorticóides, que tem demonstrado bons resultados no tratamento de neoplasias hematopoiéticas, linfóides e mastocitomas. Por exemplo, a prednisolona, a qual se liga a receptores citoplasmáticos e inibe a síntese de DNA. Segundo Lanore e Delprat (2004) o piroxicam, um anti-inflamatório não esteroidal, tem eficácia equivalente à da quimioterapia no tratamento paliativo de carcinomas de células de transição e da vesícula urinária em cães.

4.1.6 Outros agentes

São medicamentos que não apresentam características em comum, como derivados de platina, enzimas, etc.

4.2 Quimioterapia sistêmica

Os objetivos da quimioterapia sistêmica incluem maximizar a morte das células tumorais, enquanto minimiza a toxicidade para o paciente, a exposição de profissionais da saúde e, no caso de medicina veterinária, de proprietários e tratadores. Na medicina de equinos o objetivo final do uso da quimioterapia no caso de tumores malignos hematológicos é promover a remissão mais longa possível com a melhor qualidade de vida. Os protocolos com múltiplas drogas são os mais utilizados, pois reduzem as chances das células tumorais apresentarem resistência adquirida (BURNS; COUTO, 2009).

Burns e Couto (2009) têm tratado linfomas em equinos de maneira diferenciada na Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade do Estado de Ohio, nos Estados Unidos da América. Apesar de serem tumores de baixa ocorrência, e o prognóstico a longo prazo continuar incerto, a quimioterapia sistêmica tem sido administrada nesses casos e tem tido resultados aceitáveis a bons. Inicia-se o tratamento com um protocolo de indução que consiste de três drogas: um agente alquilante, um antimetabólito e um corticosteroide. É utilizada ciclofosfamida (1g/450kg IV), citarabina (1-1,5g/tratamento, IM ou SC) administrados alternadamente a cada duas semanas, e prednisolona (1mg/kg, VO) diariamente. Este protocolo foi chamado de CAP, e normalmente resulta na remissão completa ou parcial em

duas a quatro semanas. A maioria dos pacientes fica com o tumor controlado por seis a oito meses, sendo que costuma ocorrer recidiva após a descontinuidade do tratamento.

Saulez et al. (2004) relata sua experiência de diagnóstico, tratamento e remissão de um linfoma torácico, ocorrido em uma égua, foi realizada quimioterapia sistêmica, com a administração de citarabina, ciclofosfamida e prednisolona. Não houve nenhum efeito adverso.

Burns e Couto (2009) também utilizaram com algum sucesso a doxorubicina (30-65mg/m² a cada 2-3 semanas) em Ohio (EUA) nos casos de recidiva de linfoma multicêntrico, porém houve ocorrência de sinais de cardiotoxicidade da droga. Outros agentes que tem sido utilizados como componente único de tratamento de neoplasias em equinos nesta instituição tem sido a L-asparaginase (50.000-70.000UI IM a cada 2-3 semanas), a ciclofosfamida (1g IV a cada 2-3 semanas) e a vincristina (2,5-3mg IV a cada 2-3 semanas). Os autores ainda indicam os corticosteróides como uma opção econômica para tratamento paliativo de tumores, pois reduzem a inflamação e o edema ao seu redor.

4.3 Quimioterapia local

Foy, Rashmir-Haven e Brashier (2002) afirmam que a quimioterapia local pode ser aplicada por uso tópico ou intratumoral, essa última é utilizada com quimioterápicos em meio oleoso, aquoso ou em forma de microesferas.

Os mesmo autores comentam que na última década foram desenvolvidos implantes intralesionais que permitem uma alta concentração da droga no tumor por um longo período de tempo. Esses podem consistir de uma matriz de colágeno de alto peso molecular que contém um agente quimioterápico e um modificador vasoativo (epinefrina) ou de óleo de gergelim esterilizado, para que seja efetuada a liberação lenta, e pra que mantenha uma elevada proporção da droga no tumor. Os resultados com a cisplatina em óleo têm sido extremamente bons.

Pucket e Gilmour (2011) afirmam que a quimioterapia intralesional com cisplatina, mitomicina-C e bleomicina já foram comprovados como tratamentos bem sucedidos para CCE, porém podem ser inacessíveis para alguns proprietários devido ao seu elevado custo. Contudo, o uso intratumoral de 5-fluorouracil se demonstrou efetivo e de baixo custo.

4.3.1 Cisplatina

A cisplatina tem sido utilizada com sucesso para o tratamento de algumas neoplasias em equinos. Os tumores que podem ser tratados com cisplatina intralesional incluem formas cutâneas de CCE, papilomas, sarcóide, sarcomas, linfomas e melanomas (SAVAGE, 2001). É uma das drogas quimioterápicas mais eficazes no tratamento de tumores sólidos, mas seu efeito é limitado pela sua toxicidade sistêmica (SPUGNINI, 2011).

Esta droga consiste em um composto inorgânico que possui platina em sua molécula, intercala-se no interior do DNA formando ligações que impedem as funções de transcrição e replicação. É excretada ainda ativa via renal e, devido a isso, costuma ser muito nefrotóxica (DAGLI; LUCAS, 2006).

Segundo Théon (1993) a dose de cisplatina intratumoral em meio oleoso para equinos é de $0,97 \text{ mg/cm}^3$ de tumor, aplicada a cada duas semanas, totalizando aproximadamente quatro tratamentos. Lavoie e Hinchcliff (2008) afirmam que a remissão por um ano ocorreu em aproximadamente 90% dos animais utilizando o protocolo de 1 mg/cm^3 de tumor, por pelo menos quatro sessões, com intervalos de uma a duas semanas. Tumores maiores que 20 cm^3 devem ser tratados usando cisplatina a $3,3 \text{ mg/ml}$ (10 mg de Platinol em 1ml de água e 2ml de óleo de gergelim purificado).

Em estudo de Théon (2007) no qual 573 casos de neoplasias variadas de equinos foram tratados com o uso de cisplatina intratumoral em veículo oleoso, houve uma taxa de cura de 93,3% dos tumores em geral por, no mínimo, quatro anos de observação. Nesse estudo, com apenas uma aplicação, os sarcóides tiveram uma taxa de cura de 96,3%, os linfomas de 96%, os carcinomas de células escamosas de 88%, os sarcomas de tecido mole de 85% e os melanomas de 81%. Os fatores que mais influenciaram no controle tumoral foram o protocolo de tratamento, o estágio do tumor e o fato do animal já ter sido submetido a tratamento prévio. Este mesmo autor assegura que nos EUA a cisplatina não é cara, é amplamente disponível e é mais eficiente que qualquer outra droga já relatada em tumores de pele em equinos.

Em 1999, Théon realizou um estudo onde utilizava animais com sarcóide ou CCE, um grupo iniciava o tratamento com cisplatina intratumoral imediatamente após a cirurgia, o outro grupo só após a cicatrização da lesão cirúrgica. Foi demonstrado que não há diferença significativa para o controle tumoral entre o início do tratamento imediatamente após a excisão cirúrgica ou somente após a ferida cirúrgica estar cicatrizada (geralmente duas

semanas). A única diferença encontrada foi um pior prognóstico para neoplasias com uma alta taxa de proliferação que foram tratadas com cisplatina só após a cicatrização da ferida cirúrgica (THÉON, 1999).

