

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**TERAPÊUTICA DO CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS CUTÂNEO EM  
FELINOS DOMÉSTICOS: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

**CAROLINE SAVI**

**PORTO ALEGRE**

**2021/2**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**TERAPÊUTICA DO CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS CUTÂNEO EM  
FELINOS DOMÉSTICOS: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

**Autor:** Caroline Savi

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

**Orientador:** Cristiano Gomes

**PORTO ALEGRE**

**2021/2**

Caroline Savi

TERAPÊUTICA DO CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS CUTÂNEO EM  
FELINOS DOMÉSTICOS: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

APROVADO POR:

---

Prof. Dr. Cristiano Gomes

Orientador e Presidente da Comissão

---

Prof. Dr. Alan Gomes Pöppl

Membro da Comissão

---

MV. Izadora Loeff Zardo

Membro da Comissão

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer a todos que encontrei durante minha jornada no curso de Medicina Veterinária.

Agradeço à minha família, que tornou possível meu sonho de estudar na UFRGS, e que mesmo a distância fez presença por meio de videochamadas e cuidados.

Aos meus avós, Nair e Caulino, que não puderam estar presentes até o fim dessa jornada, mas que todos os dias carregou seu amor e inspiração no meu coração.

Agradeço à minha professora Ana Cristina e a todos do laboratório de anatomia, que me acompanharam desde a entrada na faculdade, me acolheram e me deram um novo lar dentro da UFRGS.

Agradeço a todos do Laboratório de Patologia – SPV pelo acolhimento, por todos os ensinamentos e por me permitir admirar cada vez mais a área.

Agradeço ao Hospital Veterinário SOS e à Cats Indoor, por abrir meus caminhos na clínica e por permitir me descobrir dentro da veterinária.

Agradeço à Sophia, por todo o apoio a realizar meu trabalho e meus lazes, por me dar uma família nova e ao incentivo a me tornar alguém melhor.

Agradeço à Márcia, por me inspirar a viver da melhor maneira possível.

Agradeço aos meus amigos, em especial Beatriz, Augusto, Daniela, Nicole, Ana, Lígia, Henrique, Natasha e Juliana.

Agradeço à minha família de quatro patas por todo o amor e felicidade transmitidos, em especial Benji, Laika, Kira, Mel, Nikki e Totó. Também ao Bento, Emma, Enzo e Mel.

Agradeço a todos que tiveram papel importante na minha formação acadêmica, profissional, e também, pessoal.

## RESUMO

O Carcinoma de Células Escamosas (CCE) é uma neoplasia de pele de importância significativa na clínica médica de felinos domésticos. Seu desenvolvimento está intimamente relacionado à exposição à Radiação Ultravioleta (UVR), e estudos recentes demonstram sua associação também à formação prévia de Carcinoma Bowenoide *in situ* e infecção pelo *Felis catus* papilomavírus. Diversos aspectos ambientais e corporais definem a quantidade de UVR absorvida pelo paciente. A hipopigmentação da pele e pelos, e ausência dos mesmos, determinam a maior prevalência do CCE em gatos brancos e em regiões de face como pavilhão auricular, plano nasal e pálpebras. A lesão inicial e pré-neoplásica é caracterizada por queratose actínica, com eritema, descamação, alopecia, edema, formação de crostas e espessamento da epiderme. Ao se tornar crônica e neoplásica, a lesão pode apresentar ulcerações, erosão e perda tecidual. O diagnóstico é realizado através dos sinais clínicos, histórico de exposição solar, exclusão de outros diferenciais e, principalmente, exames laboratoriais para a confirmação diagnóstica. O diagnóstico e tratamento precoces são de extrema importância para estabelecimento de melhor prognóstico. A seleção terapêutica depende das características e estadiamento da neoplasia, como também de fatores relacionados ao tutor, como a aceitação do procedimento, dos efeitos colaterais, mudanças estéticas, recursos financeiros, disponibilidade de equipamentos e fármacos no local em que o animal vive. A exérese cirúrgica possibilita remoção completa do tumor, porém, pode exigir técnicas reconstrutivas agressivas e aceitação da mudança estética pelo tutor. A criocirurgia é capaz de induzir remissão total em lesões pequenas e superficiais, sem gerar maiores complicações. A radioterapia e eletroquimioterapia também apresentaram resultados positivos, altas taxas de resposta e efeitos adversos brandos. A plesioterapia se mostrou eficaz em tratamentos com aplicação única, portanto é uma opção para aqueles que não desejam passar por múltiplas anestésias. A quimioterapia intratumoral obteve boas respostas quando associada a outras terapias adjuvantes. A terapia fotodinâmica é indicada somente para lesões superficiais, além de apresentar altas taxas de recorrência e baixo tempo de remissão. A aplicação de imiquimod é uma opção conservadora, pouco invasiva e indicada como tratamento adjunto a outras técnicas. Os métodos descritos na literatura demonstraram resultados positivos no controle do CCE.

**Palavras-Chave:** Carcinoma de Células Escamosas. Oncologia felina. Terapêutica. Dermatologia felina.

## ABSTRACT

Squamous Cell Carcinoma (SCC) is a skin neoplasm of significant importance in the clinic of domestic cats. Its development is closely related to Ultraviolet Radiation (UVR) exposure, and recent studies have also shown its association with previous bowenoid *in situ* carcinoma formation and *Felis catus* papillomavirus infection. Several environmental and body aspects define the amount of UVR absorbed by the patient. The skin and hair's hypopigmentation, and their absence, determine the higher prevalence of SCC in white cats and in facial regions such as the pinna, nasal planum and eyelids. The initial and pre-neoplastic lesion is characterized by actinic keratosis, with erythema, scaling, alopecia, edema, crusting and epidermis thickening. Once it becomes chronic and neoplastic, the lesion can present ulcerations, erosion and tissue loss. The diagnosis is made through clinical signs, history of sun exposure, exclusion of other differentials and, mainly, laboratory tests for diagnostic confirmation. Early diagnosis and treatment are extremely important to establish a better prognosis. Therapeutic selection depends on the characteristics and staging of the neoplasm, as well as factors related to the owner, such as acceptance of the procedure, side effects, aesthetic changes, financial resources, availability of equipment and drugs where the animal lives. Surgical excision allows complete tumor removal with clean margin, however, it may require aggressive reconstructive techniques and acceptance of the aesthetic change by the owner. Cryosurgery is able to induce total remission in small and superficial lesions, without generating major complications. Radiotherapy and electrochemotherapy also showed positive results, high response rates and mild adverse effects. Plesiotherapy proved to be effective in treatments with a single application, therefore it is an option for those who do not intend to undergo multiple anesthetics. Intratumoral chemotherapy had good responses when associated with other adjuvant therapies. Photodynamic therapy is indicated only for superficial lesions, in addition to having high recurrence rates and short remission time. The application of imiquimod is a conservative and minimally invasive option, indicated as an adjunct treatment to other techniques. The methods described in the literature achieved positive results in the control of SCC.

**Keywords:** Squamous Cell Carcinoma. Feline Oncology. Therapeutic. Feline Dermatology.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – CCE em (A) pavilhão auricular e (B) plano nasal de felino, com apresentação crostosa, ulceração profunda e perda tecidual..... 15
- Figura 2** – Apresentação macroscópica da queratose actínica em região periocular de felino, com formação de crostas e eritema..... 18
- Figura 3** – Apresentação macroscópica do Carcinoma de Células Escamosas *in situ* em felino..... 19
- Figura 4** – A presença do PV na célula faz com que, ao entrar em contato com a UVR, ela não seja capaz de realizar apoptose. Dessa maneira, há replicação celular mesmo com os danos em seu DNA. A proliferação de células lesadas e mutadas pelo PV induz a neoformação (MUNDAY; KIUPEL, 2010)..... 21
- Figura 5** – Apresentação microscópica de queratose actínica, com (A) hiperplasia epidérmica e (B) ortoqueratose..... 24
- Figura 6** – Apresentação microscópica de BISC. (A) A proliferação de queratinócitos atípicos é limitada na epiderme, sem comprometimento da membrana basal. Também estão presentes lesões de (B) elastose solar na derme e espessamento do estrato córneo da epiderme. (C) Pele normal adjacente à lesão..... 24
- Figura 7** – Apresentação microscópica de CCE. (A) Proliferação de células neoplásicas (asterisco preto) invadindo a derme (seta preta). (B) Formação de pérolas de queratina (seta azul) em CCE bem diferenciado..... 25
- Figura 8** – Técnica cirúrgica de nosectomia em felino. (A) Incisão da pele, cartilagens nasais e turbinados. (B) Sobreposição da pele ao defeito nasal através de uma sutura em bolsa de tabaco..... 31
- Figura 9** – Técnica reconstrutiva aplicada em um animal diagnosticado com CCE em região dorsal do plano nasal. (A) Aspecto da lesão após a excisão tumoral, poupando as bordas laterais e ventral da narina. (B) Criação do *flap* mucocutâneo com inclusão da mucosa labial (asterístico azul). (C) Incisão em ponte para permitir a transposição do *flap*. (D) Sutura da mucosa labial ao defeito nasal. (E) Sutura da

borda do *flap* à região ventral da narina. (F) Aspecto final após o procedimento cirúrgico (MASSARI et al., 2018)..... 32

**Figura 10** – (A) Representação da técnica *lip-to-lid*. As linhas tracejadas representam os locais de incisão. A linha pontilhada representa a incisão em ponte do *flap*. (1) e (2) Bordas da incisão. (3) Base do *flap*. (4) Margem labial. (B) Resultado em 2 dias após a cirurgia. (C) Resultado em 18 meses após a cirurgia..... 35

**Figura 11** – Mecanismo de penetração de agentes quimioterápicos através da eletropermeabilização. (A) Agente quimioterápico presente no meio extracelular. (B) Após a aplicação dos pulsos elétricos, são formados os poros e internalização do agente quimioterápico. (C) Após o eletroquimioterapia, os poros são fechados e o quimioterápico é retido no interior da célula neoplásica. (D) Morte celular por ação do quimioterápico..... 49



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Estadiamento clínico a partir do modelo TNM de tumores de origem epidérmica em felinos.....	27
---	----

## LISTA DE ABREVIATURAS

5-ALA	Ácido 5-aminolevulínico
AINE	Anti-inflamatório Não Esteroidal
BISC	Carcinoma Bowenoide <i>in situ</i>
CCE	Carcinoma de Células Escamosas
COX-1	Ciclooxigenase-1
COX-2	Ciclooxigenase-2
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EQT	Eletroquimioterapia
ERO	Espécie Reativa de Oxigênio
FcaPV	<i>Felis catus</i> papilomavírus
IV	Intravenosa
LED	Diodo Emissor de Luz
m-THPC	Meta-tetra (hidroxifenil) clorina
OMS	Organização Mundial da Saúde
PV	Papilomavírus
RT	Radioterapia
ST-90	Strontium-90
TFD	Terapia Fotodinâmica
TNM	Tumor, Node and Metastasis
UV	Ultravioleta
UVR	Radiação Ultravioleta

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	11
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	13
<b>2.1</b>	<b>Aspectos clínicos-epidemiológicos</b> .....	13
<b>2.2</b>	<b>Etiopatogenia</b> .....	16
<b>2.3</b>	<b>Métodos diagnósticos</b> .....	22
2.3.1	Estadiamento clínico.....	26
<b>2.4</b>	<b>Procedimentos terapêuticos</b> .....	27
2.4.1	Exérese cirúrgica.....	28
2.4.1.1	Exérese de CCE em plano nasal de felinos.....	29
2.4.1.2	Exérese de CCE em pavilhão auricular de felinos.....	33
2.4.1.3	Exérese de CCE em região palpebral de felinos.....	34
2.4.2	Criocirurgia.....	36
2.4.2.1	Uso da criocirurgia no tratamento de CCE em gatos.....	39
2.4.3	Radioterapia (RT).....	40
2.4.3.1	Uso da radioterapia no tratamento de CCE em gatos.....	41
2.4.4	Plesioterapia.....	43
2.4.5	Quimioterapia.....	44
2.4.5.1	Uso da quimioterapia no tratamento de CCE em gatos.....	45
2.4.6	Eletroquimioterapia (EQT).....	47
2.4.6.1	Uso da eletroquimioterapia no tratamento de CCE em gatos.....	50
2.4.7	Terapia fotodinâmica.....	52
2.4.7.1	Uso da terapia fotodinâmica no tratamento de CCE em gatos.....	55
2.4.8	Terapias imunomoduladoras.....	56
2.4.8.1	Uso do imiquimod no tratamento de CCE em gatos.....	57
<b>3</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	59
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	60

## 1 INTRODUÇÃO

Carcinoma de Células Escamosas (CCE) é uma das neoplasias malignas de pele mais comuns em animais domésticos (GOLDSCHMIDT, M. H.; GOLDSCHMIDT, K. H., 2017) e compreende cerca de 15% dos tumores de pele em felinos. Tem origem em células do epitélio escamoso, que está presente em toda pele, cavidade oral, coxins e unhas (MURPHY, 2013).

O desenvolvimento dessa neoplasia está associado à exposição prolongada à luz Ultravioleta (UV), consequentemente à localização geográfica e clima em que o animal vive, além da localização anatômica, coloração, presença e tamanho dos pelos do mesmo. Portanto, o CCE acomete principalmente animais com pelo pouco pigmentado, nas regiões de face desprovidas de pelo (pavilhão auricular, pálpebras, plano nasal, lábios), e nas regiões axilares e inguinais, quando são continuamente expostos à rua e incidência de luz solar (HUPPES *et al.*, 2014).

A incidência solar leva a formação de lesões de fototoxicidade, sendo a queratose actínica considerada uma lesão pré-neoplásica e primeira alteração observada (BARETTA, 2012). Ela se apresenta com eritema, edema, crostas e espessamento da epiderme, com subsequente ulceração. O dano à pele pode progredir para formação do CCE, as lesões se expandem e avançam a derme, com consequente predisposição a infecção bacteriana secundária (GOLDSCHMIDT, M. H.; GOLDSCHMIDT, K. H., 2017). Além disso, o CCE frequentemente é invasivo localmente, com envolvimento de estruturas ósseas e levando a osteólise (WEBB *et al.*, 2009).

O diagnóstico precoce da neoplasia é um importante fator prognóstico, uma vez que pequenas lesões podem ser eliminadas. A escolha terapêutica depende do tamanho da lesão, profundidade, sítio anatômico e grau de diferenciação celular. Juntamente com a aceitação do proprietário, visto que o tratamento depende da disponibilidade de equipamentos, fármacos e financeira, além de provocar eventuais efeitos colaterais e mudanças estéticas (FERREIRA *et al.*, 2006).

O tratamento local pode ser realizado através de cirurgia, crioterapia, radioterapia, plesioterapia, terapia fotodinâmica, quimioterapia intratumoral, eletroquimioterapia e imunoterapia. O tratamento sistêmico com quimioterápicos e inibidores de Ciclooxigenase-2 (COX-2), pode ser adotado em pacientes com tumores inoperáveis, metastáticos, e de comportamento agressivo com células pouco diferenciadas (WEBB *et al.*, 2009).

O prognóstico dos pacientes com CCE é variável, sendo que a excisão cirúrgica completa contribui para que seja favorável, visto que outros tratamentos locais possuem taxas de recidiva consideráveis. A recidiva pode ocorrer no sítio primário, ou em outro sítio anatômico que já apresentasse danos celulares microscópicos e que não receberam o tratamento local (WEBB *et al.*, 2009).

Portanto, o prognóstico é desfavorável em pacientes com tumores inoperáveis, invasivos localmente e de células pouco diferenciadas (WEBB *et al.*, 2009). Em virtude de os principais sítios tumorais serem em região de cabeça, de difícil excisão com margem de segurança e possibilidade de reconstrução cirúrgica, o tratamento do CCE pode ser um desafio, visto que os atuais protocolos terapêuticos apresentam limitações relacionadas à resposta terapêutica e custo do procedimento (SILVEIRA *et al.*, 2016).

Esse trabalho visa reunir informações atuais sobre o CCE na região da cabeça de felinos domésticos. A partir da revisão bibliográfica, serão relatados os protocolos terapêuticos disponíveis para o tratamento da neoplasia, suas indicações e eficácias. Com o objetivo de facilitar a escolha terapêutica após o diagnóstico do CCE, promover melhor eficácia no tratamento e estabelecer melhor prognóstico ao paciente.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Aspectos clínicos-epidemiológicos

O Carcinoma de Células Escamosas (CCE) é uma das neoplasias malignas de pele mais comuns em animais domésticos e compreende cerca de 15% dos tumores de pele em gatos. Acomete felinos principalmente a partir de 10 a 12 anos de idade, e não tem predileção por sexo e raça. A neoplasia tem origem no epitélio escamoso, presente na pele, cavidade oral, esôfago, coxins e unhas. É invasiva localmente, pode levar a osteólise e disseminação em linfonodos locais, porém metástases são raras (WEBB *et al.*, 2009).

Os sítios neoplásicos mais frequentes estão associados à etiopatogenia do tumor e determinam seu comportamento e evolução (MURPHY, 2013). O desenvolvimento do CCE está relacionado à exposição prolongada à luz ultravioleta, que é determinada por diversos elementos ambientais e do animal. A Radiação UV (UVR) é parcialmente refletida e parcialmente absorvida e internalizada. Essa aumenta a energia dos cromóforos, moléculas absorvedoras de luz, e resulta em danos celulares como hiperproliferação, mutação, alteração de marcadores de superfície e toxicidade (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013).

O espectro ultravioleta é subdividido de acordo com os seus diferentes comprimentos de onda. A radiação UVA penetra profundamente na pele e é a causadora de reações de fotossensibilidade. Já a UVB é a responsável pela reação de fototoxicidade e queimadura solar, sendo essa relacionada com o desenvolvimento do CCE. E os raios UVC, apesar de serem potencialmente prejudiciais à pele, não atingem a superfície da terra devido a proteção da camada de ozônio (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013).

A radiação recebida pelo animal depende de fatores ambientais como a estação do ano, latitude, altitude, espessura da camada de ozônio, cobertura do local por nuvens, poluição do ar e reflexão do solo (NIKULA *et al.*, 1992). A estação do ano determina a intensidade dos raios solares, sendo superior no verão entre 09 e 15 horas, em especial entre 11 e 14 horas. Apesar da maior exposição solar e frequência de aparecimento das lesões serem no verão, elas podem surgir em outras estações do ano, em especial no inverno em países em que há presença de neve, devido a reflexão dos raios solares na mesma. A baixa latitude também determina maior irradiação, e a influência da altitude se dá pelo aumento de 4% na intensidade da UVR a cada

300 metros de elevação do solo (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013; TATIBANA *et al.*, 2011 *apud* BARETTA, 2012).

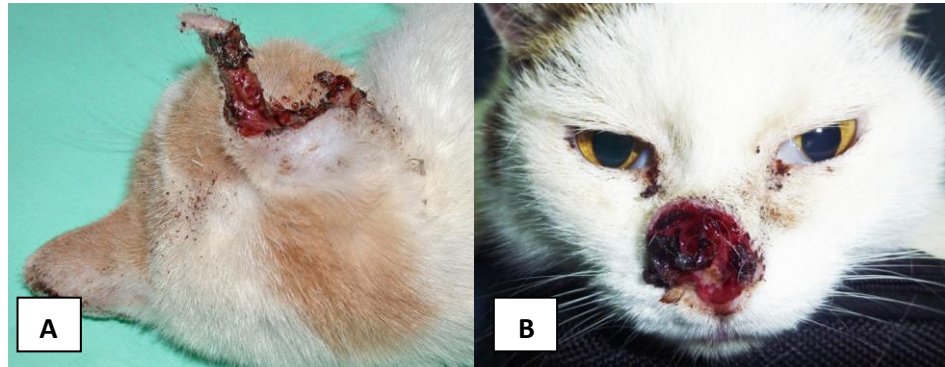
A radiação absorvida também é determinada por fatores relacionados ao animal, como a presença e coloração dos pelos, exposição à rua e luz solar e a espessura da epiderme (NIKULA *et al.*, 1992). Os pelos formam barreira física e a presença de pigmento melanocítico na epiderme é importante filtro contra a radiação UVB. A presença concomitante de doenças que causam despigmentação, como pênfigo eritematoso, vitiligo e lúpus eritematoso discoide, também pode ser fator predisponente para o desenvolvimento do CCE (GRANDI; RONDELLI, 2016).

A espessura da epiderme é particular de cada animal e das regiões de seu corpo. A penetração na pele por UVR com efeito pró-tumorigênico acontece somente em nível superficial. Logo, as lesões causadas pela UVR são capazes de atingir a derme quando o animal possui a camada epidérmica delgada (NIKULA *et al.*, 1992).

Portanto, a localização geográfica e o clima em que o animal vive, a localização anatômica e características do pelo como a coloração, tamanho e ausência dos mesmos, são fatores que estabelecem o desenvolvimento do CCE (GOLDSCHMIDT, M. H.; GOLDSCHMIDT, K. H., 2017). Dessa maneira, o CCE acomete principalmente felinos de pelo pouco pigmentado e em regiões de face desprovidas de pelo (pavilhão auricular, plano nasal e pálpebras), quando são continuamente expostos à incidência de luz UV, principalmente a radiação UVB. Similarmente, as regiões axilares e inguinais, com escassa quantidade de pelos, também podem ser afetadas (HUPPES *et al.*, 2014). No entanto, são localizações menos comuns em virtude de os gatos apresentarem pouco comportamento de permanecer em decúbito dorsal, e seus pelos em região ventral serem mais espessos (ALMEIDA *et al.*, 2008).

As lesões são facilmente identificadas pelo tutor. No primeiro momento, é comum serem confundidas com lesões inflamatórias ou traumáticas, vistas como feridas que não cicatrizam, e tratadas com antibioticoterapia e corticosteroides. O quadro pode iniciar a partir uma queratose actínica e progredir ao carcinoma *in situ*, seguido pelo CCE. A apresentação inicial é uma lesão única ou múltiplas, mal circunscrita, superficial, hiperêmica, crostosa, firme, e com ulcerações superficiais (SANTOS *et al.*, 2018; WEBB *et al.*, 2009). Podem evoluir e se tornar proliferativas, com formato de placas a de couve-flor, eritema e possíveis ulcerações. Também podem ser erosivas, forma mais comum em gatos, evoluindo a ulcerações profundas e perda tecidual (Figura 1) (VAIL; WITHROW, 2007).

Figura 1 – CCE em (A) pavilhão auricular e (B) plano nasal de felino, com apresentação crostosa, ulceração profunda e perda tecidual



Fonte: Albanese, 2017.

O animal pode apresentar lesões em mais de uma área anatômica e em estágios diferentes de evolução, sendo estes elementos determinantes na apresentação dos sinais clínicos. Inicialmente, o pavilhão auricular afetado costuma apresentar espessamento e curvatura das bordas, seguido por descamação, erosão e perda tecidual (MURPHY, 2013). Segundo Fossum & Caplan (2005), CCE é o tumor que mais afeta pavilhão auricular em gatos. Foi encontrado por Demirutku *et al.* (2012) como o único tumor em pavilhão auricular apresentados por gatos entre 2002 e 2011 em sua clínica. O CCE inicia sua apresentação nas pontas das orelhas como uma lesão hiperêmica que evolui a ulcerações, crostas, espessamento e sangramentos recorrentes. Apesar de se localizar mais frequentemente em canal auditivo externo, sua presença dificulta a drenagem e ventilação do conduto auditivo, e leva a sinais clínicos de otite externa, infecções bacterianas e fúngicas. Pela característica infiltrativa, pode atingir a bula timpânica, causar destruição óssea do conduto auditivo, e provocar doenças do ouvido médio ou interno (FOSSUM; CAPLAN, 2005).

Quando presente em plano nasal, é acompanhado por corrimento nasal e ocular, epistaxe e ruídos respiratórios. Com a progressão da neoplasia, o animal pode apresentar apatia, perda de peso, e ter o acometimento e destruição dos turbinados nasais, dos ossos vômer, maxilar, frontal, palato e zigomático (SANTOS *et al.*, 2018).

O sítio periocular também é um dos mais comumente afetados pelo CCE. Pode estar presente em pálpebras, terceira pálpebra, conjuntiva e órbita ocular, onde foi correlacionado à presença de outros fatores predisponentes como infecções virais, irritação crônica da superfície ocular, elevada expressão da ciclooxigenase COX-1 e COX-2, e fatores hormonais,



imunológicos e genéticos (SONG *et al.*, 2012). De acordo com Miller & Dubielzig (2007), o CCE compreende cerca de dois terços de tumores de pálpebra e 3ª pálpebra de felinos, tendo uma maior prevalência em pálpebra inferior e canto medial. Informação que corrobora com Hesse *et al.* (2015), em seu estudo contemplando 265 casos de tumores oculares entre 2009 e 2014. O CCE foi o tumor mais encontrado, em 30,31% gatos, sendo 7 (7/33) casos em pálpebra e 3 (3/33) em 3ª pálpebra. Assim como os resultados obtidos por Gomes (2015), ao analisar 37 amostras de neoplasias oculares em gatos registradas entre 2010 e 2014. O CCE também caracterizou a neoplasia mais prevalente, presente em 27% dos casos e em estruturas oculares de pálpebra e conjuntiva. Martins & Barros (2014), encontraram o CCE como principal tumor palpebral em 14/26 casos relatados entre 1964 e 2013 no Laboratório de Patologia Veterinária - UFSM. E Newkirk & Rohrbach (2009), que registraram como principal tumor de pálpebra em 43 gatos, totalizando 28% dos tumores encontrados. A presença da neoplasia em região ocular causa sinais clínicos como lacrimejamento, hiperemia conjuntival, descarga mucopurulenta, protrusão da terceira pálpebra, espessamento e ulceração conjuntival e corneal, neovascularização e pigmentação da córnea (VAIL; WITHROW, 2007).

## **2.2 Etiopatogenia**

A pele é o maior órgão do corpo animal, constituída pelas camadas epiderme e derme, tecido subcutâneo e anexos cutâneos. Abaixo da derme, há uma camada de tecido conjuntivo frouxo com tecido adiposo agregado, chamada hipoderme, que adere a pele ao músculo ou osso subjacente, permitindo o movimento da mesma (MONTEIRO-RIVIERE, 2012).

A derme é uma camada de tecido conjuntivo altamente vascularizado e innervado, composta por fibras colágenas responsáveis por sustentar os anexos cutâneos. Esses, por sua vez, são compostos por pelos e folículos pilosos, unhas, e glândulas sudoríparas, sebáceas e mamárias. A presença de folículos pilosos define a pele hirsuta, que possui a camada epidérmica mais delgada, enquanto a ausência de folículos pilosos define a pele glabra, com a camada epidérmica mais espessa (HARGIS; GINN, 2013).

A epiderme é dividida em quatro camadas nas peles hirsutas: estrato córneo, estrato granuloso, estrato espinhoso e estrato basal. Já as peles glabras, possuem também a camada de estrato lúcido abaixo do estrato córneo (HARGIS; GINN, 2013).

No estrato basal estão presentes as células germinativas, melanócitos, células de Langerhans e células de Merkel. As células germinativas dão origem aos queratinócitos, que ascendem pelas camadas da epiderme sofrendo alterações morfológicas, até atingirem o estrato córneo como células completamente queratinizadas e mortas. A partir dele passam por descamação e eliminação. Os melanócitos, também presentes no estrato basal, produzem grânulos melanocíticos, denominados melanossomas. Responsáveis por oferecer a coloração à pele e ao pelo, os melanossomas são fagocitados pelos queratinócitos, e protegem os núcleos celulares dos mesmos contra as lesões por luz ultravioleta (HARGIS; GINN, 2013). Ao envelhecer, a quantidade de melanócitos na pele e nos pelos dos animais é reduzida (OVALLE; NAHIRNEY, 2014). As células de Langerhans pertencem ao sistema imunológico, responsáveis por fagocitose e apresentação de antígenos. E as células de Merkel são mecanorreceptores presentes em regiões do corpo com alta sensibilidade tátil e na porção externa dos folículos pilosos (HARGIS; GINN, 2013).

A cobertura pilosa e os pigmentos melanocíticos são os responsáveis pela defesa do corpo contra a UVR refletindo ou bloqueando os raios. A exposição à UVR pode causar danos agudos na epiderme, manifestados através de eritema, sensibilidade, edema e rubor. A exposição múltipla leva a danos crônicos, e desenvolvimento de queratose actínica e neoplasias, como o CCE, hemangiomas e hemangiossarcomas (HARGIS; GINN, 2013).

Ao sofrer lesão por UVR, as células recebem sistemas de reparo, prévios ou posteriores ao processo de mitose celular. Uma das lesões causadas pela UVR é a formação de fotoprodutos ao entrar em contato com o núcleo celular de queratinócitos, células de Langerhans e células dendríticas médias. Caso não aconteça a eliminação dos fotoprodutos antes de ocorrer a mitose celular, serão formadas anormalidades na cadeia de Ácido Desoxirribonucleico (DNA) da célula em replicação. Também pode haver a mutação de genes supressores tumorais, principalmente do gene p53, e a ativação do sistema de reparo pós-replicação, que é altamente predisposto a mutações e ao desenvolvimento de células neoplásicas. Além disso, a UVR deprime reações celulares imunomediadas responsáveis pela eliminação de células mutadas. Sendo assim, a UVR causa diversos processos intracelulares capazes de favorecer a formação neoplásica (HARGIS; GINN, 2013). As lesões iniciais são classificadas como queratose actínica, ou dermatose actínica e dermatose solar. Nos animais, as áreas pouco pigmentadas e de pele glabra são as mais propensas a sofrerem desta condição, devido à falta de proteção dos grânulos melanocíticos e dos pelos. Em gatos as regiões mais afetadas são o pavilhão auricular, plano nasal, pálpebras e lábios, especialmente naqueles de pelagem branca e com acesso a rua

(MEDLEAU; HNILICA, 2001). Nesse primeiro momento, as alterações clínicas observadas são de eritema, descamação e alopecia (HNILICA, 2012), assim como edema, formação de crostas e espessamento de epiderme (Figura 2) (GOLDSCHMIDT, M. T; GOLDSCHMIDT, K. H., 2017). Nesse estágio, o animal pode não apresentar desconforto. Entretanto, com a falta de tratamento e exposição contínua à luz solar, as lesões podem progredir, levar a sinais de dor, desconforto e prurido, e serem agravadas por possíveis arranhaduras (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013).

Figura 2 – Apresentação macroscópica da queratose actínica em região periocular de felino, com formação de crostas e eritema



Fonte: Miller; Griffin; Campbell, 2013.

As lesões crônicas apresentam ulceração, eritema, formação de crostas, descamação e proliferação de células neoplásicas (HNILICA, 2012). Adjacente à pele danificada, pode ocorrer perda de pelo e conseqüentemente formação de novas lesões na pele exposta, que se tornou suscetível (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013).

Quando instalada a neoplasia, esta pode invadir a pele em sua profundidade, atingir a derme e levar a predisposição de infecções bacterianas secundárias. A piodermite secundária causada por *Staphylococcus pseudintermedius* é comum em casos de queratose actínica e de CCE (BARETTA, 2012). Outras alterações podem ocorrer conforme o sítio neoplásico

acometido. Quando presente em região palpebral, pode acompanhar sinais oculares, como conjuntivite purulenta, em região de plano nasal, sinais de secreção nasal, epistaxe, espirros, deformações e edema. E em cavidade oral leva a salivação excessiva, sangramentos, anorexia, disfagia, perda de peso, halitose e doenças dentárias (GOLDSCHMIDT, M. T; GOLDSCHMIDT, K. H., 2017; WEBB *et al.*, 2009).