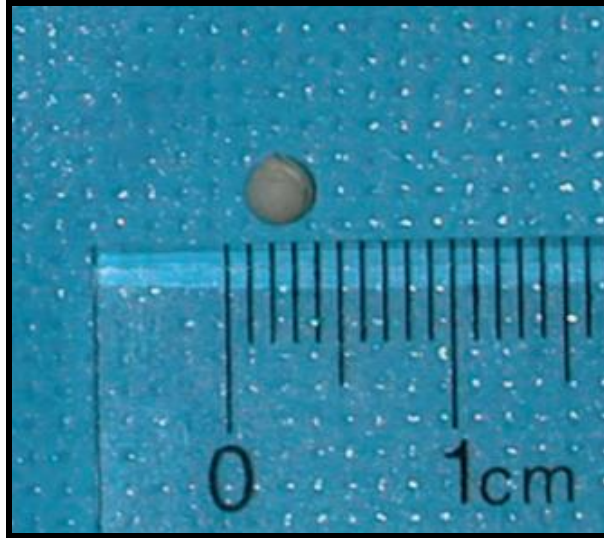
Théon et al. (1997) ainda descreve outro estudo, onde utilizou 25 equinos com CCE periocular para verificar a diferença na eficácia da cisplatina e da bleomicina. O tratamento foi realizado com quatro aplicações de cada medicação em formulação de liberação lenta, em intervalos de duas semanas entre cada uma. A dose utilizada de cisplatina foi de $1\text{mg}/\text{cm}^3$ de tecido e a de bleomicina foi de $1\text{UI}/\text{cm}^3$ de tecido. Em um ano a taxa de controle local para lesões tratadas com cisplatina foi de $93\% \pm 6\%$, já com bleomicina foi $78\% \pm 10\%$, esse resultado não apresenta diferença significativa entre as drogas. Os autores indicam o uso de cisplatina intratumoral por apresentar melhor benefício terapêutico e pelo custo mais baixo do tratamento.

Contudo, Grego, Maia e Benevento (2008) relatam que a cisplatina intratumoral não apresentou resultados satisfatórios para o tratamento de um hemangiossarcoma subcutâneo.

Knottenbelt (2000) assegura que há dificuldades na aplicação de cisplatina intratumoral em meio oleoso, tais como vazamento durante a aplicação e imprevisibilidade na consistência e estabilidade da emulsão. Além do risco de injeção acidental no próprio veterinário pela má restrição do animal ou má anestesia local.

Hewes e Sullins (2006) relatam uma maneira alternativa de aplicar cisplatina intratumoral nos equinos, pela introdução de microesferas no tumor. Essas microesferas são biodegradáveis e fabricadas a partir de um material disponível comercialmente (sulfato de cálcio e sulfato de dextrose), onde a cisplatina é adicionada a uma concentração final de 7%. Cada microesfera é moldada tendo três milímetros de diâmetro (Figura 2), contendo aproximadamente 1,6mg de cisplatina por esfera.

Figura 2 – Microesfera de cisplatina



Fonte: Hewes e Sullins, (2006).

O experimento realizado por estes autores utilizou esta técnica e incluiu 59 equídeos com variados tumores de pele. Os animais com neoplasias pequenas (menores que 1,5 cm de diâmetro) e acessíveis eram tratados somente com a implantação de microesferas de cisplatina. Equinos com massas maiores tinham a neoplasia retirada por excisão cirúrgica, laser de CO² ou laser diodo de gálio-alumínio-arsênio (980nm), e depois recebiam o implante das microesferas. Os animais recebiam novo tratamento a cada 30 dias caso fosse necessário, entretanto a maioria dos equídeos recebeu apenas duas aplicações. Nesse estudo a taxa de cura por dois anos foi de 83%.

Para este procedimento, os cavalos foram sedados e foi realizada anestesia local. Uma incisão de um centímetro foi feita adjacente à neoplasia com uma lâmina de bisturi, então uma pinça mosquito ou Kelly foi utilizada para inserir a microesfera de cisplatina através da incisão. Após sua implantação, era realizada sutura simples em “X”. Dependendo do tamanho da massa, microesferas adicionais eram colocados a 1,5 cm de intervalo (HEWES; SULLINS, 2006).

Os autores ainda afirmam que a implantação de microesferas de cisplatina é mais conveniente e mais precisa que injeção intralesional desta droga em meio oleoso. Além disso, o custo de cada microesfera durante o experimento foi de cinco dólares, o que deixa o procedimento acessível economicamente. Atualmente, o valor de cada microesfera nos EUA é de 25 dólares (Wedgewood Pharmacy, 2011).

A excisão cirúrgica seguida da implantação de microesferas de cisplatina também foi efetiva no tratamento de um osteossarcoma localizado no tarso e metatarso de um cavalo da raça Árabe. Uma parte dos ossos foi retirada e a cisplatina foi implantada no defeito ósseo. A

ferida cirúrgica cicatrizou bem e não ocorreu recidiva em mais de oito anos após o procedimento (GUTIERREZ-NIBEYRO; SULLINS; POWERS, 2010).

4.3.2 Bleomicina

Dagli e Lucas (2006) descrevem a bleomicina como um antibiótico que pode ser utilizado para o tratamento de neoplasias em equinos, e consiste em uma família de peptídeos bioativos que contém ácido bleomicínico. Liga-se ao DNA, resultando na quebra de uma ou ambas as fitas dessa molécula. Pode ser usada em aplicação intramuscular, subcutânea, intravenosa ou intralesional. Sua eliminação ocorre primariamente via renal, não é tóxica para a medula óssea. Segundo Tozon e Cemazar (2007), em medicina veterinária, a segunda droga mais utilizada em eletroquimioterapia é a bleomicina, sendo a primeira a cisplatina.

4.3.3 5-Fluorouracil

O 5-FU é um composto inativo, depende da ativação intracelular para exercer efeitos citotóxicos, transformando-se em fluorouridina trifosfato, a qual se incorpora ao DNA resultando em alterações funcionais do mesmo. Pode ser administrado pela via tópica, intralesional e intravenosa e é indicado em protocolos quimioterápicos combinados para o tratamento de carcinomas e sarcomas. Os efeitos tóxicos costumam ocorrer na medula óssea e trato gastrointestinal, mas dependem da dose e via de administração (DAGLI; LUCAS, 2006).

Cotovio (2005) relata um caso de CCE na membrana nictitante de um equino que foi tratado com excisão cirúrgica, crioterapia e 5-FU intralesional e que não apresentou recidiva em oito meses. O procedimento primeiramente realizado foi a excisão total da lesão, com uma margem de segurança de cerca de 0,5cm. Seguido da aplicação de crioterapia no local da excisão, durante dois ciclos de 15 segundos. Sete dias após a cirurgia procedeu-se a administração subconjuntival de 2ml de 5-fluorouracil em solução aquosa de 0,5% em três pontos da ferida cirúrgica. Pucket e Gilmour (2011) também demonstraram que o uso de 5-fluorouracil (5-FU) intralesional foi efetivo em cinco casos de equinos com CCE na pálpebra, além de ser um tratamento de baixo custo.

Para o tratamento de 14 equinos com sarcóide o uso do 5-FU intratumoral teve resultado mais satisfatório que outras modalidades de tratamento, tendo uma taxa de resolução de 71% a curto prazo (seis meses) e de 61,5% a longo prazo (três anos), no estudo de Stewart,

Rush e Davis (2006). Tumores menores que 5cm³ eram tratados com 5-FU, os maiores eram excisados cirurgicamente e após recebiam o tratamento intralesional. O 5-FU era aplicado a cada duas semanas até a resolução tumoral, sendo necessária uma média de cinco aplicações, a dose utilizada foi de 50mg/cm³ de tumor.