O CCE também pode ocorrer em sítios protegidos da UVR por pelos e melanina, sendo esses sugeridos serem uma progressão do Carcinoma de Células Escamosas multicêntrico *in situ*, ou Carcinoma Bowenoide *in situ* (BISC) (HOGGARD; MUNDAY; LUFF, 2018). No entanto, o CCE ocorre mais frequentemente como uma progressão da queratose actínica do que do BISC (MUNDAY; KIUPEL, 2010).

O BISC tem seu desenvolvimento relacionado a infecção pelo *Felis catus* papilomavírus (FcaPV) e imunossupressão do animal (MUNDAY; KIUPEL, 2010). Sua apresentação clínica é com placas crostosas ou verrucosas, únicas ou múltiplas, que acometem tanto áreas pigmentadas como despigmentadas (Figura 3). As lesões são restritas a epiderme e ao folículo piloso, não invadem a membrana basal da pele, porém, se não tratadas podem evoluir para CCEs invasivos (GRANDI; RONDELLI, 2016). Portanto, a presença do FcaPV pode estar associada também ao desenvolvimento do CCE.

Figura 3 – Apresentação macroscópica do Carcinoma de Células Escamosas *in situ* em felino



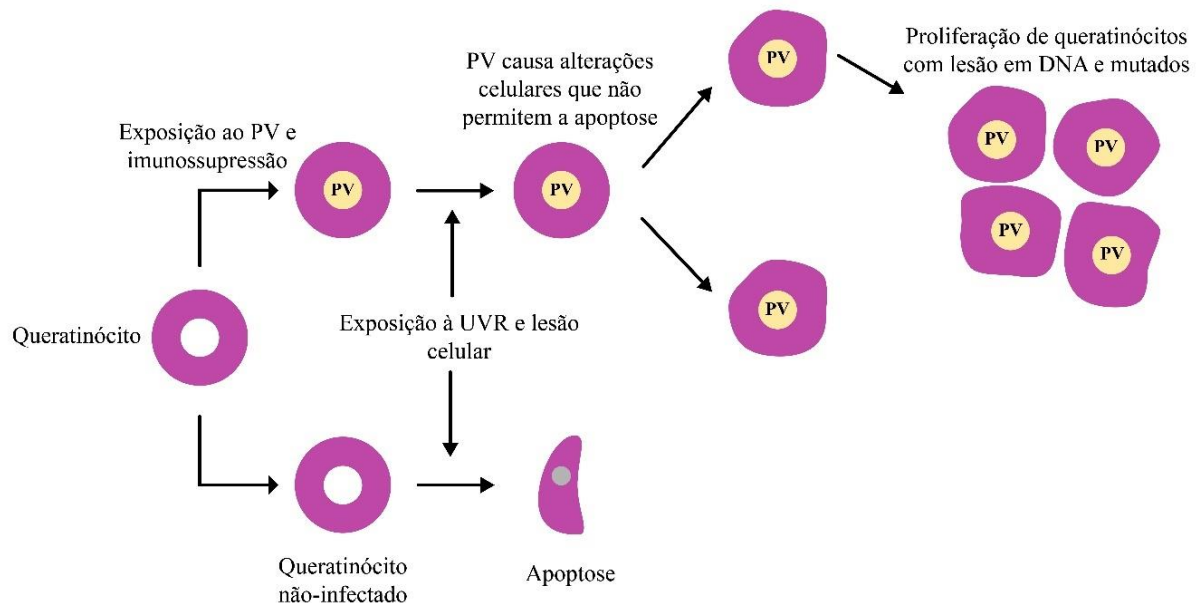
Em humanos, a carcinogênese do Papilomavírus (PV) é conhecida, principalmente ao causar lesões em cavidade oral e cérvix. Além de estar presente no CCE em pele, associado à exposição crônica por luz UV ou imunossupressão (HOGGARD; MUNDAY; LUFF, 2018). O vírus afeta o crescimento e diferenciação celular, induz a transformação neoplásica de queratinócitos, e a formação de placas virais, que podem progredir ao desenvolvimento de carcinomas *in situ* ou invasivos (MUNDAY; KIUPEL, 2010).

O FcaPV é subdividido em cinco tipos, os quais são associados a lesões neoplásicas e pré-neoplásicas, e ainda possuem seu papel patogênico incerto. Gatos podem ser assintomáticos a infecções por FcaPV. Ou sintomáticos com predisposição a formação de placas virais, BISCs e conseqüentemente CCEs, presentes isoladamente ou simultaneamente no mesmo animal (ALTAMURA *et al.*, 2020). As placas virais podem acometer qualquer região do corpo animal. São lesões múltiplas, escamosas, planas e com pigmentação variável, observadas principalmente em situações de imunodepressão. Todavia, já foi reportada presença de placas virais em animais sem doenças imunodepressoras identificadas (MUNDAY; KIUPEL, 2010).

O tipo viral FcaPV-2 é comumente encontrado nas placas virais e foram demonstradas *in vitro* as propriedades de transformação de seus oncogenes E6 e E7. Esses inativam o gene supressor tumoral p53, afetam o ciclo e diferenciação celular, e levam a multiplicação de células mutadas e instabilidade cromossomal (ALTAMURA *et al.*, 2020; MUNDAY; KIUPEL, 2010). O mecanismo da influência do FcaPV-2 na mutação celular é exemplificado na Figura 4.

Sendo assim, o FcaPV-2 e a UVR podem atuar em conjunto na formação neoplásica. Estudos verificaram a detecção do DNA e RNA virais em amostras de pele com CCE mais frequentemente do que em peles sem CCE. Também foi mais encontrado em tumores de áreas fotoprotetidas comparados aos de áreas fotoexpostas (GRANDI; RONDELLI, 2016). Além disso, há a comprovação da influência das proteínas virais na transformação neoplásica da célula, e grande parte das amostras de CCE analisadas apresentam marcação imunohistoquímica para a proteína p16. Essa proteína está presente em lesões causadas por FcaPV, mesmo quando não evidenciada a presença do vírus na amostra (MUNDAY; SHARP; BEATTY, 2019). Munday, Gibson & French (2011) encontraram o FcaPV-2 em 72% das amostras de CCE em áreas protegidas da UVR, assim como a maior presença da proteína p16 nessas lesões do que em áreas sensíveis à UVR. Os resultados obtidos em seu estudo sustentam a hipótese de que a formação de CCE em áreas fotoprotetidas pode ser originada da progressão de lesões induzidas pelo PV.

Figura 4 – A presença do PV na célula faz com que, ao entrar em contato com a UVR, ela não seja capaz de realizar apoptose. Dessa maneira, há replicação celular mesmo com os danos em seu DNA. A proliferação de células lesadas e mutadas pelo PV induz a neoformação (MUNDAY; KIUPEL, 2010)



Fonte: Adaptado de Munday; Kiupel, 2010.

Apesar dos presentes estudos correlacionarem a presença do FcaPV-2 com a formação tumoral, não há comprovação de que o vírus seja o responsável pela mesma. Há a suposição de que a neoplasia transforma o tecido em um ambiente mais permissivo à permanência do vírus, possibilitando sua persistência e replicação, não havendo então, a influência viral inicialmente na formação neoplásica (MUNDAY; KIUPEL, 2010).

Dessa forma, o desenvolvimento do CCE é multifatorial, e a compreensão dos fatores predisponentes é de extrema importância para estabelecer sua prevenção e modalidades terapêuticas. Em animais de alto risco de desenvolvimento da neoplasia, como aqueles de pelagem clara, a proteção contra a UVR pode ser realizada ao evitar exposição solar, e através da utilização de protetor solar tópico específico para animais (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013). Entretanto, a utilização de produto fotoprotetor é inadequada em região de plano nasal, devido ao risco de lambedura pelo animal (MURPHY, 2013).

### 2.3 Métodos diagnósticos

A identificação e tratamento precoces das lesões pré-neoplásicas são fundamentais para prevenir a evolução tumoral e promover a remissão (WEBB *et al.*, 2009). A combinação dos sinais clínicos, apresentação da lesão, resenha do paciente, histórico de exposição solar, exclusão de outros diferenciais, e exames laboratoriais auxiliam no diagnóstico da neoplasia (XIMENES *et al.*, 2018).

A apresentação clínica do CCE pode ser confundida com distúrbios pré-neoplásicos, como a queratose actínica, e com outras neoplasias como o carcinoma *in situ*, carcinoma basocelular, carcinoma anaplásico, melanoma, mastocitoma, fibrossarcoma, hemangiossarcoma, acantoma queratinizante infundibular, e neoplasias de folículos pilosos e de glândulas sebáceas. Os sinais clínicos também podem se assemelhar aos de lesões não-neoplásicas, como aquelas causadas por trauma, abscessos, esporotricose, criptococose, complexo pênfigo, paniculite, complexo granuloma eosinofílico, farmacodermia, actinomicose, e dermatopatia alérgica. Portanto, exames laboratoriais são de extrema importância na confirmação diagnóstica, estabelecimento do tratamento e prognóstico da neoplasia (XIMENES *et al.*, 2018).

O exame citológico é um procedimento simples e pouco invasivo, pode ser realizado em consultório e possibilita um resultado rápido. Fornece conhecimento quanto as células individualmente, diferencia processos neoplásicos de inflamatórios, e malignos de benignos (MORRIS; DOBSON, 2001). Logo, pode ser utilizado como técnica diagnóstica inicial em lesões cutâneas (WEBB *et al.*, 2009).

Há diversos métodos de análise citológica, devendo ser optado de acordo com a localização e apresentação macroscópica da lesão. Em lesões nodulares sugere-se a aspiração por agulha fina, enquanto lesões planas e em placa recomenda-se uso de imprint e raspado. Lesões neoplásicas de CCE costumam esfoliar com facilidade, fornecendo amostras citológicas com alto número de células. Apesar disso, dado que o tumor possui característica ulcerativa e inflamatória, amostras superficiais podem conter somente células inflamatórias e dificultar a visualização de células neoplásicas e o diagnóstico definitivo (WEBB *et al.*, 2009).

Ao exame citológico, o CCE é caracterizado por células epiteliais com diferenciação escamosa, podendo ser de bem diferenciadas a anaplásicas, de formato poligonal a redondo,

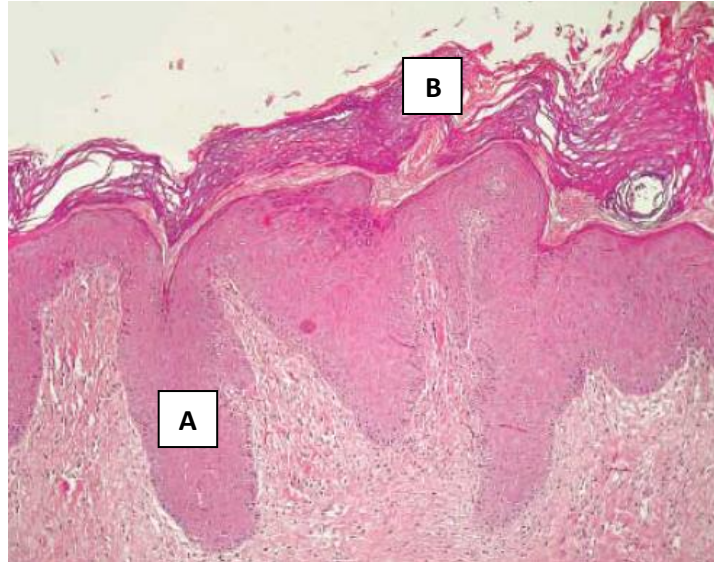
vacuolização perinuclear, citoplasma amplo, de coloração azul claro a acinzentada a rosa. Se apresentam isoladas ou em pequenas agrupações, e acompanhadas de células inflamatórias neutrofílicas na presença de infecções bacterianas secundárias (ALBANESE, 2017; MEDLEAU; HNILICA, 2001).

A análise histopatológica permite a avaliação de parte ou totalidade do tumor, de seus componentes celulares, arquitetura tecidual, e relação com o tecido subjacente. Dessa forma, permite o diagnóstico mais seguro da neoplasia, determinação do grau de malignidade e prognóstico (MORRIS; DOBSON, 2001). Diversos aspectos morfológicos e comportamentais determinam a malignidade tumoral, sendo esses avaliados macroscopicamente e microscopicamente. Tumores malignos apresentam menor diferenciação e organização celular, acompanhada da perda da capacidade funcional da célula, pleomorfismo celular e nuclear, e elevado número de figuras mitóticas. Além de possuírem capacidade de invasão local e de gerar metástases (KUSEWITT, 2013).

A apresentação histopatológica da lesão pré-tumoral, queratose actínica, é caracterizada por hiperplasia epidérmica, hiperqueratose, paraqueratose, ortoqueratose, acantose, e displasia queratinocítica (Figura 5). A pele também pode apresentar outras lesões induzidas pela exposição a UVR, como elastose solar pela degeneração e fragmentação das fibras elásticas e colágeno, e também a deposição de material fibrilar basofílico corado pelo corante de Verhoeff. Essas lesões pré-tumorais ainda não atingem o estrato basal, camada mais profunda da epiderme (Figura 6) (ALBANESE, 2017).

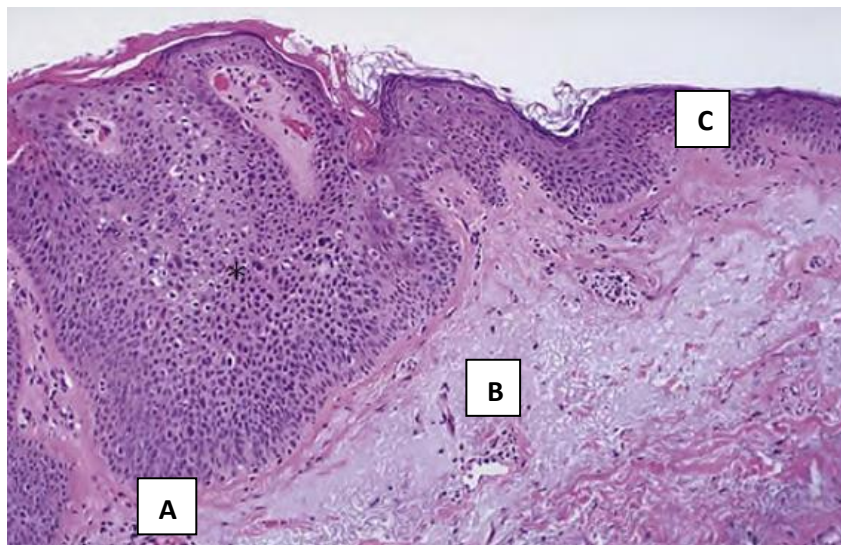


Figura 5 – Apresentação microscópica de queratose actínica, com (A) hiperplasia epidérmica e (B) ortoqueratose



Fonte: Conceição; Loures, 2016.

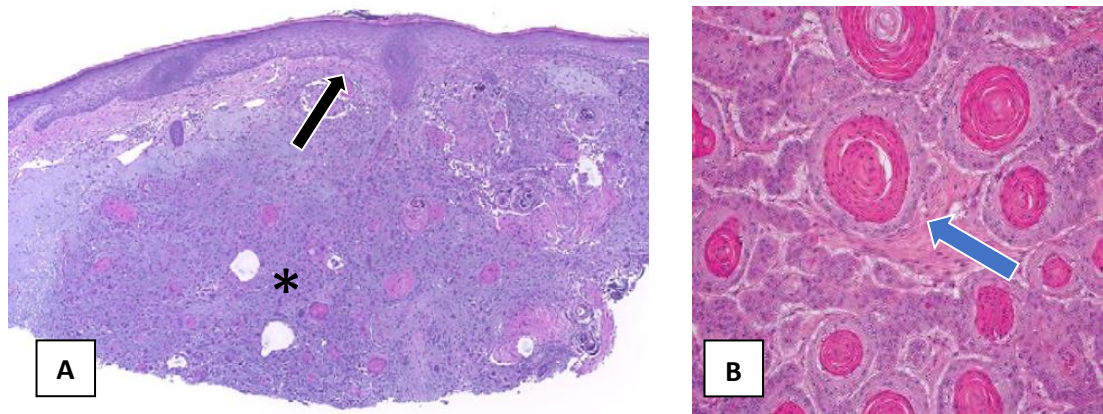
Figura 6 – Apresentação microscópica de BISC. (A) A proliferação de queratinócitos atípicos é limitada na epiderme, sem comprometimento da membrana basal. Também estão presentes lesões de (B) elastose solar na derme e espessamento do estrato córneo da epiderme. (C) Pele normal adjacente à lesão



Fonte: Klatt, E. C., 2015.