Fortier e Mac Harg (1994) descrevem também o uso tópico de 5-FU como sendo extremamente eficiente no tratamento de 11 casos de CCE na região genital de equinos, quando utilizado em conjunto ou não com excisão cirúrgica. A aplicação do 5-FU foi realizada diariamente nas três fêmeas do estudo e a cada 14 dias nos oito machos, isso devido ao prepúcio preservar a droga no local. Todos os machos tiveram remissão tumoral em cinco aplicações, por no mínimo sete meses, e todas as fêmeas também não tiveram recidiva em cinco meses, sendo seu tempo médio de tratamento de 3,7 meses. Esses autores afirmam ainda que os tumores maiores, verrucosos e com taxa de crescimento maior tiveram uma melhor resposta ao tratamento, provavelmente por terem um índice mitótico maior.

Roels (1998) utilizou com sucesso o 5-FU tópico como tratamento de um fibrossarcoma no prepúcio de um pônei. A pomada de 5-FU a 0,5% era aplicada a cada 14 dias, foram necessárias seis aplicações, e não ocorreu recidiva após seis meses.

A pomada tópica AW-3-Ludes (Knottenbelt, D. C., Division of Equine Studies, Leahurst, Neston, South Wirral, Reino Unido) também tem mostrado algum sucesso no tratamento sarcóides. Ela contém uma variedade de metais pesados e compostos antimitóticos como o 5-fluorouracil e a tiouracila. É administrada em dias sucessivos ou alternados por três a cinco tratamentos e a resposta deve ser evidente nas cinco a dez semanas seguintes, sendo notada como necrose e descamação do tecido (FOY; RASHMIR-HAVEN; BRASHIER, 2002).

4.3.4 Mitomicina C

A mitomicina C é um agente alquilante que pertence à classe das aziridinas e é mais efetiva quando as células estão em divisão (DAGLI; LUCAS, 2006). Seu principal efeito é inibir a síntese e a replicação de DNA através de ligações cruzadas entre adenina e a guanina em três locais diferentes. Os efeitos da mitomicina C no DNA parecem continuar por no mínimo oito meses após o tratamento, imitando assim os efeitos das radiações ionizantes (RAYNER; VAN ZYL, 2006).

Rayner e Van Zyl (2006) trataram dez casos de CCE ocular com excisão tumoral utilizando laser de dióxido de carbono e aplicação de mitomicina C perioperatória. Onde uma esponja estéril embebida em uma solução de 0,4 mg/ml de mitomicina C foi aplicada ao tecido ocular por um minuto em cinco olhos, e por cinco minutos nos olhos restantes. Concluiu-se que a aplicação do quimioterápico por cinco minutos alcançou a uma taxa de cura de 80%, sem recidiva por, no mínimo, 11 meses. Porém, a aplicação por apenas um minuto resultou em cura em 60% dos casos. Foi então observado que o uso da mitomicina C é uma forma eficaz, prontamente disponível, segura e barata de ser utilizada como terapia adjuvante da ablação com laser de CO² de CCE ocular. Conclui-se que a aplicação para o tecido tratado, por cinco minutos, oferece uma taxa de sucesso comparável com o uso de radioterapia e superior ao da excisão cirúrgica unicamente.

Malalana, Knottenbelt e McKane (2010) também utilizaram o tratamento com mitomicina C tópica para o CCE periocular e obtiveram bons resultados. O tratamento apenas com mitomicina C resultou em resolução de seis casos em oito tratados. E utilizando mitomicina C e excisão cirúrgica, uma boa resposta foi obtida em sete de nove casos. O protocolo de tratamento consistiu de 0,2 ml de mitomicina C a 4% instilada no saco conjuntival do olho afetado, a cada seis horas, em ciclos de sete dias de tratamento seguido por sete dias sem tratamento. Isso foi repetido até a regressão completa do tumor ou até quatro ciclos de tratamento.

4.4 Mecanismos de resistência à quimioterapia

Lanore e Delprat (2004) afirmam que a resistência constitui uma limitação à eficácia do quimioterápico. Mais comumente ocorre por fatores intrínsecos, porém pode ter causas extrínsecas também. Os fatores intrínsecos se referem aos mecanismos biológicos das células encarregados de reparar ou impedir as lesões induzidas pelos produtos químicos. Pode ser primária (presente antes da quimioterapia) ou secundária, que surge após o tumor ser exposto ao agente citotóxico. São dois os mecanismos possíveis, a célula pode modificar seu genótipo/fenótipo ou selecionar uma subpopulação resistente. As causas extrínsecas estão relacionadas com os mecanismos farmacológicos ou anatômicos que impedem que a droga atinja seu alvo.

Os mesmos autores afirmam que a resistência intrínseca pleotrópica ou a múltiplas drogas corresponde a uma diminuição da concentração da droga no interior da célula alvo.

Isso se deve à ativação da glicoproteína Gp170, que é codificada pelos genes MDR1 e 2, e tem a função de bomba de efluxo. O quimioterápico entra na célula normalmente, porém é bombeado de forma ativa para fora da célula pela Gp170. Esse mecanismo, quando ativo, se torna em um grande problema para o tratamento, pois é um tipo de resistência a múltiplas drogas.

Ainda Lanore e Delprat (2004) descrevem que a resistência tumoral a apenas um grupo de antineoplásicos pode ser devido a um mecanismo da membrana, a uma alteração no metabolismo intracelular, a uma modificação dos alvos intracelulares, a um aumento dos mecanismos de reparação, ou pela destruição das moléculas dos quimioterápicos.

5 OUTROS TRATAMENTOS PARA NEOPLASIAS EM EQUINOS

Savage (2001) elenca algumas modalidades de tratamentos que podem ser realizados nos casos de neoplasias em equinos, são eles: excisão cirúrgica, radioterapia, quimioterapia tópica ou intralesional. White (2006) ainda propõe a criocirurgia e a hipertermia por radiofrequência. Ainda pode ser citada a imunoterapia, como uma das modalidades mais contemporâneas para o tratamento de neoplasmas (THÉON, 1998a).

A cirurgia tem sido o pilar do tratamento para tumores de equinos (THÉON, 1998a; DAGLI; LUCAS, 2006). Porém as abordagens com tratamento conservador, que preservam a função e a aparência, estão sendo cada vez mais utilizados na prática clínica. Como exemplo, temos a imunoterapia e a quimioterapia intratumoral, a última baseada na aplicação direta de uma droga de liberação lenta no tecido alvo. Já a imunoterapia produz efeitos antitumorais principalmente através da ação dos mecanismos naturais de defesa do hospedeiro contra células tumorais (THÉON, 1998a). Burns e Couto (2009) afirmam que a aplicação de drogas antineoplásicas tópicas ou intratumorais já são os principais tipos de tratamento utilizados no caso de tumores cutâneos equinos.

Segundo Foy, Rashmir-Haven e Brashier (2002) a modalidade de tratamento selecionada deve ser determinada pela localização, tamanho e agressividade do tumor, experiência clínica e disponibilidade de serviços, equipamentos e instalações do estabelecimento médico veterinário. E Wilkie (2010) afirma que independentemente do tratamento utilizado, exames de acompanhamento frequentes e contínuos resultam no maior sucesso a longo prazo. A recidiva pode acontecer no local inicial da neoplasia e deve ser diferenciada de tecido de granulação associado ao tratamento.

5.1 Excisão cirúrgica

A excisão cirúrgica costuma ser recomendada para reduzir o volume do tumor e então melhorar a eficiência de morte celular das células tumorais com o uso de terapias adjuvantes (FOY; RASHMIR-HAVEN; BRASHIER, 2002). No caso de sarcóides equinos, sua remoção por excisão cirúrgica convencional tem demonstrado uma taxa de recidiva de 50% a 64%, com a maioria ocorrendo dentro de seis meses (BEARD; WILKIE, 2002; FOY; RASHMIR-HAVEN; BRASHIER, 2002). É recomendado, ao usar esta técnica, que se utilize uma margem de segurança de 0,5 a 1 cm de diâmetro de tecido aparentemente normal (FOY;

RASHMIR-HAVEN; BRASHIER, 2002). A recidiva é intimamente dependente da invasividade, tipo e localização do tumor, e da capacidade de obter a margem de segurança adequada. Ela pode ocorrer dentro de dias da excisão incompleta, e é seguida por rápida deiscência da sutura da ferida e consequente incapacidade de cicatrização (LAVOIE e HINCHCLIFF, 2008).

Beard e Wilkie (2002) recomendam, no caso de sarcóide ou CCE extensos e infiltrativos na região ocular, que seja realizada a enucleação ou a exenteração do globo ocular, assim é garantida uma maior margem de segurança. Estes autores realizaram tal procedimento e obtiveram sucesso em quatro casos, sem recorrência tumoral entre seis a 42 meses.

Em 31 casos de CCE do pênis e prepúcio, Mair, Walmsley e Phillips (2000) obtiveram sucesso com a técnica de excisão cirúrgica em 81% dos animais, sem ocorrência de recidiva por pelo menos um ano.

5.2 Excisão cirúrgica com laser de dióxido de carbono

Segundo Palmer (2002) o laser de CO² emite uma luz em comprimento de onda de 1.064nm e é muito hidrofílico. Essa sua propriedade fornece a dissecação precisa e a vaporização do tecido na superfície do corpo, com o mínimo de hemorragia. A vantagem do uso dessa técnica para tumores cutâneos é a coagulação térmica das margens cirúrgicas, aumentando a eliminação das células neoplásicas nos tecidos adjacentes. Os efeitos clínicos do laser de CO² são alcançados através do aumento da temperatura do tecido alvo a ponto de que ele seja coagulado (50°C) ou vaporizado (100°C).

A excisão cirúrgica com laser de dióxido de carbono e ablação de sarcóides permite a dissecação precisa com o mínimo de dano ao tecido normal, a cura sem complicações, além de excelentes resultados cosméticos (FOY; RASHMIR-HAVEN; BRASHIER, 2002), no entanto, deve ser combinada com outras modalidades de tratamento para evitar recidiva do tumor, como a quimioterapia intralesional, tópica ou sistêmica, ou a imunoterapia (FOY; RASHMIR-HAVEN; BRASHIER, 2002; PALMER, 2002).

A taxa de cura média para o uso do laser de CO² como tratamento único para CCE e sarcóide no estudo retrospectivo de McCauley, Hawkins e Adams (2002), na Universidade de Purdue, nos EUA, foi de 70%; isso vai ao encontro do afirmado por Lavoie e Hinchcliff (2008), onde a recidiva para casos de sarcóide foi de 29%.

5.3 Imunoterapia

Uma das opções terapêuticas sugerida por Dagli e Lucas (2006) para o tratamento de tumores é o uso de imunomoduladores (que causam modificação das respostas biológicas), os quais aumentam a resposta imune ativa. As células neoplásicas podem apresentar proteínas na sua superfície que as diferem de células normais, e essa diferença pode levar o sistema imune a gerar uma resposta. Os principais mecanismos imunes de destruição de células tumorais são as células NK (*natural killer*) e as células T citotóxicas, essas podem ser modulados de maneira a ter maior resposta a neoplasias. A maioria dos agentes imunoestimulantes proporciona um incremento ativo e não específico da resposta imune. Como exemplo, os interferons, e indutores de interferon, as interleucinas, o bacilo Calmette-Guérin (BCG) e seus derivados, o *Propionibacterium acnes* (ou *Corynebacterium parvum*), *Staphylococcus aureus* COWAN I, vacina bacteriana mista e o levamisol.

O imunomodulador mais comumente usado para o tratamento de sarcóide é o bacilo Calmette-Guérin, uma cepa atenuada de *Mycobacterium bovis*. Seu mecanismo exato de ação é incerto, mas acredita-se que pode induzir uma imunidade tumor-específica. O resultado antineoplásico envolve uma resposta de hipersensibilidade retardada contra a neoplasia na qual é injetado, onde o tumor é destruído por macrófagos que geram proteólise e sintetizam radicais livres citotóxicos, e por linfocinas citotóxicas produzidas por linfócitos T sensibilizados e células *natural killer*. Devido aos pacientes poderem entrar em choque anafilático depois de duas ou mais injeções é recomendada a pré-medicação com flunixin meglumine e corticosteróides (FOY; RASHMIR-HAVEN; BRASHIER, 2002).

Na Universidade Minnesota (EUA), Nogueira et al. (2006) realizou um estudo piloto em 2006 utilizando como tratamento o creme de imiquimode 5% em 15 equinos com sarcóides. O imiquimode, uma imidazoquinolinamina, é um modificador da resposta imune com potente atividade antiviral e antitumoral em humanos e animais. O fator facilitador dessa técnica é que os proprietários dos animais utilizavam o creme topicamente na neoplasia do animal três vezes por semana, durante 32 semanas, ou até a resolução tumoral, sem necessidade de internação ou reencontro com o médico veterinário. Dos 15 animais tratados, 12 demonstraram redução da massa tumoral de mais de 75%, e desses, nove desapareceram completamente. A autora ainda relata que o custo médio do tratamento para resolução da neoplasia, em sarcóides de tamanho médio, foi de 600,00 a 800,00 dólares, valor comparável com a realização de excisão cirúrgica, excisão com laser de CO² e criocirurgia. No Brasil, na

Universidade de Brasília, Foseca et al. (2010) obteve sucesso no tratamento de um CCE na região do casco de um equino utilizando ressecção cirúrgica e uso de creme de imiquimode a 5% por 15 semanas.

Outra categoria de imunoterapia é a vacina autógena, que tem sido utilizada experimentalmente para o tratamento de sarcóides. A transferência de porções de tumores, homogeneização do tumor, ou extratos de células tumorais podem estimular a produção de novos tumores ou a regressão de já existentes. A regressão de sarcóide tem ocorrido em vários cavalos com sarcóides refratários, após o transplante de um cavalo para outro. Mas devido a outros tratamentos menos invasivos frequentemente funcionarem bem, e ao transplante de tumor trazer riscos, como a transmissão de outras doenças, este procedimento somente deve ser tentado nos casos refratários (FOY; RASHMIR-HAVEN; BRASHIER, 2002).

No estudo de Espy (2008) foi realizada a técnica de administração de implante autólogo em 15 animais com sarcóide e a regressão tumoral foi observada em 80% dos casos. Um segmento do tumor é retirado do animal e é seccionado em 12 a 16 cubos com $0,125\text{cm}^3$ ($0,5 \times 0,5 \times 0,5\text{cm}$) cada. Esses são colocados em nitrogênio líquido envolvidos por uma gaze enquanto o paciente é preparado para cirurgia. O equino é anestesiado e é realizada tricotomia em quatro pontos ao longo do pescoço, ventral ao ligamento nugal, e é realizada antissepsia e anestesia local. Em cada ponto o cirurgião faz uma incisão em estocada, divulsionando um espaço no subcutâneo e coloca três a quatro cubos de sarcóide congelado no interior do espaço criado. Uma sutura em “X” é realizada para unir os bordos da incisão. A regressão tumoral deve ser observada entre 90 a 120 dias após a realização do procedimento, mas pode levar até 180 dias.