Quando instalada a neoplasia, será visualizada a proliferação de massas ou cordões irregulares de queratinócitos, que invadem a o estrato basal e a derme (Figura 7) (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013).

Figura 7 – Apresentação microscópica de CCE. (A) Proliferação de células neoplásicas (asterisco preto) invadindo a derme (seta preta). (B) Formação de pérolas de queratina (seta azul) em CCE bem diferenciado



Fonte (A): Ricotti *et al.*, 2009. Fonte (B): Goldschmidt, M. H.; Goldschmidt, K. H., 2017.

O CCE é graduado em bem diferenciado, moderadamente e pouco diferenciado (ROSOLEM *et al.*, 2012). Pode também ser utilizado o sistema de Border (graus I a IV) para graduação, porém este é mais empregado em humanos (GRANDI; RONDELLI, 2016). Suas características citomorfológicas variam de acordo com o grau de malignidade, e os critérios que o define incluem diferentes níveis de maturação nuclear e citoplasmática, anisocariose, anisocitose, anisonucleólise, pleomorfismo, presença de vacúolos claros intracitoplasmáticos perinucleares e emperipolese (WEBB *et al.*, 2009).

Quando bem ou moderadamente diferenciados, os queratinócitos terão sua maturação ordenada, com formação de pérolas córneas e índice mitótico variável. Os CCEs pouco diferenciados são aqueles com maior grau de malignidade, onde há um aumento de camadas de queratinócitos basais, pouca quantidade de pérolas córneas, disceratose, e altos índices de mitose e anaplasia (GRANDI; RONDELLI, 2016). Segundo Albanese (2017), os queratinócitos afetados também podem apresentar perda de polaridade, cariomegalia, hipercromatose nuclear, nucléolo evidente, e figuras de mitose em queratinócitos basais e suprabasais.

### 2.3.1 Estadiamento clínico

Para o estadiamento do CCE é realizada uma análise clínica e laboratorial a partir de exames hematológicos, bioquímicos, urinálise, radiografia torácica, ultrassom abdominal, e avaliação de linfonodos locais (WEBB *et al.*, 2009). Apesar de ser um tumor agressivo localmente, seu potencial metastático é variável, já reportado em linfonodos locais e pulmões (MURPHY, 2013). Portanto, a avaliação e pesquisa por metástases distantes é importante na determinação de seu estadiamento. Quanto à lesão primária, são avaliadas a profundidade de invasão neoplásica, tamanho da lesão e grau de diferenciação celular (FERREIRA *et al.*, 2006). Exames de imagem avançados, como tomografia computadorizada e ressonância magnética, podem ser utilizados para definir a extensão da lesão primária de maneira precisa. Principalmente em casos de CCE em plano nasal, na avaliação da infiltração óssea na cavidade nasal, faringe e órbita (SOUSA, 2021). O conhecimento da extensão tumoral auxilia no planejamento cirúrgico e terapêutico do paciente (WEBB *et al.*, 2009).

O estadiamento clínico é feito conforme o modelo *Tumor, Node and Metastasis* (TNM), reconhecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e adaptado para o estadiamento de neoplasias em animais domésticos por Owen (1980).

O modelo TNM consiste na avaliação do tumor primário (T), envolvimento de linfonodos regionais (N) e presença de metástases distantes (M). A avaliação do tumor primário compreende a definição da extensão da lesão, por meio do exame físico e exames de imagem. O envolvimento de linfonodos regionais pode ser avaliado a partir da palpação, exame citológico por aspiração, exame histopatológico e exames de imagem (MORRIS; DOBSON, 2001). E a presença de metástases, apesar de incomuns, deve ser explorada a partir de exames de imagem, principalmente por meio da radiografia em três projeções da cavidade torácica (SOUSA, 2021). O modelo é representado na Tabela 1.

Tabela 1 – Estadiamento clínico a partir do modelo TNM de tumores de origem epidérmica em felinos

<b>T – Avaliação do tumor primário</b>	
Tis	Carcinoma pré-invasivo ( <i>in situ</i> )
T0	Sem evidencia tumoral
T1	Tumor com diâmetro < 2 cm, superficial ou exofítico
T2	Tumor com diâmetro entre 2 – 5 cm, ou com invasão mínima, independentemente do tamanho
T3	Tumor com diâmetro > 5cm, ou com invasão de subcutâneo, independentemente do tamanho
T4	Tumor invadindo estruturas adjacentes como fáscia muscular, osso ou cartilagem
Tumores simultâneos devem ter seu número registrado. O tumor com maior classificação de “T” é selecionado e o número de tumores existentes dentro de parênteses. Tumores sucessivos devem ser classificados independentemente.	
<b>N - Envolvimento de linfonodos regionais</b>	
N0	Sem evidencia de envolvimento de linfonodo regional
N1	Linfonodo ipsilateral não aderido
	N1a Linfonodos sem aumento de volume
	N1b Linfonodos com aumento de volume
N2	Linfonodo contralateral ou bilaterais não aderidos
	N2a Linfonodos sem aumento de volume
	N2b Linfonodos com aumento de volume
N3	Linfonodos aderidos
<b>M – Presença de metástase distante</b>	
M0	Sem evidencias de metástase distante
M1	Deteção de metástase distante – em sítio específico

Fonte: Adaptado de Owen, 1980.

## 2.4 Procedimentos terapêuticos

A identificação e tratamento precoces da neoplasia são importantes para estabelecer melhor prognóstico. Devido a sua característica invasiva e não metastática, tratamentos locais

são efetivos na maioria dos casos (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013). Contudo, o tratamento local não atinge outros sítios anatômicos que já apresentem danos celulares microscópicos, os quais podem evoluir e provocar recidivas posteriormente (WEBB *et al.*, 2009).

O grau de diferenciação celular, tamanho tumoral, profundidade da lesão, localização anatômica, e estadiamento clínico e patológico determinam o prognóstico e são importantes na seleção do tratamento aplicado (FERREIRA *et al.*, 2006). Além desses, fatores relacionados ao tutor, como a aceitação do procedimento, dos efeitos colaterais e mudanças estéticas, recursos financeiros, disponibilidade de equipamentos e fármacos no local em que o animal vive (MOORE; OGILVIE, 2001 *apud* FERREIRA *et al.*, 2006).

Os métodos terapêuticos disponíveis para o tratamento do CCE são exérese cirúrgica, crioterapia, radioterapia, plesioterapia, terapia fotodinâmica, quimioterapia intratumoral, eletroquimioterapia e imunoterapia. Terapias sistêmicas também podem ser adotadas em pacientes com tumores inoperáveis, de comportamento agressivo e alto grau, e na presença de metástases. São elas a quimioterapia sistêmica e terapia com inibidores de COX-2 (WEBB *et al.*, 2009).

Cada protocolo apresenta limitações relacionadas a resposta terapêutica, custo e complicações. A exérese cirúrgica e criocirurgia têm se mostrado os tratamentos mais eficazes para o CCE. Apesar disso, em casos nos quais a ressecção cirúrgica completa não é possível, a radioterapia pode ser indicada devido a radiosensibilidade moderada do CCE. Bem como a terapia fotodinâmica, que foi reportada eficaz no tratamento de lesões superficiais (BARROS *et al.*, 2008; VAIL; WITHROW, 2007; MORRIS; DOBSON, 2001).

A localização anatômica da lesão também influencia na escolha terapêutica e prognóstico. Lesões em pavilhão auricular permitem a realização de cirurgia agressiva com maior margem de segurança do que a realizada em plano nasal. Proporciona maior controle a longo prazo, com intervalos livres da doença acima de um ano e meio (ROSOLEM *et al.*, 2012; SCHMIDT; CRYSTAL, 2011; VAIL; WITHROW, 2007).

#### 2.4.1 Exérese cirúrgica

A exérese cirúrgica possui como objetivos a remoção de todas as células cancerígenas, obtenção do diagnóstico definitivo através da histopatologia, e controle de dor do paciente. A remoção cirúrgica de neoplasias locais possibilita a remissão de mais pacientes oncológicos do que outras modalidades terapêuticas, sendo o tratamento de eleição para gatos com lesões em pavilhão auricular, pálpebras e plano nasal (VAIL; WITHROW, 2007). Além disso, permite a avaliação de margens de segurança, é de alta disponibilidade, requer menos recurso financeiro, permite menor tempo de tratamento e tem resultado cosmético satisfatório (AYRES; LIPTAK, 2012). Entretanto, a excisão completa da neoplasia depende de seu tamanho e localização anatômica (WEBB *et al.*, 2009). Lesões iniciais são favorecidas pelo menor diâmetro e invasão de tecidos adjacentes. Além de que o tratamento das lesões pré-neoplásicas e remoção do carcinoma *in situ* contribuem para a prevenção do desenvolvimento de CCE (WITHROW, 2017).

A abordagem cirúrgica deve ser agressiva, com coleta de margem de segurança em torno do tumor, devido a característica invasiva do CCE (MORRIS; DOBSON, 2001). Em determinados casos é necessária a adoção de técnicas reconstrutivas para síntese da lesão cirúrgica e manutenção da função tecidual. A escolha da técnica cirúrgica deve ser realizada a partir de um planejamento cuidadoso a fim de evitar complicações (MACPHAIL, 2005).

Uma das principais limitações cirúrgicas é a aceitação da mudança estética pelo tutor. Apesar de promover melhor qualidade de vida, a remoção do pavilhão auricular e, principalmente, do plano nasal causam estranhamento (MURPHY, 2013).

A recidiva pode acometer o mesmo sítio anatômico devido a falhas na exérese cirúrgica ou por novas lesões causadas pela radiação UV. As falhas podem ocorrer por falta de margem de segurança limpa ou contaminação de tecidos normais por células neoplásicas durante a cirurgia. Já a recidiva em novos sítios anatômicos pode ocorrer por metástases prévias à cirurgia, novas lesões causadas pela radiação UV ou lesões que já apresentassem danos celulares microscópicos no momento do tratamento (WEBB *et al.*, 2009; MORRIS; DOBSON, 2001).

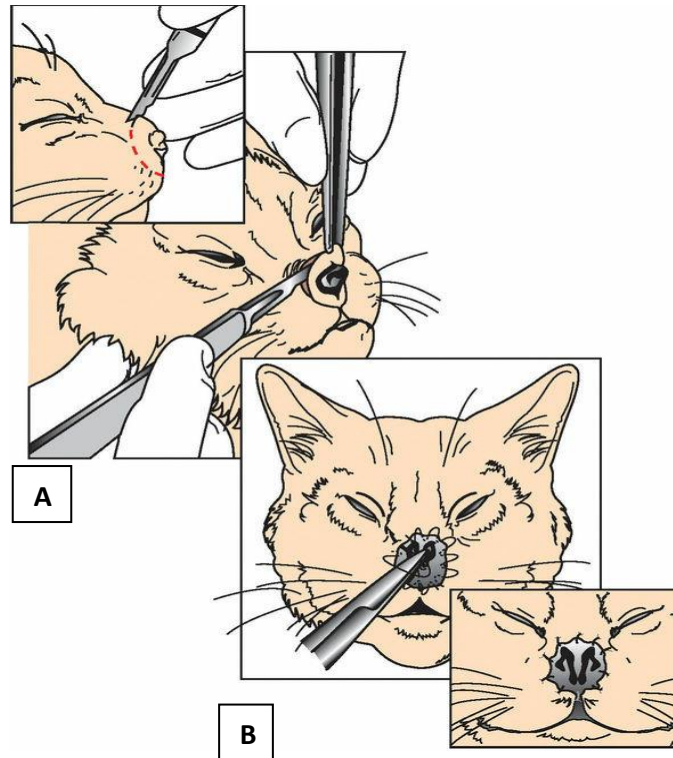
#### 2.4.1.1 Exérese de CCE em plano nasal de felinos

A nosectomia consiste na ressecção do plano nasal, parcial ou total, a fim de obter um diagnóstico e resultado terapêutico para o animal (MACPHAIL, 2005). Segundo Thomson (2007), tumores em plano nasal necessitam de 5 mm laterais de margem de segurança livre para melhor prognóstico. Lesões em estágios clínicos T3 e T4, de acordo com a classificação TNM da OMS, costumam exigir a ressecção completa do plano nasal para atingir a margem necessária (MURPHY, 2013). Quanto a margem profunda, é recomendado atingir a junção entre o osso e cartilagem nasais (AYRES; LIPTAK, 2012). A principal complicação relatada é a estenose do orifício nasal, a qual pode ser ajustada por meio da reconstrução e remoção do septo nasal rostralmente, ablação a laser, ou colocação de *stents* de borracha ou aço expansível (WITHROW, 2007). Também pode ocorrer perda de apetite, secreção nasal serosa e espirros (THOMSON, 2007).

Há diversas técnicas de nosectomia descritas, que são selecionadas de acordo com as características da lesão do paciente e preferência do cirurgião. MacPhail (2005) demonstra a técnica como na Figura 8. É realizada com o animal em decúbito dorsal, iniciando com uma incisão transversal ou em torno do plano nasal, a uma margem de segurança da lesão. São incisionadas as cartilagens nasais, osso e turbinados, e verificada a presença de invasão tumoral macroscópica nas cavidades nasal e oral, como também em outros ossos da face. Após a ressecção da lesão tumoral, os músculos e margem labiais são alinhados, sobrepostos na pele, e suturados em bolsa de tabaco ao redor do orifício nasal. Podem também ser realizados orifícios nos ossos nasais ao redor da incisão para a construção de novas narinas.

Figura 8 – Técnica cirúrgica de nosectomia em felino.

(A) Incisão da pele, cartilagens nasais e turbinados. (B) Sobreposição da pele ao defeito nasal através de uma sutura em bolsa de tabaco



Fonte: MacPhail, 2005.