5.4 Agonistas dos receptores H2

Segundo Savage (2001) também podem ser considerados no tratamento de tumores os antagonistas do receptor H2 (como a cimetidina) que têm sido propostos para tratamento de melanomas em equinos. A dose utilizada é de 2,5 mg/kg, via oral (VO), três vezes ao dia (TID), por dois a três meses, de acordo com o resultado. A teoria que se propõe para seu mecanismo de ação é que animais com tumores podem apresentar um número excessivo de células T supressoras, as quais diminuem a capacidade do paciente em estabelecer uma resposta antineoplásica. A histamina pode agir como um agonista das células T, aumentando ainda mais a incapacidade do animal de constituir resposta imunológica. Assim, um

antagonista do receptor H2 poderia diminuir a atividade das células T e aumentar a possibilidade de resposta antitumoral.

Goetz et al. (1990) obteve um bom resultado com o uso de cimetidina no controle de melanomas em cavalos de pelagem tordilha. Os três equinos utilizados no experimento foram tratados com cimetidina (2,5mg/kg de peso corporal, VO, TID) por dois meses a um ano. Durante o tratamento o número e o tamanho dos melanomas diminuiu substancialmente (50 a 90%), permanecendo estáveis por mais de dois anos e meio. Rees (2010) e White (2006) citam o mesmo protocolo, porém após a regressão tumoral foi recomendado que fosse mantida a terapia com cimetidina via oral, uma vez por dia, com a dose de 1,6mg/kg, por tempo indeterminado.

No entanto, Laus et al. (2010) da Universidade de Camerino (Itália) utilizando cimetidina por 60 dias como tratamento em 15 cavalos de pelagem tordilha com melanomas não encontraram diferença significativa entre tamanho e número de tumores antes e após o tratamento. Neste estudo os animais foram divididos em três grupos: um grupo controle (não recebia tratamento), outro que recebia 3,5mg/kg VO, duas vezes ao dia (BID) e o último 7,5 mg/kg VO, uma vez ao dia (SID).

5.5 Radioterapia

Outra opção de tratamento é a radioterapia, sua base biológica é a radiação ionizante, que causa dissipação de energia nos tecidos. Após completar uma ou mais divisões normais, a célula falha em passar pela mitose. Tanto a célula neoplásica quanto a célula normal são afetadas, contudo, as normais tem maior capacidade de reparação, isso leva a uma resposta seletiva da radiação. Alguns tecidos normais são mais radiosensíveis que outros, portanto se a dose de radiação necessária para a resolução do tumor exceder a tolerância do tecido adjacente, o tratamento pode ser inviável (THÉON, 1998b).

Há duas maneiras de realizar o tratamento, existe a teleterapia, onde a fonte de radiação está colocada a certa distancia (um metro) do local da neoplasia, esta técnica geralmente não está disponível para equinos e é utilizada para tumores grandes ou muito aderidos e profundos no tecido. A outra modalidade é a braquiterapia, onde uma fonte radioativa, como iodo ou irídio, é colocada diretamente na área neoplásica a ser tratada. Nessa última, a dose da radiação pode ser administrada com maior precisão e segurança (SAVAGE, 2001).

O prognóstico para o tratamento com radioterapia depende de inúmeros fatores, tais como a proliferação de células tumorais e a extensão, localização e tipo do tumor. A radioterapia costuma ser muito efetiva para, em ordem decrescente, carcinomas de células escamosas, papiloma, sarcóide, sarcomas de tecido mole e melanomas. É uma modalidade de tratamento muito eficaz, porém razões logísticas limitam o seu uso na oncologia equina (THÉON, 1998b).

Foy, Rashmir-Haven e Brashier (2002) consideram que a principal vantagem da braquiterapia é a liberação contínua de radiação no local do tumor, poupando o tecido saudável adjacente, e que para sarcóides agressivos, recidivantes e cirurgicamente inacessíveis, essa modalidade deve ser considerada. Vários radioisótopos diferentes têm sido utilizados para este procedimento nesse tipo de neoplasia. Lavoie e Hinchcliff (2008) afirmam que a taxa de cura média para o uso de braquiterapia intersticial como tratamento para sarcóides utilizando iridium-192 é de 87% a 94%, ouro-198 e radônio-222 é de 92% e rádio-226 e cobalto-60 maior que 60%. Já em sarcóides perioculares, o tratamento com radiação (braquiterapia) é caro e difícil de administrar, entretanto resultou em um ótimo desfecho, com 98% de cura no estudo de Knottenbelt (2000), onde 66 animais foram avaliados.

Em estudo de Théon e Pascoe (1995) com 115 equinos com tumores perioculares, incluindo CCEs e sarcóides, foi utilizado o tratamento com implante de iridium-192 intratumoral. Após um ano da realização do procedimento, 86,6% dos animais que tinham sarcóide e 81,8% dos animais que tinham CCEs estavam curados, e após cinco anos, 74% e 63,5%, respectivamente, estavam sem recidivas. As reações adversas à exposição crônica à radiação incluíram fibrose palpebral (10,4%), catarata (7,8%), e ceratite e ulceração da córnea (6,9%). E as mudanças cosméticas foram alopecia permanente em 21,7% dos equinos e despigmentação do pelo em 78,3%.

Mosunic (2004), em estudo retrospectivo do Hospital Veterinário da Universidade da Georgia, na Grécia, relatou 157 casos de equinos com CCE na região periocular. Os animais que não receberam tratamento adjuvante com radioterapia tiveram uma recidiva tumoral de 44,1%, porém, os animais que fizeram o tratamento adjuvante, tiveram apenas 11,9% de recidiva.

5.6 Eletroquimioterapia (EQT)

Outro tipo de tratamento indicado por Rols, Tamzali e Teissié (2002) e Tozon e Cemazar (2007) é a eletroquimioterapia. A eletropulsção é conhecida por aumentar drasticamente o efeito de drogas antitumorais *in vivo*, combinando a aplicação de impulsos elétricos nos tumores (induz, em condições adequadas, a permeabilização reversível da membrana celular) com a administração de drogas quimioterápicas (com alvos intracelulares não permeáveis ou pouco permeáveis), cuja entrada nas células é facilitada pela abertura dos poros da membrana. Os quimioterápicos utilizados no estudo de Tozon e Cemazar (2007) foram cisplatina ou bleomicina, e os resultados demonstraram que a EQT é altamente eficaz e localmente segura, independente da histologia do tumor, do quimioterápico ou protocolo utilizado.

Em estudo no qual tratou 48 equídeos com sarcóide, sendo 194 massas tumorais, Tamzali et al. (2011) afirmam que a EQT com cisplatina (1mg/ml) em meio aquoso, com ou sem excisão cirúrgica dos tumores foi efetiva. Foi utilizada uma dose de 0,3mg de cisplatina para cada cm³ de tecido tumoral, sendo realizadas aplicações em vários pontos. Após cinco minutos eram colocados dois eletrodos em contato com a pele onde duas series de oito pulsos elétricos com duração de 100µs e com uma frequência de 500Hz eram aplicados. O tratamento era repetido a cada duas semanas até que nenhum sinal de lesão fosse observada, a média de tratamentos por animal foi de 3,6 sessões. A taxa de recidiva tumoral por equino, em quatro anos de avaliação, foi de apenas 2,1%, e por tumor tratado, foi de 0,5%.

No caso de melanoma foi relatado sucesso no tratamento em apenas duas sessões com a utilização em conjunto de aplicação de solução de cisplatina 0,5% intratumoral e de eletroterapia. A dose total para cada melanoma variou entre quatro a oito miligramas de cisplatina, dependendo do tamanho e consistência da lesão. Cinco minutos depois da infiltração do quimioterápico foram aplicadas ondas de oito pulsos elétricos bifásicos, de duração de 50 + 50µs cada, com uma frequência de um Hertz, e com intervalos inter-pulso de um milissegundo (sendo o tempo de tratamento total de 7,1 ms/cm² de área tratada) (SPUGNINI, 2011).

A EQT é efetiva tanto quando utilizada como primeiro tratamento de um tumor, como quando usada após múltiplos tratamentos. Além disso, é efetiva também em neoplasias recidivantes (TAMZALI et al., 2011).

5.7 Criocirurgia

A criocirurgia com nitrogênio líquido (-185°C) ou óxido nitroso (-80°C) é um tratamento adequado em relação ao custo benefício em vários casos. As células tumorais são destruídas por cristais de gelo que se formam no seu interior, rompendo as paredes e matando o tecido (FOY; RASHMIR-HAVEN; BRASHIER, 2002). Pode ser utilizado com um único congelamento ou com duas sequencias seguidas (congelar e degelar), sendo mais recomendado para CCE palpebral. É associada com a despigmentação local da pele e do pelo (WILKIE, 2010).

Lavoie e Hinchcliff (2008) relatam que a taxa de cura média para o uso da criocirurgia como tratamento único para sarcóide é de 79%. Em Cuba, Carmona, Aguilar e Manso (2001) realizaram o tratamento criocirúrgico com nitrogênio líquido em 23 equinos com sarcóide e obtiveram uma taxa de cura de 100% dos casos, levando em consideração um acompanhamento de seis meses após o procedimento. Sendo que em apenas três animais foi necessária uma segunda aplicação do tratamento.

5.8 Hipertermia

Segundo Wilkie (2010) a hipertermia por radiofrequência envolve a passagem de uma corrente elétrica de radiofrequência (2 MHz) entre dois eletrodos. O tecido entre essas duas sondas oferece resistência, o que resulta em energia térmica sendo transferida para ele, sua temperatura aumenta para 50°C em uma área de 1cm². Essa técnica não deve ser utilizada como a única modalidade de tratamento para tumores que sejam mais profundos do que 3mm ou aqueles com mais de quatro a cinco centímetros de diâmetro, pois é indicada apenas para tumores superficiais.

Foy, Rashmir-Haven e Brashier, (2002) acreditam que o ponto positivo da hipertermia por radiofrequência é que as células malignas são mais suscetíveis às altas temperaturas do que as células normais, apesar de múltiplas aplicações serem necessárias para que este método seja eficaz. Outra vantagem do tratamento com hipertermia é que reforça os efeitos antineoplásicos da radioterapia, imunoterapia e quimioterapia. Relata-se que o tratamento de sarcóide com o uso de hipertermia intratumoral induzida por radiofrequência (ortovoltagem) tem sido bem sucedido. Lavoie e Hinchcliff (2008) e Rees (2010) ainda indicam seu uso para tratamento de CCE periocular ou peniano, e de sarcóides.

6 CONCLUSÃO

Há vários tipos de tumores que ocorrem em equinos e muitas possibilidades de tratamentos para o médico veterinário que recebe um desses casos. Em um primeiro momento deve ser realizado o diagnóstico com precisão do tipo de lesão que o animal tem, o que já exclui lesões não tumorais. Preferencialmente deve ser realizada biópsia ou citologia do tecido para uma confirmação, além da neoplasia ser estagiada e medida, assim o veterinário terá mais embasamento para determinar qual o tratamento de escolha, e terá dados para avaliar o andamento de sua eficiência.

Um ponto determinante para escolha do tratamento são os equipamentos e a infraestrutura que o veterinário tem a disposição. Como foi visto anteriormente há procedimentos que necessitam de maior investimento como a radioterapia, cirurgia com laser de CO² e eletroquimioterapia. Outro fator determinante é a disponibilidade dos agentes antineoplásicos na região/país de atuação do médico veterinário, tendo em vista que algumas drogas ainda não estão disponíveis em todos os países. Pode-se salientar que os custos com o procedimento escolhido pode ser um limitante, contudo, relatou-se neste trabalho algumas modalidades com valores acessíveis a maioria dos proprietários. O tempo de tratamento e a quantidade de vezes que o procedimento deverá ser repetido também devem ser levados em consideração na escolha, para que sejam possíveis e convenientes para o cliente.

Já está claro que há uma menor taxa de recidiva em casos em que a excisão cirúrgica é realizada juntamente com alguma terapia adjuvante.

Apesar da grande maioria dos artigos encontrados terem origem no exterior, a quimioterapia local como tratamento de neoplasias cutâneas em equinos é viável no Brasil. Existe acesso aos fármacos e os médicos veterinários já tem experiência com essas drogas na clínica de pequenos animais. Portanto, os hospitais veterinários que atendem tanto pequenos como grandes podem facilmente ampliar o atendimento de seu setor de oncologia para atender equinos.

Para o conhecimento da autora, não há outro trabalho no Brasil que tenha revisado os tratamentos quimioterápicos utilizados em equinos.

REFERÊNCIAS

- AINSWORTH, D. M.; CHEETHAM, J. Disorders of the respiratory system. In: REED, S. M.; BAYLY, W. M.; SELTON, D. C. **Equine Internal Medicine**. 3. ed. Saint Louis: Saunders Elsevier, 2010. cap. 9, p. 623-831.
- BAKER, J. R.; ELLIS, C. E. A survey of post mortem findings in 480 horses 1958 to 1980: (1) causes of death. **Equine Veterinary Journal**, London, v. 13, n. 1, p. 43-46, jan. 1981.
- BARBET, J. L.; BAXTER, G. M.; MCMULLAN, W. C. Enfermidades de la piel. In: COLAHAN, P. T., et al. **Medicina y Cirugía Equina**. 4. ed. Buenos Aires: Inter-médica, 1998, cap.14, p. 1447-1601.
- BEARD, W. L.; WILKIE, D. A. Partial orbital rim resection, mesh skin expansion, and second intention healing combined with enucleation or exenteration for extensive periocular tumors in horses. **Veterinary Ophthalmology**, Raleigh, v. 5, n. 1, p. 23-28, mar. 2002.
- BERG, J. Principles of oncologic orofacial surgery. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 13, n. 1, p. 38-41, feb. 1998.
- BERGMAN, P. J. Cancer biology, metastasis, and paraneoplasia. In: ROSENTHAL, R. C. **Veterinary Oncology Secrets. Questions you will be asked on rounds, in the clinic, in oral exams**. Philadelphia: Hanley and Belfus Inc, 2001, cap. 2, p. 5-10.
- BRUM, J. S.; SOUZA, T. M.; BARROS, C. S. L. Aspectos epidemiológicos e distribuição anatômica das diferentes formas clínicas do sarcóide equino no Rio Grande do Sul: 40 casos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, Rio de Janeiro, v. 30, n. 10, p. 839-843, out. 2010.
- BURNS, T. A.; COUTO, C. G. Systemic Chemotherapy for Oncologic Diseases. In: ROBINSON, N. E.; SPRAYBERRY, K. A. **Current Therapy in Equine Medicine**. 6. ed. Saint Louis: Saunders Elsevier, 2009, cap. 4, p. 15-18.
- BUECHNER-MAXWELL, V. Skin tumors. In: ROBINSON, N. E.; SPRAYBERRY, K. A. **Current Therapy in Equine Medicine**. 6. ed. Saint Louis: Saunders Elsevier, 2009, cap. 151, p. 692-697.
- CARMONA, J. M., AGUILAR, F. G., MANSO, N. L. Tratamiento cirioquirúrgico del sarcoide equino. **Revista de Producción Animal**, Camagüey, v. 13, n. 2, p. 65-66, 2001.
- CESCON, G. T. et al. Estudo da prevalência de neoplasias em equinos no Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (2007-2011). In: Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária, 38., 2011, Florianópolis. **Posters**. Florianópolis: Sociedade Brasileira de Medicina Veterinária, Sociedade Catarinense de Medicina Veterinária, 2011.
- CHUN, R. Theory of chemotherapy. In: ROSENTHAL, R. C. **Veterinary Oncology Secrets. Questions you will be asked on rounds, in the clinic, in oral exams**. Philadelphia: Hanley and Belfus Inc, 2001, cap. 12, p. 67-70.