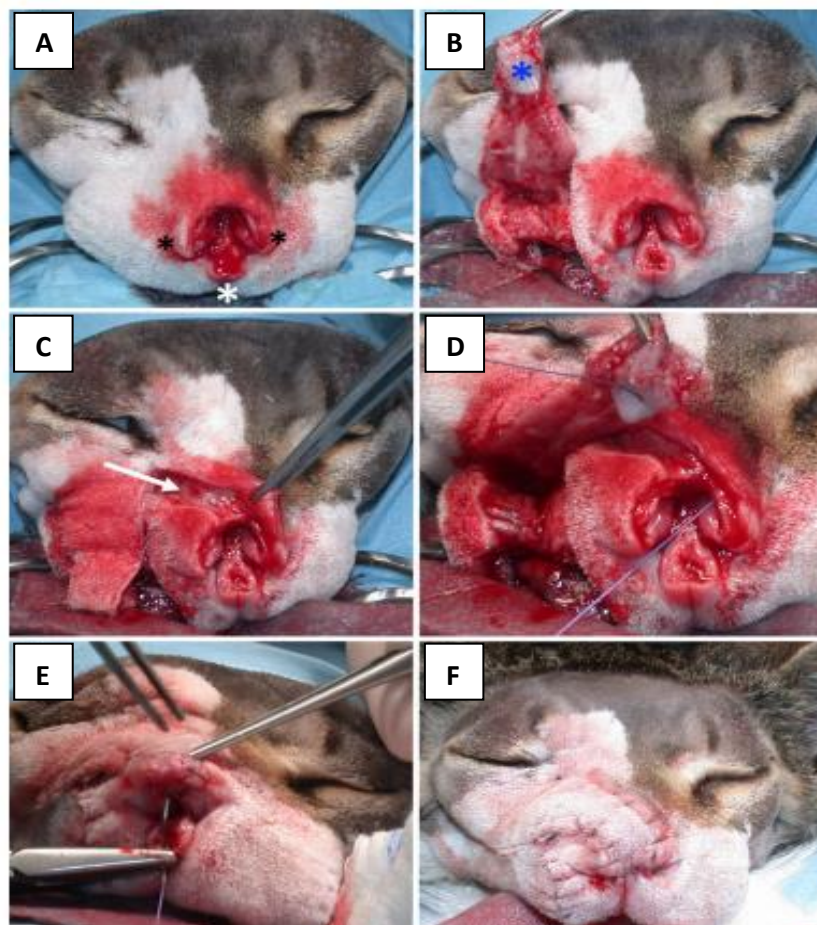
Já Thomson (2007), relata o uso de variações da técnica de nosectomia em lesões menos extensas e superficiais, realizando a excisão do tumor seguido por *flaps* cutâneos bipediculados. Cirurgias menos agressivas garantem melhor efeito cosmético e tendem a melhor aceitação pelo tutor. Quanto à sutura e formação de novos orifícios nasais, sugere a sutura de pele à mucosa nasal a fim de evitar complicações pós-operatórias, como a estenose de narina. Contrapondo com Massari *et al.* (2019), que aponta o risco dessa sutura em causar estenose nasal, além de rinite crônica por exposição constante da mucosa ao meio externo.

A técnica de nosectomia demonstrada por Massari *et al.* (2019) consistiu na utilização de *flap* do lábio superior e mucosa labial em sete gatos, descrita na Figura 9. A junção da mucosa oral com a mucosa nasal, resulta na formação mínima de tecido de cicatrização no pós-



operatório, e um bom resultado cosmético e funcional. Conseqüentemente, gera menor risco de estenose de narinas no pós-operatório. Os animais contemplados no estudo atingiram a remissão completa apenas com o procedimento cirúrgico, o que pode ser justificado por possuírem lesões pequenas e envolvendo apenas uma narina. O resultado cosmético foi positivo, e os efeitos adversos ao procedimento foram leves e autolimitantes.

Figura 9 – Técnica reconstrutiva aplicada em um animal diagnosticado com CCE em região dorsal do plano nasal. (A) Aspecto da lesão após a excisão tumoral, poupando as bordas laterais e ventral da narina. (B) Criação do *flap* mucocutâneo com inclusão da mucosa labial (asterístico azul). (C) Incisão em ponte para permitir a transposição do *flap*. (D) Sutura da mucosa labial ao defeito nasal. (E) Sutura da borda do *flap* à região ventral da narina. (F) Aspecto final após o procedimento cirúrgico (MASSARI *et al.*, 2018)



Huppel *et al.* (2013), observaram em seu estudo pacientes com lesões mais extensas e invasivas. Foi realizada ressecção cirúrgica do plano nasal e porção do lábio em sete gatos, com o auxílio de *flaps* de avanço da região do masseter ou da região frontal. A técnica, apesar de agressiva, não obteve as margens cirúrgicas recomendadas por Thomson (2007). O tratamento obteve sucesso em cinco pacientes, porém, dois pacientes apresentaram recidiva e receberam quimioterapia adjuvante posteriormente. Portanto, a técnica demonstrou também ser eficaz no tratamento de lesões de pior estadiamento clínico.

#### 2.4.1.2 Exérese de CCE em pavilhão auricular de felinos

A localização e extensão tumoral determinam a realização da pinectomia ou ablação do canal auditivo com remoção do pavilhão auricular. A ressecção cirúrgica pode ser curativa, porém, tumores mais agressivos possuem a indicação de utilização de terapias adjuvantes, como a quimioterapia sistêmica (FOSSUM; CAPLAN, 2005). Para lesões localizadas no ápice ou em ambos as bordas da helix, é recomendada a amputação total do pavilhão. Já naquelas envolvendo apenas uma borda da helix pode ser considerada uma pinectomia parcial (AYRES; LIPTAK, 2012). É importante a exérese da neoplasia com margem de segurança de pelo menos 1 cm, resultando em tempo de sobrevida maior (MURPHY, 2013). A remoção completa do pavilhão auricular garante bom controle de recidiva. Caso seja realizada pinectomia parcial sem margem de segurança, é recomendada a excisão completa e tratamento adjuvante posteriormente, a fim de evitar recidiva local (AYRES; LIPTAK, 2012). Murphy (2013) sugere a realização de pinectomia bilateral em caso de lesão em ambas orelhas.

A técnica possui boa aceitação estética pelos tutores, e suas complicações são incomuns, incluem hemorragia, deiscência de pontos e recidiva tumoral. De acordo com Fossum & Caplan (2005), o procedimento cirúrgico com margens amplas é um fator essencial na prevenção da recorrência local, e caso não seja atingida, é recomendada a utilização de tratamentos adjuvantes.

A pinectomia é realizada através da remoção da área do pavilhão auricular com sutura da pele remanescente sobre a cartilagem exposta (FOSSUM; CAPLAN, 2005). O animal é posicionado em decúbito esternal ou lateral, e a área cirúrgica é preparada com a marcação das margens de acordo com o tamanho da neoplasia. É realizada a incisão da pele e cartilagem

auricular ao longo da marcação e excisão do tumor. A síntese cirúrgica é executada a partir da ressecção das bordas da cartilagem auricular, aproximação das bordas da pele, sutura do subcutâneo em uma ou duas camadas de padrão simples contínuo com fio monofilamentar absorvível, e sutura da pele em padrão simples contínuo ou interrompido, com fio monofilamentar inabsorvível (AYRES; LIPTAK, 2012).

A técnica foi aplicada por Naveen, Dhanalakshmi & Rani (2017), em um gato com lesões de queratose actínica na orelha esquerda, e CCE na direita. Mesmo apresentando uma lesão ulcerada de 6 cm, foi optada pela técnica de pinectomia parcial bilateral, que resultou em remissão completa por pelo menos três meses de avaliação pós-operatória. Uma amostra maior foi analisada por Demirutku *et al.* (2012), com 12 felinos apresentando lesões neoplásicas e de queratose actínica no pavilhão auricular. A pinectomia completa bilateral foi realizada em 4/12 casos, a unilateral em 2/12 casos, e 3/12 gatos receberam a ablação completa do canal acústico externo, associado ou não a pinectomia total. Apesar de adotar técnicas agressivas, 4/12 casos obtiveram recidiva após adoção de técnicas de pinectomia completa, ou ablação completa do canal acústico externo, ou ambas as técnicas. Esses animais já apresentavam lesões na região proximal do pavilhão e no canal acústico externo previamente ao tratamento.

#### 2.4.1.3 Exérese de CCE em região palpebral de felinos

A exérese cirúrgica de CCE em região de pálpebra apresenta como obstáculo manter a funcionalidade da região, principalmente devido a necessidade de remoção do tumor com margem de segurança de no mínimo 4 a 5 mm (MURPHY, 2013). Em casos avançados e de invasão conjuntival, a remoção do globo ocular pode ser considerada. Devido a ressecção cirúrgica complexa, a criocirurgia tem sido priorizada no tratamento de lesões pequenas, superficiais e não invasivas. Assim como a preconização de exérese tumoral em estágio inicial, resultando em menos danos às pálpebras e acesso a técnicas reconstrutivas mais favoráveis (MORRIS; DOBSON, 2001).

Schmidt *et al.* (2005) apresentam a utilização de técnicas reconstrutivas apropriadas para cada morfologia de lesões em pálpebras inferiores. Lesões pequenas e triangulares podem ser suturadas através do método de triângulo invertido, enquanto as grandes triangulares por técnica de *flap* de rotação. Aquelas de espessura total, podem receber a aposição direta ou *flap*

da pálpebra superior. Defeitos quadrados e podem receber o *flap* em H-plastia. As lesões em pálpebra superior e canto lateral podem ser corrigidas por enxerto pediculado, *flap* da pálpebra inferior, ou através de *flap* de pálpebra-cruzada modificada. Já aquelas que envolvem toda a pálpebra inferior, podem ser reparadas através da técnica *lip-to-lid*.

A técnica *lip-to-lid* foi realizada por Hunt (2006) em seu estudo retrospectivo envolvendo cinco gatos com lesões neoplásicas compatíveis com CCE em pálpebra inferior. A técnica consiste no *flap* do plexo mucocutâneo subdérmico do lábio superior, suturando a conjuntiva ocular na mucosa bucal, tecido subcutâneo e bordas de pele do sítio doador (Figura 10). Hunt (2006) obteve resultados funcionais e estéticos satisfatórios, e promoveu tempo de sobrevida igual ou maior que 12 meses em todos os animais.

A ressecção neoplásica em pálpebra inferior também foi relatada por Schmidt *et al.* (2005). Entretanto, a técnica adotada foi de avanço lateral da terceira pálpebra e *flap* de transposição cutânea local. Os cinco gatos inclusos no estudo apresentavam lesão neoplásica em pelo menos 50% da pálpebra inferior. Os resultados obtidos também foram satisfatórios, sendo o tempo de sobrevida máximo registrado em 1510 dias. Porém, com a utilização dessa técnica é necessário cuidado quanto ao crescimento de pelos na margem do *flap* e possível lesão corneal.

Figura 10 – (A) Representação da técnica *lip-to-lid*. As linhas tracejadas representam os locais de incisão. A linha pontilhada representa a incisão em ponte do *flap*. (1) e (2) Bordas da incisão. (3) Base do *flap*. (4) Margem labial. (B) Resultado em 2 dias após a cirurgia. (C) Resultado em 18 meses após a cirurgia



Fonte: Hunt, 2006.

Técnicas mais agressivas foram relatadas em casos de CCE infiltrativos envolvendo região ocular e periocular. Em um animal diagnosticado com CCE de terceira pálpebra pouco

diferenciado, Conceição *et al.* (2016) optaram pela exérese da neoplasia, além da enucleação e remoção das glândulas anexas oculares. O tratamento cirúrgico garantiu remissão completa ao animal, por pelo menos sete meses enquanto perdurou o estudo.

#### 2.4.2 Criocirurgia

A utilização da criocirurgia no tratamento de CCE tem se mostrado eficaz para lesões superficiais, em estágio inicial e pouco invasivas. Segundo Graham (2001), a criocirurgia é indicada em CCEs menores que 2 cm de diâmetro e entre 3 a 5 cm de profundidade. A técnica promove um tratamento rápido, com objetivo de destruir células neoplásicas e danificadas, acarretando o mínimo de danos a células saudáveis (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013).

A criocirurgia tem como vantagens a possibilidade de destruição tumoral em regiões de difícil exérese cirúrgica, em que a sutura seria dificultada ou com alta possibilidade de hemorragia. É um procedimento rápido, econômico, sem efeito cumulativo, não exige anestesia prolongada e tem ótimos resultados cosméticos (LUCAS, 2016; MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013). Entretanto, não assegura margem de segurança limpa e pode afetar estruturas adjacentes, como vasos sanguíneos, nervos, tendões, ligamentos e cápsulas articulares.

O princípio antineoplásico desta terapia é a lesão celular através da exposição a temperaturas negativas extremas, com máxima preservação possível do tecido saudável subjacente à lesão. As mudanças de temperatura levam a crionecrose através das fases imediata, retardada e tardia, por mecanismos de lesão vascular, desidratação e consequente morte celular (ROCHA; CASTRO, 2016).

A fase imediata ocorre durante o ciclo de congelamento e descongelamento ou imediatamente após ele (LUCAS, 2016), e compreende quatro eventos simultâneos. O congelamento do tecido leva a formação de cristais de gelo a partir da água dos meios intra e extracelular (ROCHA; CASTRO, 2016). O tamanho e formação dos cristais dependem da velocidade do ciclo. Quando o congelamento é realizado de maneira rápida, há formação de pequenos cristais intracelulares, que podem ser inócuos. Porém, quando o descongelamento ocorre lentamente, há formação de cristais grandes no meio extracelular, e também a agregação dos pequenos cristais intracelulares, que se transformam em grandes cristais. Este processo é

denominado recristalização, responsável por danos em organelas e membranas, e consequente morte celular (LUCAS, 2016). A formação de grandes cristais no meio extracelular provoca um estado hiperosmolar e deslocamento de água do meio intracelular para o meio extracelular. Com isso, a célula permanece com uma concentração tóxica e irreversível de eletrólitos, capaz de causar modificações em macromoléculas e na membrana celular, além de provocar alteração brusca de pH, afetar a ação de enzimas e desestabilizar membranas (LUCAS, 2016).

Lesões diretas nos componentes celulares também são observadas mediante as mudanças de temperatura. A desnaturação de proteínas e ruptura dos complexos lipoproteicos levam a destruição das membranas celulares, tumefação do retículo endoplasmático rugoso e das mitocôndrias (LUCAS, 2016; ROCHA; CASTRO, 2016).

Na fase retardada, horas após a sessão de criocirurgia, ocorrem efeitos provocados pela estase vascular, que acomete pequenos vasos sanguíneos no local de aplicação. As lesões são irreversíveis e incluem trombose, isquemia, hipoxia, anoxia, mudança de pH e morte celular (ROCHA; CASTRO, 2016; WITHROW; POULSON; LUCROY, 2007). Durante a fase de congelamento, o tecido responde com vasoconstrição e diminuição do fluxo sanguíneo, cessando a circulação. Com o descongelamento seguinte, ocorre vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular. Consequentemente edema no local e morte celular pelas lesões causadas durante o congelamento. Ao retornar a circulação, há liberação de radicais livres e ativação neutrofílica, que agravam os danos e promovem agregação plaquetária, responsável pela formação de microtrombos, perda de circulação no local e necrose (LUCAS, 2016).

E a fase tardia se refere a formação de células imunológicas responsáveis por destruir as células tumorais remanescentes após o procedimento. Essa sensibilização leva a formação de antígenos e anticorpos antineoplásicos e é de grande interesse no tratamento de neoplasias malignas (ROCHA; CASTRO, 2016). Após o congelamento, a célula tumoral sofre alterações em sua membrana lipoproteica, e consequentemente nos complexos antígeno-anticorpo e sítios receptores. Ocorre a liberação sistêmica de antígenos capazes de estimular resposta imunológica, que irá atacar as células tumorais remanescentes (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013).

Os agentes mais empregados na aplicação da criocirurgia são o nitrogênio líquido e óxido nítrico, sendo este mais utilizado na remoção de tumores pequenos (<3 cm) ou em lesões cutâneas superficiais (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013). Segundo Lucas (2016), a utilização de óxido nítrico tem diminuído devido ao seu risco de manipulação e por induzir

temperaturas pouco agressivas. O argônio também é relatado como um dos principais agentes, associado ao hélio, em aparelhos de criocirurgia computadorizados (LUCAS, 2016; ROCHA; CASTRO, 2016).

O nitrogênio líquido é o agente mais utilizado devido ao seu ponto de ebulição baixo, em  $-195,8^{\circ}\text{C}$ , valor acessível, e alta capacidade de penetração e de congelamento rápido. É efetivo tanto em lesões benignas como malignas, e seguro desde que manipulado de maneira correta (ROCHA; CASTRO, 2016). Deve ser armazenado em botijão adequado e pode ser aplicado através de diferentes probes, sendo o spray mais utilizado devido a sua capacidade de penetração rápida e profunda (WITHROW; POULSON; LUCROY, 2007).