COTOVIO, M. et al. Tratamento cirúrgico e médico (5-fluorouracilo) de um carcinoma das células escamosas na membrana nictitante de um cavalo. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, Lisboa, v. 100, n. 555-556, p. 219-221, dez 2005.

CULLEN, J. M.; PAGE, R.; MISDORP, W. An Overview in Cancer Pathogenesis, Diagnosis and Management. In: MEUTEN, D. J. **Tumors in domestic animals**. 4. ed. Iowa: Blackwell, 2002, cap. 1, p. 3-44.

DAGLI, M. L. Z.; LUCAS, S. R. R. Agentes antineoplásicos. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. cap. 54, p. 667-686.

DICIONÁRIO MÉDICO, Bibliomed Inc. Disponível em:
<<http://boasaude.uol.com.br/dic/index.cfm?lookup=N>>. Acesso em: 21 jan. 2012.

ESPY, B. M. K. How to Treat Equine Sarcoids by Autologous Implantation. In: Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners, 54., 2008, San Diego. **Artigo**. San Diego: American Association of Equine Practitioners, 2008, p. 6-10.

EVANS, H. J. Molecular genetic aspects of human cancers: the 1993 Frank Rose Lecture. **British Journal of Cancer**, Edinburgh, v. 68, n. 6, p. 1051-1060, dec. 1993.

FLANDERS, J. A. Principles of surgical oncology. In: ROSENTHAL, R. C. **Veterinary Oncology Secrets. Questions you will be asked on rounds, in the clinic, in oral exams**. Philadelphia: Hanley and Belfus Inc, 2001, cap. 10, p. 55-60.

FLEURY, C. et al. The study of cutaneous melanomas in Camargue-type gray-skinned horses (2): epidemiological survey. **Pigment Cell and Melanoma Research**, La Jolla, v. 13, n. 1, p. 47-51, feb. 2000.

FONSECA, F. A. et al. Associação de imiquimode e ketanserina no tratamento de carcinoma de células escamosas. In: Conferencia Anual da ABRAVEQ, 11., 2010, São Paulo. **Artigos**. São Paulo: Associação Brasileira dos Médicos Veterinários de Equídeos, 2011.

FORTIER, L. A.; MAC HARG, M. A. Topical use of 5-fluorouracil for treatment of squamous cell carcinoma of the external genitalia of horses: 11 cases (1988-1992). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 205, n.8, p. 1183-1185, oct. 1994.

FOY, J. M.; RASHMIR-HAVEN, A. M.; BRASHIER, M. K. Common Equine Skin Tumors. **The Journal of the Veterinary Surgeon in General Practice**, Oxford, v. 24, n. 3, p. 242-254, mar. 2002.

GRECO, G. M.; MAIA, L. M. P.; BENEVENTO, S. Hemangiossarcoma subcutâneo resistente à aplicação intra-tumoral de cisplatina. In: Conferência Anual da ABRAVEQ, 9, 2008, São Paulo. **Artigos científicos**. São Paulo: Associação Brasileira de Médicos Veterinários de Equídeos, 2008, p. 88.

GOETZ, T. E. et al. Cimetidine for treatment of melanomas in three horses. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 196, n. 3, p. 449-452, feb. 1990.

GOLDIE, J. H.; COLDMAN, A. J. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. **Cancer treatment reports**, Bethesda, v. 63, n. 12-13, p. 1727-1733, dez. 1979.

GUTIERREZ-NIBEYRO, S. D.; SULLINS, K. E.; POWERS, B. E. Treatment of appendicular osteosarcoma in a horse. **Equine Veterinary Education**, Newmarket, v. 22, n. 11, p. 540-544, nov. 2010.

HENDRIX, D. V. H. Equine Ocular Squamous Cell Carcinoma. **Clinical Techniques in Equine Practice**, Philadelphia, v. 4, n. 1, p. 87-94, mar. 2005.

HEWES, C. A.; SULLINS, K. E. Use of cisplatin-containing biodegradable beads for treatment of cutaneous neoplasia in equidae: 59 cases (2000-2004). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 229, n. 10, nov. 2006.

KING, T. C. et al. Therapeutic management of ocular squamous cell carcinoma in the horse: 43 cases (1979-1989). **Equine Veterinary Journal**, London, v. 23, n. 6, p. 449-452, nov. 1991.

KNOTTENBELT, D. C. A Suggested Clinical Classification for the Equine Sarcoid. **Clinical Techniques in Equine Practice**, Philadelphia, v. 4, n. 4, p. 278-295, dec. 2005.

KNOTTENBELT, D. C. Sarcoid Transformation in Wound Sites. In: STASHACK, T. S.; THEORET, C. L. **Equine Wound Management**. 2. ed. Iowa:Wiley-Blackwell, 2008, cap. 14, p. 585-608.

KNOTTENBELT, D. C.; KELLY, D. F. The diagnosis and treatment of periorbital sarcoid in the horse: 445 cases from 1979 to 1999. **Veterinary Ophthalmology**, Raleigh, v. 3, n. 2-3, p. 169-191, jun. 2000.

KNOTTENBELT, D. C.; PASCOE, R. R. **Afeções e distúrbios do cavalo**. São Paulo: Manole, 1998.

LANORE, D.; DELPRAT, C. **Quimioterapia anticancerígena**. São Paulo: Roca, 2004.

LAUS, F. et al. Evaluation of cimetidine as a therapy for dermal melanomatosis in grey horse. **Israel Journal of Veterinary Medicine**, Rishon Le-Zion, v. 65, n.2, p. 48-52, 2010.

LAVOIE, J. P.; HINCHCLIFF, K. W. **Blackwell's five Minute Veterinary Consult: Equine**. Iowa: Wiley-Blackwell, 2008.

MAIR, T. S., WALMSLEY, J. P., PHILLIPS, T. J. Surgical treatment of 45 horses affected by squamous cell carcinoma of the penis and prepuce. **Equine Veterinary Journal**, London, v. 32, n. 5, p. 406-410, sep. 2000.