Os fatores determinantes na morte celular incluem a temperatura atingida, número de ciclos e velocidade de congelamento e descongelamento (WITHROW; POULSON; LUCROY, 2007). Segundo Lucas (2016), células do epitélio tegumentar são destruídas a  $-10^{\circ}\text{C}$  e células de carcinomas espinocelulares cerca de  $-30^{\circ}\text{C}$ . Porém, indica o congelamento a  $-50^{\circ}\text{C}$  para o tratamento de neoplasias malignas. Similarmente, Queiroz & Matera (2003) recomendam o uso de temperatura de congelamento em cerca de  $-50^{\circ}\text{C}$  para o tratamento de CCEs, com ciclo único ou duplo.

Quanto ao tempo de congelamento, o congelamento rápido, permitido pelo uso do nitrogênio líquido, garante maior grau de crionecrose, assim como o descongelamento lento, que leva a maior morte celular. Não há consenso na literatura quanto ao tempo de congelamento, descongelamento e em que o tecido deve permanecer congelado. Lucas (2016) sugere que o tecido permaneça congelado por um tempo máximo de 60 segundos no tratamento de dermatopatias neoplásicas. Segundo Queiroz & Matera (2003), no Reino Unido é recomendado o tempo de congelamento de 30 segundos, enquanto nos Estados Unidos sugere-se um tempo de congelamento de 30 a 60 segundos, até atingir  $-50^{\circ}\text{C}$  ou um halo de 5 mm ao redor do tumor (QUEIROZ; MATERA, 2003).

O número de ciclos varia conforme o tipo de lesão. A realização de um único ciclo não gera uma alta taxa de morte celular. O segundo ciclo pode ser suficiente em lesões malignas, pois os tecidos previamente congelados terão maior quantidade de água e condutividade térmica, levando a alta taxa de morte celular (LUCAS, 2016). Neoplasias malignas podem receber até três ciclos (WITHROW; POULSON; LUCROY, 2007). A utilização de mais de três ciclos não provoca maior taxa de morte celular (WITHROW, 2007).

#### 2.4.2.1 Uso da criocirurgia no tratamento de CCE em gatos

A eficácia da criocirurgia foi verificada por Lucas & Larsson (2006), em uma análise de 100 lesões cutâneas com diagnóstico presuntivo de CCE, localizadas em região cefálica (94/100), cervical (4/100) e abdominal (2/100). As lesões variavam de menos de 1 cm a 9 cm de diâmetro, porém 72% dos animais apresentavam lesões de até 3 cm de diâmetro. A terapia foi aplicada através de spray ou cone de nitrogênio líquido, em tempo de congelamento de 90 a 240 segundos e margem de segurança de 5-15 mm. A remissão completa foi atingida em 80% das lesões.

O resultado positivo é reforçado por Atallah *et al.* (2014), através do relato de 10 gatos portadores de CCE na região da cabeça, totalizando 14 lesões. Os animais foram tratados com criocirurgia a partir de spray de nitrogênio líquido, com um primeiro ciclo de aplicação de 15 segundos após visualização do halo, e segundo ciclo com duração de 60 segundos. A remissão total neoplásica foi observada em 71,5% (10/14) das lesões, sendo que 80% dessas apresentavam diâmetro menor que 1 cm.

Os resultados obtidos por Prado *et al.* (2017) divergem dos estudos anteriores, ao analisar a resposta terapêutica em 13 lesões de CCE em gatos, sendo 6/13 menores ou iguais a 1 cm de diâmetro. O procedimento criocirúrgico foi realizado com spray de nitrogênio líquido em três ciclos de tempo de congelamento de 60 segundos, seguido por descongelamento. O número médio de sessões de crioterapia foi de 2.38, com a recorrência do procedimento entre 54 e 150 dias. A remoção completa do tumor ocorreu apenas em 5/13 (38,5%) das lesões. A menor eficácia no tratamento pode ser justificada pelo menor tempo de congelamento, de 60 segundos, comparada aos 90 a 240 segundos realizados por Lucas & Larsson (2006). Assim como o tamanho das lesões ser maior que 1 cm de diâmetro em 7/13 casos. As lesões menores que 1 cm receberam o diagnóstico através de exame citopatológico, dessa maneira evitando a excisão parcial do tumor para exame histopatológico. Esse fator também influencia o pior resultado terapêutico, visto que nos estudos citados anteriormente a biópsia para exame histopatológico foi realizada e parte da neoplasia removida cirurgicamente.

São exigidos poucos cuidados após o procedimento, porém a área pode apresentar aparência necrótica e desagradável ao tutor nas primeiras semanas (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013). A necrose tecidual leva a uma aparência escura, com secreção serosa ou sanguinolenta, e formação de crostas. Devido ao congelamento e destruição dos nervos



presentes no local, há mínimo incomodo pelo animal. Após 10 a 21 dias as crostas caem, expondo um tecido de granulação e epitelização da área (WITHROW, 2007).

As possíveis complicações temporárias da criocirurgia incluem algia, eritema, edema, hemorragia, formação de crostas, enfisema, lesões neurológicas, hiperpigmentação da periferia das lesões, e fraturas patológicas. Já as complicações permanentes são a perda e reparação tecidual, leucodermia, leucotriquia e alopecia no local da lesão (LUCAS, 2016). Lucas & Larsson (2006) observaram complicações em 13/50 animais tratados com crioterapia, sendo elas perda tecidual, espirros e ceratoconjuntivite seca. As complicações também foram relatadas por Prado *et al.* (2017), como formação de crostas, em 12/13 animais, infecção local em 6/13, e estenose de narina em 5/13 casos.

Com base na literatura descrita, é possível concluir que a criocirurgia pode ser empregada como opção terapêutica para gatos com CCE, capaz de levar remissão total das lesões sem gerar maiores complicações. A técnica é adequada para lesões pequenas, principalmente de até 3,5 cm de diâmetro, e de difícil exérese cirúrgica ou aplicação junto a outros métodos terapêuticos (ATALLAH *et al.*, 2014).

#### 2.4.3 Radioterapia (RT)

A radioterapia consiste no uso de radiação ionizante que ao entrar em contato com o tecido causa a quebra de ligações moleculares, principalmente no DNA ou ao redor do mesmo, e resulta na morte celular (LARUE; GILLETTE, 2007; MORRIS; DOBSON, 2001). As células mais sensíveis à radiação são aquelas em proliferação, ou seja, células tumorais e de tecidos em constante renovação. Assim como, as células em fase de divisão mitótica e altamente oxigenadas. Portanto, não é uma terapia seletiva para células tumorais e pode causar danos a tecidos normais. O seu emprego deve ser realizado de maneira que minimize os danos ao tecido normal ao mesmo tempo que atinja o máximo de morte de células tumorais. Isso pode ser alcançado ao emitir uma radiação localizada na região tumoral, e fracionando o tratamento em diversas aplicações de pequenas doses. Dessa maneira, o tecido normal consegue se recuperar entre as sessões de radioterapia (MORRIS; DOBSON, 2001).

A resposta terapêutica, bem como os efeitos tóxicos, tende a aparecer em diferentes períodos de tempo. Tumores pequenos e com altas taxas de proliferação tendem a responder de

maneira positiva e rápida ao tratamento. Já aqueles com tamanhos maiores e de crescimento lento, podem demorar a responder ao tratamento e alcançar somente sucesso parcial (LARUE; GILLETTE, 2007; MORRIS; DOBSON, 2001).

As reações de toxicidade que podem ocorrer devido a radiação podem ser divididas em agudas e tardias. Reações agudas incluem eritema da pele e mucosa, dermatite e necrose esfoliativas, e alopecia. Elas têm resolução espontânea mediante a regeneração celular e do epitélio folicular. E a toxicidade tardia é progressiva e irreversível, e costuma ocorrer em tecidos de proliferação lenta, como os tecidos ósseo e conjuntivo. Alguns exemplos de efeitos tóxicos tardios são a dificuldade de reparação tecidual, osteonecrose, necrose neuronal, degeneração de retina e catarata (MORRIS; DOBSON, 2001). Além disso, o método possui como desvantagens a necessidade de múltiplas anestésias, e a maior probabilidade de desenvolvimento de toxicidade cutânea em gatos com o vírus da imunodeficiência felina (MOORE & OGILVIE, 2001 *apud* FERREIRA *et al.*, 2006).

#### 2.4.3.1 Uso da radioterapia no tratamento de CCE em gatos

Segundo Webb *et al.* (2009), a radioterapia é recomendada como tratamento primário em tumores inoperáveis, ou tratamento adjuvante naqueles com excisão incompleta. Os métodos mais utilizados no tratamento de CCE são a radiação por feixe de elétrons ou por Strontium-90 (ST-90) (LEBLANC; 2011).

Cunha *et al.* (2014) avaliaram a eficácia da RT através do tratamento de 7 lesões de CCE em região de face, com estadiamento clínico entre T2 (1/7 casos) e T4 (6/7 casos). Foi utilizado o protocolo de fracionamento padrão, composto pela aplicação de doze sessões durante 4 semanas, totalizando a emissão de 48 Gy. A resposta completa ao tratamento foi encontrada em 6/7 lesões após 7 a 15 dias do término do tratamento. Porém, a reavaliação dos animais foi realizada somente clinicamente e até os 60 dias após o término do tratamento, não tendo informações após esse período.

Gasymova *et al.* (2017) realizaram o protocolo acelerado, através de terapia de megavoltagem por feixe de elétrons. A radiação total emitida foi de 48 Gy, dividida em 10 aplicações a cada 6 horas, durante 5 dias consecutivos. O estudo compreendeu 44 animais, que apresentavam tumores em plano nasal de estágio clínico entre T1a e T2b. A resposta à RT foi

positiva, visualizada entre 2 a 3 semanas após o término do tratamento. Todos os animais atingiram a remissão completa, com tempo médio de sobrevida de 902 dias e somente sinais brandos de toxicidade aguda (39/44) e tardia (39/44).

A radioterapia esteriotóxica foi utilizada por Swan, Morrow & Lurie (2021), no tratamento de cinco gatos com lesões de CCE em face, de estágio clínico entre T3 e T4. A técnica consiste na utilização de altas doses de radiação divididas em um pequeno número de frações, diretamente no tecido alvo. Os animais receberam três doses de 9 Gy em dias consecutivos, totalizando 27 Gy, exceto o gato nº 4, que recebeu três doses de 8,75 Gy. Os pacientes apresentavam lesões em estágios T3 e T4, e todos obtiveram resposta positiva ao tratamento, com recorrência local da lesão em apenas 1/5 animal. Apesar das altas doses de radiação, os efeitos de toxicidade foram leves e controlados com o uso de anti-inflamatórios.

Também é relatada a utilização da radioterapia por meio de técnica paliativa, com o objetivo de auxiliar na redução da dor, controle de crescimento e melhora de transtornos causados pela neoplasia. Ela consiste na aplicação de três a quatro sessões de alta dose de radioterápico em pacientes dos quais não tem perspectiva de remissão completa. Entretanto, estudos avaliando sua eficácia são escassos e não apresentam resposta relevante (WEBB *et al.*, 2009).

Outra técnica de radioterapia é a braquiterapia, adotada por Lino *et al.* (2019) no tratamento de 58 gatos com CCE em plano nasal. A braquiterapia é realizada por meio de um sistema que emite doses radioterápicas em forma de pulsos ou em altas doses. A emissão em altas doses (acima de 12 Gy/h) tem mostrado eficácia no tratamento de lesões superficiais, com poucas repercussões adversas. Nesse estudo, os animais receberam o total de 30 Gy, fracionados durante três ou quatro dias. A resposta completa ao tratamento foi atingida em 72% dos animais. Porém, houve recidiva em 67,4% (29/43) dos animais analisados no fim do estudo, e óbito relacionado à presença da neoplasia em 51,2% (22/43) animais. A baixa resposta ao tratamento pode ser justificada pelo tamanho das lesões, que era  $\leq 2$  cm em 43,8% dos animais e  $> 2$  cm em 56,3%.

Com base na literatura, a radioterapia se mostrou eficiente, com altas taxas de resposta e efeitos adversos brandos. Seu uso na medicina veterinária está em crescimento, podendo ser considerado uma alternativa no tratamento do CCE em gatos (CUNHA *et al.*, 2007).

#### 2.4.4 Plesioterapia

A técnica de plesioterapia consiste na aplicação tópica de radiação em lesões superficiais ou após excisão incompleta de tumores. É utilizada principalmente em lesões de pálpebra e plano nasal com a aplicação de Strontium-90 (ST-90) (WEBB *et al.*, 2009). A aplicação tópica da radiação atinge uma pequena profundidade de apenas 2 mm (VAIL; WITHROW, 2007), garante menos efeitos adversos e alterações cosméticas, além de ter eficácia comprovada com apenas um ciclo de exposição (HAMMOND *et al.*, 2007).

Goodfellow *et al.* (2006) realizaram estudo retrospectivo incluindo 15 gatos com CCE em plano nasal, em estágios não identificado (1/15) e Tis(3/15) a T2(11/15), que receberam tratamento de plesioterapia com ST-90. Foram realizados de um a dois ciclos, e a resposta completa foi atingida em 13/15 animais, que estiveram em remissão durante o restante do período do estudo.

A resposta positiva também foi encontrada por Hammond *et al.* (2007). Em seu estudo prospectivo foi estudada a resposta ao tratamento de plesioterapia, também com aplicação de ST-90, em 49 casos de lesões em plano nasal. Destes, 35 casos eram de CCE e 14 de carcinoma *in situ* (classificação Tis). A resposta completa foi obtida em 43/49 animais, com média de recidiva tumoral em 20% dos animais. Tutoros daqueles que não alcançaram a remissão, relataram aumento da qualidade de vida, diminuição dos sangramentos e irritação no local da lesão. E os efeitos adversos foram relatados em apenas quatro gatos, sendo esses inflamação e desconforto (2/4), retardamento na cicatrização (3/4) e infecção no local (1/4).

Berlato *et al.* (2018) pesquisaram casos de CCE em plano nasal de gatos, os quais receberam tratamento em dose única de ST-90 ou em cinco doses fracionadas. Foram estudados 74 casos, classificados entre Tis e T4. O tratamento em dose única foi realizado em 57% dos animais, sendo metade destes com classificação entre Tis e T1. E o tratamento em doses fracionadas foi realizado em 43% dos animais. A remissão completa foi observada em 76% dos casos, com tempo de sobrevivência médio de 1039 dias, e taxa de recorrência em 31%. A única diferença significativa entre os protocolos utilizados foi no intervalo livre da doença, o qual foi de 1966 dias em gatos que receberam doses fracionadas, e de 248 dias naqueles que receberam dose única.

A comparação entre os protocolos de dose única e fracionada também foi executada por Russak, Verganti & Berlato (2021). Em seu estudo retrospectivo foram coletados dados de oito animais, sendo que a metade recebeu protocolo de dose única, e a outra metade recebeu 5 doses fracionadas. O tempo médio de sobrevivência após o tratamento foi de 20,1 meses, sendo os óbitos não relacionados ao tumor. Seis gatos receberam a plesioterapia como tratamento primário, dos quais 5/6 atingiram resposta completa. Os outros dois animais receberam também tratamento cirúrgico seguido pela remissão do tumor. Contrapondo com Berlato *et al.* (2018), a resposta frente aos diferentes protocolos não teve diferença significativa. Contudo, esse resultado pode estar relacionado ao número baixo de amostras no estudo.

É possível constatar a eficácia do tratamento do CCE com a plesioterapia, a partir das altas taxas de remissão e tolerância demonstradas nos estudos relatados. Devido a boa resposta com aplicação de dose única, a técnica pode ser uma opção destacável para animais em que múltiplas anestésias são indesejadas (HAMMOND *et al.*, 2007). Devido aos resultados divergentes apresentados por Berlato *et al.* (2018) e Russak, Verganti & Berlato (2021), sugere-se importante a realização de novos estudos que avaliem a diferença de eficácia entre a aplicação dose única ou múltiplas doses de ST-90.

#### 2.4.5 Quimioterapia

Os agentes quimioterápicos já utilizados e relatados no tratamento do CCE são a cisplatina, carboplatina, bleomicina, doxorubicina, 5-fluorouracila, actinomicina-D, metotrexato, mitoxantrone e carmustina (GRANDI; RONDELLI, 2016; BROLLO *et al.*, 2014; LEBLANC, 2011; CHUN; GARRET; VAIL, 2007; VAIL; WITHROW, 2007; LOWER, 2003). Porém, nem todos os fármacos citados são seguros para uso em gatos, como a cisplatina, que causa edema pulmonar agudo, e o 5-fluorouracil, indutor de neurotoxicidade (FERREIRA, 2006).

A efetividade desse método depende do fármaco utilizado e seu mecanismo de ação, dose, tempo de administração, e resistência tumoral. O quimioterápico deve ser capaz de atingir a célula alvo e causar o efeito tóxico, com o mínimo de efeitos adversos e resistência possíveis (LANA; DOBSON, 2016).

O quimioterápico atinge as células em seu processo de divisão e crescimento, portanto células em constante renovação recebem maior efeito citotóxico (MORRIS; DOBSON, 2001). Conseqüentemente, os principais efeitos tóxicos desses fármacos são observados em tecidos como a medula óssea, trato gastrointestinal, e pele. Causam sinais como mielossupressão, neutropenia, trombocitopenia, anorexia, náusea, vômito, diarreia e alopecia. Outros efeitos tóxicos podem ser encontrados conforme a droga utilizada. São relatados processos alérgicos, necrose por extravasamento, síndrome da lise aguda tumoral, e toxicidade em coração, sistema nervoso e pulmões (LANA; DOBSON, 2016). Portanto, o método de aplicação intratumoral é uma alternativa vantajosa a fim de evitar tais efeitos adversos, garantindo maior concentração do fármaco nas células tumorais, com limitada exposição e toxicidade sistêmicas (LANA; DOBSON, 2016). O procedimento consiste na injeção da droga quimioterápica associada a uma base pouco absorvível, como o óleo de gergelim, com o objetivo de atingir alta concentração de quimioterápico na lesão tumoral, e causar o mínimo de danos a tecidos saudáveis (CHUN; GARRET; VAIL, 2007). Todavia, a quimioterapia intratumoral como agente único no tratamento do CCE não tem mostrado alta eficácia em literatura.

#### 2.4.5.1 Uso da quimioterapia no tratamento de CCE em gatos

Os protocolos quimioterápicos descritos na literatura para o tratamento de CCE em gatos incluem o uso único ou combinado de agentes quimioterápicos, que são aplicados por via intratumoral ou sistêmica (TOZON *et al.*, 2014). Seu uso como terapia única não apresenta resultados satisfatórios, sendo assim, é uma opção quando não for possível realizar outras modalidades terapêuticas adjuvantes. A quimioterapia como tratamento adjuvante pode auxiliar no retardo do crescimento da lesão e diminuir o processo inflamatório concomitante. Dessa maneira, permite melhor ressecção cirúrgica, controle da invasibilidade, e aumento da expectativa de vida (BROLLO *et al.*, 2014).

Gomes, Figueredo & Witz (2004) apresentaram dois casos de animais tratados somente com carboplatina intratumoral, uma vez por semana durante quatro e seis semanas. Em um dos animais foi observada estagnação do crescimento tumoral, e no segundo, houve diminuição da lesão até atingir a remissão completa, que durou pelo menos um ano. Ximenes *et al.* (2018), também apresentou dois casos de animais tratados com quatro sessões de carboplatina

intratumoral. Houve diminuição da lesão tumoral em ambos os gatos, porém, a remissão completa não foi atingida.

A utilização de terapia adjuvante foi descrita por De Vos, Burm & Focker (2004), com a aplicação da carboplatina intratumoral associada a radioterapia em seis gatos, os quais apresentavam estágio T2 a T4. O tratamento radioterápico foi administrado em 12 sessões durante quatro semanas, sendo que a cada semana foi injetada carbaplatina intralesional previamente à sessão de radioterapia. O objetivo da utilização do quimioterápico foi de potencializar a ação da radiação e levar a lesões de citotoxicidade. A regressão completa das lesões foi observada em todos os casos após um mês de tratamento, que persistiu por pelo menos seis meses. Apenas um animal teve recorrência da lesão, porém essa não foi certificada histologicamente.

Carvalho (2022) relatou a quimioterapia sistêmica associada a um fármaco adjuvante em um felino com lesões de CCE em pavilhão auricular. Foi aplicada a carboplatina intravenosa associada a prednisolona, resultando em uma regressão tumoral de aproximadamente 95% após o término das quatro sessões. Em sequência foi realizada uma sessão de criocirurgia, capaz de levar a regressão completa das lesões por pelo menos 12 meses.

Filgueira *et al.* (2017), apresentaram um caso de CCE em plano nasal tratado com quatro sessões de quimioterapia intralesional, também com carboplatina. O tratamento não foi eficaz, portanto, optou-se pela aplicação da quimioterapia metronômica com clorambucil e piroxicam. A quimioterapia metronômica consiste na administração de doses baixas de quimioterápico por um longo período de tempo. Suas vantagens contra a quimioterapia tradicional são a redução dos efeitos adversos e estagnação do crescimento de neoplasias. No estudo, a aplicação da técnica resultou no aumento de tempo de sobrevida, qualidade de vida, e preservação das dimensões do tumor. Porém, não foi observada regressão neoplásica, e após quatro meses foi optada pela eutanásia devido a progressão da doença e seus efeitos adversos.

A utilização do fármaco piroxicam como adjuvante no tratamento foi justificada pela sua classificação como Anti-inflamatório Não Esteroidal (AINE), capaz de inibir a COX-2 (FILGUEIRA *et al.*, 2017). Estudos demonstram que a UVR induz a expressão de COX-2 e causa consequente produção de prostaglandinas. Essas são responsáveis pela modulação da inflamação, proliferação de queratinócitos e desenvolvimento tumoral (FILGUEIRA *et al.*, 2017; ZHAN; ZHENG, 2007). Sugere-se que a COX-2 é importante elemento na formação da inflamação e de lesões pré-tumorais em tumores de pele. O mecanismo de ação da enzima na

formação do tumor não está completamente elucidado. Porém, já demonstrou estar presente em mecanismos de proliferação celular, apoptose, modulação do sistema imune e angiogênese. A enzima foi identificada em 100% das 27 lesões de CCE encontradas em felinos e em 44% (4/9) das lesões de queratose actínica na mesma espécie (BARDAGÍ; FONDEVILA; FERRER, 2012).

A utilização de AINEs no tratamento de CCE tegumentar de felinos tem como objetivo inibição da COX-2. Dessa forma, atua na regressão tumoral, como também no alívio da dor (RAMOS; VOLPATO; LOPES, 2010). Segundo Filgueira *et al.* (2017), seu uso isolado não é eficaz na terapia do CCE, sendo necessário associar a outros métodos, como a quimioterapia.

A partir de tais estudos, é possível concluir que a quimioterapia, mais especificamente com o fármaco carboplatina, associada a outros métodos terapêuticos é capaz de atingir eficácia moderada e boa segurança no tratamento de CCE em gatos.

#### 2.4.6 Eletroquimioterapia (EQT)

A eletroquimioterapia (EQT) é um procedimento terapêutico loco-regional, estabelecido pelo uso de quimioterápico local ou sistêmico, pouco ou não permeável, potencializado por pulsos elétricos (SPUGNINI *et al.*, 2016). Tem sido utilizado como tratamento único ou coadjuvante, e apresenta vantagens como o baixo custo, eficácia, baixa toxicidade e poucas aplicações necessárias (BRUNNER, 2016).

A EQT se baseia na alteração da permeabilidade da membrana celular frente ao quimioterápico. A membrana celular é composta por uma bicamada fosfolipídica que separa os meios intra e extracelular, sendo responsável pelo transporte de substâncias. Sua permeabilidade para moléculas polares e não lipídicas é baixa, dependendo então de transporte por difusão facilitada e transporte ativo (BRUNNER, 2016). Portanto, quimioterápicos hidrofílicos apresentam baixa permeabilidade e absorção celular devido a restrição da membrana celular. O uso da eletroquimioterapia auxilia na absorção e citotoxicidade dos quimioterápicos através da abertura de poros na membrana celular. Desse modo, os fármacos quimioterápicos terão sua eficácia aumentada, com o uso de baixas doses e produção de menos efeitos adversos (SPUGNINI *et al.*, 2012).

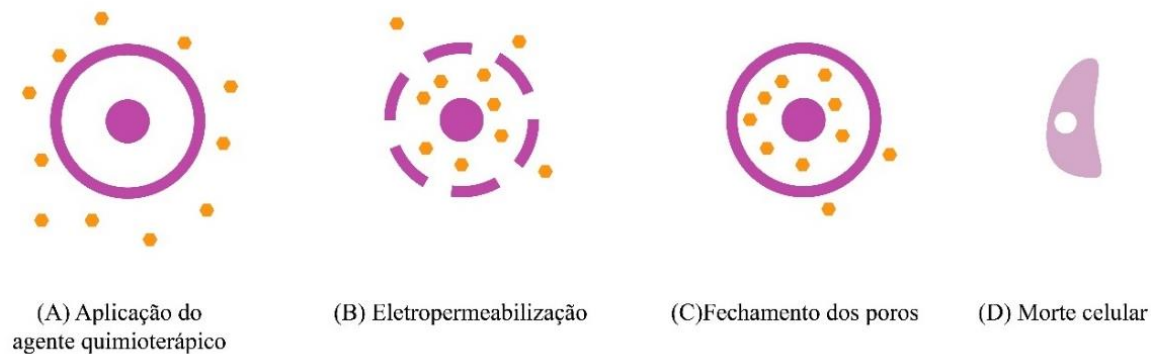


A aplicação dos pulsos elétricos induz a formação de uma voltagem transmembrana superior a voltagem fisiológica da membrana celular, e conseqüente abertura de poros que permitem a passagem de água, íons e moléculas grandes (MIKLAVCIC *et al.*, 2014). Esse aumento de permeabilidade celular é denominado eletropermeabilização, ou eletroporação, e varia conforme a intensidade, duração e quantidade de pulsos elétricos emitidos. A intensidade determina a área da membrana celular capaz de sofrer os defeitos, e a duração e número de pulsos determinam a densidade dos defeitos da mesma (SOUSA, 2021).

Em baixas amplitudes e durações, o efeito na membrana plasmática é mínimo. Já em amplitudes e durações excessivas os efeitos podem ser irreversíveis e causar morte celular (RANGEL *et al.*, 2019). A morte celular causada exclusivamente pelos pulsos elétricos não é o objetivo na eletroquimioterapia, e sim o auxílio na penetração dos quimioterápicos no citoplasma das células tumorais (BRUNNER, 2016).

A espessura média da membrana plasmática é de 5 nm, e os poros produzidos podem ter entre 0,8 nm e 55 nm, conforme o método aplicado (BRUNNER, 2016). As moléculas hidrofóbicas passam a atravessar a membrana por difusão passiva durante os pulsos elétricos até o fechamento da membrana. Com isso, os fármacos antineoplásicos lipofóbicos, como a bleomicina e cisplatina, conseguem atingir maior penetração e citotoxicidade (Figura 11) (SPUGNINI; BALDI, 2019).

Figura 11 – Mecanismo de penetração de agentes quimioterápicos através da eletropermeabilização. (A) Agente quimioterápico presente no meio extracelular. (B) Após a aplicação dos pulsos elétricos, são formados os poros e internalização do agente quimioterápico. (C) Após o eletroquimioterapia, os poros são fechados e o quimioterápico é retido no interior da célula neoplásica. (D) Morte celular por ação do quimioterápico



Fonte: Adaptado de Sousa (2021).

Além desse mecanismo, a eletroporação também provoca alterações na circulação sanguínea e permeabilidade vascular. Estudos pré-clínicos demonstram que a perfusão sanguínea do tumor é reduzida em até 80% já no primeiro minuto após a aplicação do pulso elétrico, e permanece alterada por até 24 horas (SERSA *et al.*, 1999). Segundo Mir (2006), o mecanismo de hipoperfusão ainda é incerto, sendo proposta a ação do sistema nervoso simpático no reflexo de vasoconstrição de arteríolas aferentes. Com isso, o fármaco permanece em estase no vaso sanguíneo durante o período em que as células tumorais estão permeabilizadas, aumentando seu potencial terapêutico. Além disso, a ação de vasoconstrição pode ser beneficiada no tratamento de tumores hemorrágicos.

Como as células endoteliais possuem alta taxa mitótica, também são afetadas pelos pulsos elétricos e quimioterápicos (MIR, 2006). Ocorrem alterações morfológicas que aumentam a permeabilização do endotélio vascular e compressão de pequenos vasos sanguíneos, produzindo um mecanismo de morte celular secundária pela supressão da oxigenação e de nutrientes (SOUSA, 2021). Portanto, o efeito vascular causado pelo pulso elétrico também favorece a morte de células tumorais.

O envolvimento do sistema imune na eletroquimioterapia ocorre através da liberação de antígenos tumorais pelas células destruídas, que ativa a resposta imune contra o mesmo. Dessa

forma, a porção tumoral que restar mesmo após o procedimento poderá ser erradicada pelo sistema imune do organismo. Portanto, a competência imune do animal também é importante na determinação da eficácia da eletroquimioterapia (MIKLAVCIC *et al.*, 2014; SERSA *et al.*, 2008).

#### 2.4.6.1 Uso da eletroquimioterapia no tratamento de CCE em gatos

Há relato de duas substâncias quimioterápicas que são beneficiadas pelo uso da EQT, a bleomicina e cisplatina (BRUNNER, 2016). Porém, a cisplatina não tem demonstrado aumento significativo em sua eficácia associada ao uso da EQT (MIR, 2006), além de ter seu uso em gatos restrito devido ao risco de causar edema pulmonar agudo (RUSLANDER *et al.*, 1997 *apud* FERREIRA, 2006).

A aplicação da bleomicina intravenosa (IV) associada a EQT foi analisada por Tozon *et al.* (2014). Em seu estudo prospectivo, receberam o tratamento 11 gatos que apresentavam CCE cutâneo, compreendendo um total de 17 nódulos de classificação entre T1 e T4. Em 9/11 animais este foi o único protocolo terapêutico utilizado, sendo a ressecção cirúrgica realizada nos outros 2/11 animais. O protocolo de EQT foi repetido em 1/11 animal devido a recidiva do nódulo em 2 meses após a primeira sessão. A remissão completa foi atingida por 9/11 animais (81,8%), com duração de 2 meses a 3 anos.

A eficácia da EQT associada a aplicação de bleomicina intratumoral foi demonstrada por Spugnini *et al.* (2009). Em seu estudo, nove gatos com CCE classificados entre T2 e T4 foram expostos a duas sessões de EQT, com intervalo de uma semana entre elas. A resposta do tratamento a longo prazo foi positiva em 6/9 animais, sendo que 5/9 obtiveram remissão completa por 369 a 1613 dias, e apenas dois animais apresentaram recidiva local seguida por óbito.

Posteriormente, Spugnini *et al.* (2015) realizaram um estudo prospectivo envolvendo 47 animais que apresentavam carcinoma em região de cabeça de estágios T2 e T3. Foram divididos em dois grupos: um recebeu tratamento somente com aplicação de bleomicina IV, e o outro recebeu a associação com EQT. Os animais que receberam o tratamento eletroquimioterápico necessitaram de 2 a 9 sessões (média=4), enquanto aqueles que receberam somente a aplicação de bleomicina necessitaram de 2 a 16 doses (média=5). A remissão completa foi atingida em

21/26 gatos que receberam a EQT e em 4/21 que receberam somente o tratamento com o quimioterápico. O tempo médio de progressão tumoral para o grupo que recebeu a EQT foi de 30,5 meses, enquanto o grupo que recebeu somente bleomicina foi de 3,9 meses. Portanto, foi relatada a ineficácia do tratamento único com bleomicina, enquanto a associação com EQT apresentou resultados positivos de 81% dos animais com remissão completa.