- MALALANA, F.; KNOTTENBELT, D.; MCKANE, S. Mitomycin C, with or without surgery, for the treatment of ocular squamous cell carcinoma in horses. **Veterinary Record**, London, v. 167, n. 10, p. 373-376, sep. 2010.
- MCCAULEY, C. T.; HAWKINS, J. F.; ADAMS, S. B. Use of a carbon dioxide laser for surgical management of cutaneous masses in horses: 32 cases (1993–2000). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 220, n. 8, p. 1192-1197, apr. 2002.
- MORRIS, D. D. Enfermidades del sistema hemolinfático. In: COLAHAN, P. T. et al. **Medicina y Cirugía Equina**. 4. Ed. Buenos Aires: Inter-médica, 1998. cap.16, p. 1619-1715.
- MOSUNIC, C. B. et al. Effects of treatment with and without adjuvant radiation therapy on recurrence of ocular and adnexal squamous cell carcinoma in horses: 157 cases (1985–2002). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 225, n. 11, p. 1733-1738, dec. 2004.
- NOGUEIRA, S. A. F. Efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of equine sarcoids: a pilot study. **Veterinary Dermatology**, Oxford, v. 17, n. 4, p. 259–265, aug. 2006.
- PALMER, S. E. Treatment of Common Cutaneous Tumors Using the Carbon Dioxide Laser. **Clinical Techniques in Equine Practice**, Philadelphia, v. 1, n. 1, p. 43-50, mar. 2002.
- PAULINO, C. A.; HUEZA, I. M. Agentes imunoestimulantes e imunossupressores. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. cap. 55, p. 687-697.
- PUCKET, J. D.; GILMOUR, M. A. Intralesional 5-fluorouracil (5-FU) for the treatment of eyelid squamous cell carcinoma in 5 horses. **Equine Veterinary Education**, Newmarket, may. 2011. Early view, disponível em <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.2042-3292.2011.00259.x/abstract>>, acesso em 14 jan. 2012.
- RAGLAND, W. L.; KEOWN, G. H.; SPENCER, G. R. Equine Sarcoid. **Equine Veterinary Journal**, London, v. 2, n. 1, p. 2-11, jan. 1970.
- RAMOS, A. T. Estudo de tumores em bovinos, ovinos, equinos e suínos. 2004. 59 f. Dissertação (**Mestrado em Medicina Veterinária**) - Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2004.
- RAYNER, S. G.; VAN ZYL, N. The use of mitomycin C as an adjunctive treatment for equine ocular squamous cell carcinoma. **Australian Veterinary Journal**, Brunswick, v. 84, n. 1-2, p. 43-46, jan. 2006.
- REES, C. A. Disorders of the skin. In: REED, S. M.; BAYLY, W. M.; SELLON, D. C. **Equine Internal Medicine**. 3. ed. Saint Louis: Saunders Elsevier, 2010. cap. 13, p. 1491-1586.
- ROELS, S. et al. Successful treatment of an equine preputial fibrosarcoma using 5-fluorouracil/evaluation of the treatment using quantitative PCNA and Ki67 (MIB 1) immunostaining (case report). **Zentralblatt für Veterinärmedizin. Reihe A**, Berlin, v. 45, n. 10, p. 591-598, dec. 1998.

ROLS, M. P.; TAMZALI, Y.; TEISSIÉ, J. Electrochemotherapy of horses. A preliminary clinical report. **Bioelectrochemistry**, Amsterdam, v. 55, n. 1-2, p. 101-105, jan. 2002.

ROWLAND, P. H. Role of the pathologist in veterinary oncology. In: ROSENTHAL, R. C. **Veterinary Oncology Secrets. Questions you will be asked on rounds, in the clinic, in oral exams**. Philadelphia: Hanley and Belfus Inc, 2001, cap. 7, p. 29-41.

SAULEZ, M. N. et al. Use of chemotherapy for treatment of a mixed-cell thoracic lymphoma in a horse. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 224, n. 5, p. 733-738, mar. 2004.

SAVAGE, C. J. **Segredos em Medicina de Equinos: respostas necessárias ao dia-a-dia na clínica, no campo, em exames orais e escritos**. Porto Alegre: Artmed, 2001.

SCOTT, D. W.; MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E. **Muller & Kirk's Small Animal Dermatology**. 6. ed. Philadelphia: Elsevier, 2001.

SOUZA, T. M. et al. Estudo retrospectivo de 761 tumores cutâneos em cães. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 36, n. 2, p. 555-560, mar. 2006.

SOUZA, T. M. et al. Prevalência dos tumores cutâneos de equinos diagnosticados no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 5, p. 379-382, mai. 2011.

SPUGNINI, E. P. et al. Electrochemotherapy for the treatment of multiple melanomas in a horse. **Journal of Equine Veterinary Science**, Wildomar, v. 31, n. 3, p. 430-433, mar. 2011.

STEWART, A. A.; RUSH, B.; DAVIS, E. The efficacy of intratumoural 5-fluorouracil for the treatment of equine sarcoids. **Australian Veterinary Journal**, Brunswick, v. 84, n. 3, p. 101-106, mar. 2006.

TAMZALI, Y. et al. Successful treatment of equine sarcoids with cisplatin electrochemotherapy: A retrospective study of 48 cases. **Equine Veterinary Journal**, London, jul. 2011. Early view, disponível em <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.2042-3306.2011.00425.x/abstract>>, acesso em 15 jan. 2012.

THÉON, A. P. Intralesional and topical chemotherapy and immunotherapy. **The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice**, Philadelphia, v. 14, n. 3, p. 659-671, dec. 1998a.

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

THÉON, A. P. et al. Comparison of intratumoral administration of cisplatin versus bleomycin for treatment of periocular squamous cell carcinomas in horses. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 58, n. 4, p. 431-436, apr. 1997.

- THÉON, A. P. et al. Comparison of perioperative versus postoperative intratumoral administration of cisplatin for treatment of cutaneous sarcoids and squamous cell carcinomas in horses. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 215, n. 11, p. 1655-1660, dec. 1999.
- THÉON, A. P. et al. Intratumoral chemotherapy with cisplatin in oily emulsion in horses. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 202, n. 2, p. 261-267, 1993.
- THÉON, A. P. et al. Long-term outcome associated with intratumoral chemotherapy with cisplatin for cutaneous tumors in equidae: 573 cases (1995–2004). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 230, n. 10, p. 1506-1513, may. 2007.
- THÉON, A. P., PASCOE, J. R. Iridium-192 interstitial brachytherapy for equine periocular tumours: treatment results and prognostic factors in 115 horses. **Equine Veterinary Journal**, London, v.27, n. 2, p. 117-121, mar. 1995.
- TOZON, N.; CEMAZAR, M. Electrochemotherapy in veterinary medicine. In: Mediterranean Conference on Medical and Biomedical Engineering and Computing, 11., 2007, Slovenia. **Miscellaneous papers**. Slovenia: Medicon, 2007. p. 586-588.
- VALENTINE, B. A. Equine melanocytic tumors: a retrospective study of 53 horses (1988 to 1991). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lawrence, v. 9, n. 5, p. 291-297, sep. 1995.
- WEDGEWOOD PHARMACY. New Jersey. Disponível em <<http://www.wedgewoodpharmacy.com/news/press-room/compounded-implantable-cisplatin-beads-now-available.html>>, acesso em 21 jan. 2012.
- WELLER R. Epidemiology, etiology, and public health. In: ROSENTHAL, R. C. **Veterinary Oncology Secrets. Questions you will be asked on rounds, in the clinic, in oral exams**. Philadelphia: Hanley and Belfus Inc, 2001, cap. 1, p. 1-3.
- WHITE, S. D. Doenças da pele. In: SMITH, B. P. **Medicina Interna de Grandes Animais**. 3. ed. Barueri: Manole, 2006, cap. 38, p.1200-1232.
- WILKIE, D. A. Equine Ophthalmology. In: REED, S. M.; BAYLY, W. M.; SELLON, D. C. **Equine Internal Medicine**. 3. ed. Saint Louis: Saunders Elsevier, 2010. cap. 17, p. 2184-2235.