Sousa (2021) realizou um estudo incluindo quinze gatos, sendo que treze apresentavam CCE cutâneos e dois CCE orais, medindo entre 0,6 cm e 4,5 cm. Os animais foram submetidos à uma a três sessões de aplicação de bleomicina IV associada à EQT. A taxa de remissão completa foi atingida apenas em 57% (8/14) dos animais avaliados, divergindo dos estudos relatados anteriormente. A redução da taxa de sucesso ao tratamento se deve a diversos fatores. No estudo, o intervalo entre as sessões variou entre 4 a 28 semanas devido a determinação dos tutores, sendo mais longos do que os relatados nos estudos anteriores e inconsistentes. A dose e via de administração do agente quimioterápico, o número de sessões realizadas e a graduação da lesão também influenciam no resultado obtido. Foi relatada a progressão da doença após o tratamento em dois animais, os quais apresentavam lesões invasivas de 3 cm a 4,5 cm de diâmetro.

Os efeitos adversos descritos logo após a utilização da EQT variam em aumento da temperatura corporal, anorexia, êmese, reação alérgica, e, eventualmente, mielosupressão. Já os efeitos de toxicidade crônica se apresentam com alterações dermatológicas, estomatite, pneumonia e fibrose pulmonar (TOZON *et al.*, 2014). Sousa (2021) demonstrou boa segurança pela EQT, com efeitos adversos leves de inflamação e dor localizadas, prostração e anorexia. Assim como o estudo realizado por Spugnini *et al.* (2015), no qual foram observados efeitos adversos brandos de inflamação e prurido. E Tozon *et al.* (2014), relataram a ausência de efeitos adversos, tanto locais como sistêmicos, nos animais inclusos no estudo.

Zeferino (2019) avaliou possíveis efeitos adversos em 17 casos de CCE em gatos, destes 16 se localizavam na pele. Foi administrada bleomicina IV associada a EQT, de uma (52,9%) a quatro sessões (5,9%) dependendo da situação clínica do animal. Contrariamente aos estudos descritos anteriormente, todos os animais desse estudo apresentaram pelo menos um sinal de toxicidade. Dor e necrose no local da aplicação foram observadas em 100% dos animais, seguido por efeitos constitucionais (letargia, perda de peso, febre) em 70,6%, metabólicos em 58,8%, respiratórios e gastrointestinais em 52,9%, oculares em 29,4% e dermatológicos em 17,6% animais. Zeferino (2019) destaca a importância de medidas de prevenção e controle dos efeitos adversos, com a aplicação de analgesia, antibioticoterapia profilática, colocação de tubo

esofágico e internação do animal. Apesar de acometer todos os animais do estudo, os efeitos adversos observados foram classificados em leves a moderados.

De acordo com as pesquisas apresentadas, a EQT associada ao quimioterápico bleomicina tem alta eficácia e segurança no tratamento de lesões tumorais de CCE em felinos. Pode ser sugerida como alternativa a outras abordagens terapêuticas. O sucesso em lesões de maiores dimensões pode ser intensificado com ajustes dos parâmetros físicos e aplicação dos pulsos elétricos. Para isso, são necessários estudos futuros relacionando diferentes modos de aplicação com a eficácia para lesões maiores (SOUSA, 2021).

#### 2.4.7 Terapia fotodinâmica

A Terapia Fotodinâmica (TFD) consiste na aplicação tópica de um agente fotossensibilizador, que penetra e se acumula nas células neoplásicas. Seguido pela irradiação por fonte de luz no tecido, em um comprimento de onda específico, capaz de ativar o composto fotossensível e levar a lesões de citotoxicidade e necrose (BROLLO *et al.*, 2014).

O mecanismo de ação é baseado na excitação dos elétrons do fotossensibilizador, que transfere a energia ao oxigênio presente no tecido. Esse, por sua vez, se transforma em uma Espécie Reativa de Oxigênio (ERO), de vida curta, capaz de danificar as células tumorais e o endotélio vascular. Portanto, a oxigenação do tecido é fator importante na adoção da terapia fotodinâmica, sendo sua concentração na lesão proporcional a eficácia terapêutica (DOBSON; QUEIROZ; GOLDING, 2017).

A molécula reativa formada gera danos celulares diretos e indiretos. As lesões diretas ocorrem por meio da ação citotóxica da ERO no interior da célula, culminando em necrose ou apoptose celular. A necrose ocorre quando utilizada alta irradiação luminosa, e consequente rápida formação das EROs. A célula, por sua vez, ativa mecanismos antioxidantes para inativá-las, que geram ataque oxidativo contra suas organelas, inativação de vias bioquímicas, e consequente morte celular. E a apoptose ocorre após o ataque oxidativo brando, quando há lesões em DNA que alteram o ciclo celular e promovem a via de morte celular programada (ROCHA *et al.*, 2016).

Os danos indiretos incluem lesões vasculares e envolvimento do sistema imunológico. Ao aplicar a irradiação pouco tempo após a injeção do fármaco no animal, os danos vasculares

são mais significativos que os danos celulares (ROCHA *et al.*, 2016). Segundo Abels (2004), a fotoativação do agente aplicado é capaz de causar danos diretos e irreversíveis às células endoteliais e à parede vascular. Como também levar a danos indiretos por aumento da resistência e pressão intravascular, através da formação de trombos, hemorragias, êmbolos e colapso vascular. Dessa maneira, o tecido tumoral sofre por isquemia e necrose.

O terceiro fator antitumoral da TFD ocorre após a morte de células tumorais, com a liberação de seu conteúdo citoplasmático no tecido, que atua como antígeno tumoral. Conseqüentemente há formação de resposta imunológica contra as células neoplásicas remanescentes após a TFD (ROCHA *et al.*, 2016).

Os agentes fotossensibilizadores disponíveis são substâncias de baixa toxicidade sem a ativação luminosa, capazes de formar ERO, de boa solubilidade e absorção, rápida metabolização, e concentração preferencial em células tumorais (ROCHA *et al.*, 2016; ALLISON; MOGHISSI, 2013).

Há três gerações de fotossensibilizadores. A primeira é composta por derivados da hematoporfirina e o Ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) (ROCHA *et al.*, 2016). Os derivados da hematoporfirina foram os primeiros estudados, e apresentaram limitações devido a sua absorção em ondas de 630 nm e retenção na pele por até 8 semanas após a aplicação. A retenção faz com que o animal permaneça com fotossensibilização prolongada, e resulte em queimaduras se o paciente for exposto à luminosidade durante esse período (ALLISON; MOGHISSI, 2013).

Cada fármaco possui o comprimento de onda ideal para sua absorção. Quanto maior o comprimento, maior a profundidade de penetração no tecido, e conseqüentemente, melhor a eficácia em lesões profundas. Os fotossensibilizadores de primeira geração possuem sua banda de absorção em cerca de 630 nm, valor baixo que limita a penetração do agente no tecido (ROCHA *et al.*, 2016).

À vista dessas restrições, surgiram os agentes de segunda geração, representados pelas clorinas e ftalocianinas. Esses fármacos têm ação em comprimento de ondas superiores, entre 600 e 800 nm, permitindo alcançar lesões mais profundas (BROLLO *et al.*, 2014). Além disso, têm rápida eliminação e menos efeitos adversos (DOBSON; QUEIROZ; GOLDING, 2017). E a terceira geração resulta da associação de agentes fotossensíveis com outras moléculas, como anticorpos ou carreadores, a fim de facilitar sua concentração e ação antineoplásica.

A aplicação do agente fotossensibilizador pode ser intravenosa ou tópica. Ao uso intravenoso, o paciente irá apresentar fotosensibilidade sistêmica, devido a metabolização do fármaco em células normais. Esse fator é importante quando utilizados fármacos da primeira geração, que permanecem nas células ao longo de semanas. Além disso, o 5-ALA é indutor de hepatotoxicidade em gatos quando utilizado por via sistêmica. E ao realizar uso tópico, não há reação de fotosensibilidade generalizada, porém, é dificultada a ação em tumores mais profundos. Portanto, o uso de carreador associado ao fotossensibilizador pode facilitar sua penetração e ação no tecido tumoral (ROCHA *et al.*, 2016).

A escolha da fonte de luz é variável conforme o agente fotossensibilizador selecionado e o comprimento de onda ideal para sua ativação. Assim como a localização, tamanho e outras características da lesão. Os dois métodos mais utilizados na medicina veterinária são o laser e luz de Diodo Emissor de Luz (LED). O laser permite um alto controle do comprimento de luz emitido devido a sua característica de luz monocromática, assim como o controle da área atingida, sem haver dispersão do feixe de luz (ROCHA *et al.*, 2016). E o LED também é um sistema com bom controle do comprimento de onda, além de ter baixo custo e facilitar a difusão da TFD no mercado (DOBSON; QUEIROZ; GOLDING, 2017).

A TFD é indicada para tumores localizados e não metastáticos, de maneira que o fármaco seja ativado somente onde houver emissão da luz, e assegure mínimos efeitos adversos sistêmicos (ROCHA *et al.*, 2016). O agente fotossensível, ao ser aplicado por via intratumoral, tende a se concentrar no tecido lesado, por um mecanismo de seletividade ainda não esclarecido completamente (VINCK *et al.*, 2004). Segundo Ferreira *et al.* (2006), a afinidade por células lesadas ocorre devido a maior permeabilidade da membrana celular, maior capacidade de ligação às porfirinas, pouca drenagem linfática, e acidez do pH intracelular. O menor pH em área tumoral aumenta sua capacidade de absorção das substâncias lipofílicas, além de favorecer os danos causados por elas na membrana celular. Os macrófagos presentes no espaço intratumoral também aumentam a absorção dos agentes e consequente eficácia da TFD. Adicionalmente, Withrow, Poulson & Lucroy (2007) apontam o grande espaço intersticial, maior quantidade de conteúdo lipídico, colágeno, e de receptores de lipoproteínas de baixa densidade. Esses fatores aumentam a afinidade celular por alguns agentes fotossensibilizadores, como as porfirinas.

As dimensões da lesão também são definitivas para o êxito da TFD, pois a capacidade de penetração alcançada se dá conforme o agente fotossensibilizante utilizado, a fonte de luz escolhida e seu comprimento de onda (MURPHY, 2013). De acordo com Rocha *et al.* (2016),

a TFD tem melhores resultados em lesões de no máximo 1,5 a 2 cm de profundidade. Portanto, o estágio clínico da neoplasia é fator importante na determinação da eficácia do tratamento.

A técnica pode ser repetida sem causar toxicidade acumulativa (STELL; DOBSON; LANGMACK, 2001). Entretanto, alguns efeitos adversos podem ser observados conforme a via de aplicação, dosimetria da fonte de luz, o fotossensibilizador optado e sua concentração. Efeitos colaterais sistêmicos incluem fotossensibilização cutânea, hepatotoxicidade, náusea, êmese e toxicose generalizada (SELLERA; GARGANO; POGLIANI, 2014; STELL; DOBSON; LANGMACK, 2001). E aqueles observados na aplicação local são desconforto, eritema, edema, prurido, e necrose. É importante salientar que a aplicação de TFD em lesões de plano nasal pode cursar com efeitos adversos mais graves, como dispneia e anorexia. (SELLERA; GARGANO; POGLIANI, 2014; FERREIRA *et al.*, 2009; STELL; DOBSON; LANGMACK, 2001; MAGNE *et al.*, 1997).

#### 2.4.7.1 Uso da terapia fotodinâmica no tratamento de CCE em gatos

O uso de fotossensibilizador de primeira geração, hematoporfirina, foi avaliado por Ferreira *et al.* (2009). O medicamento foi administrado em 12 gatos por via intravenosa e ativado através de LED. As lesões pertenciam aos estágios T1 a T4, e estavam presentes em pavilhão auricular, plano nasal e pálpebras. A remissão completa foi atingida em 6/12 animais, e os efeitos colaterais relatados foram edema, eritema e necrose. Apesar de apresentar efeitos adversos brandos, animais com lesão nasal extensa apresentaram sinais de dispneia devido ao edema e necrose no local. O estudo apresentou limitações que podem justificar o sucesso em apenas 50% dos animais. A utilização do LED garante uma baixa penetração do agente fotossensibilizador, portanto lesões mais invasivas não foram atingidas pela TFD. As lesões localizadas em pavilhão auricular também obtiveram baixa resposta devido à baixa vascularização do local, e conseqüentemente pouco acúmulo do fármaco. Ferreira *et al.* (2009) demonstram que o uso de derivados de hematoporfirina associado a LED promove o controle apenas em lesões de baixo estágio clínico e invasibilidade.

Em seu estudo prospectivo, Stell, Dobson & Langmack (2001) aplicaram em 11 animais o fototerápico 5-ALA, com ativação através de uma fonte de LED. A aplicação foi feita por meio de um creme de 5-ALA em concentração de 20%, com uma margem de 5 mm ao redor



da lesão, repetidamente por 6 a 8 horas. As 13 lesões analisadas foram classificadas em estágios Tis e T1. A remissão completa foi atingida em 85% dos animais, porém, a taxa de recorrência atingiu 63,6% animais, com tempo médio de intervalo livre da doença de 21 semanas. Os resultados corroboram com os encontrados por Bexfield *et al.* (2008). A aplicação do 5-ALA em 55 gatos com lesões em plano nasal, também de estágio clínico entre Tis e T1, atingiu remissão completa em 47 (85%) animais. Entretanto, 24 deles (51%) obtiveram recidiva com tempo médio de 157 dias. A TFD foi repetida nesses animais, e também naqueles que atingiram somente resposta parcial ao primeiro tratamento. Daqueles que alcançaram remissão completa com o segundo tratamento, 12/18 (66,6%) recidivaram novamente. A resposta foi justificada devido ao uso tópico do 5-ALA e sua baixa penetração em tecidos nodulares e grosseiros sem a associação a substâncias auxiliares. Os estudos demonstram que apesar de altos índices de resposta ao tratamento, a remissão não foi duradoura.

Buchholz *et al.* (2007) utilizaram uma formulação lipossomal de meta-tetra (hidroxifenil) clorina (m-THPC), aplicada por via intravenosa, associada a fonte de laser em 20 lesões de CCE em gatos. A formulação lipossomal visa facilitar o transporte e absorção do m-THPC no tecido tumoral, aumentar sua atração por células neoplásicas e reduzir a concentração em tecidos saudáveis. Dessa forma, é necessária menor dose do fármaco para atingir o efeito antitumoral desejado (BUCHHOLZ *et al.*, 2005). As lesões presentes no estudo pertenciam aos estágios T1 a T2, e todas atingiram remissão completa. Efeitos adversos foram notados em apenas 15% das lesões, com edema e eritema leves. Buchholz *et al.* (2007) demonstraram a eficácia da modalidade terapêutica, com controle de até um ano em 75% dos animais, efeitos adversos mínimos e bom resultado cosmético.

É possível verificar que a TFD é uma modalidade terapêutica eficiente para lesões superficiais de CCE, com resultados cosméticos e efeitos adversos satisfatórios. Entretanto, apresenta como limitação a profundidade de penetração do agente fotossensibilizador e da fonte de luz, não sendo indicada em lesões invasivas. Além de demonstrar altas taxas de recorrência e baixo tempo de remissão da neoplasia. A técnica pode ser uma alternativa utilizada em conjunto com outros métodos terapêuticos (BEXFIELD *et al.*, 2008).

#### 2.4.8. Terapias imunomoduladoras

A aplicação de imunoterapias propõe a estimulação do sistema imune do animal para que esse cause lise tumoral (WEBB *et al.*, 2009). Na medicina veterinária, ela foi proposta associada a outros métodos terapêuticos, como também em terapia única, no tratamento de doenças neoplásicas e virais (GILL *et al.*, 2008).

O imiquimod é um medicamento de uso tópico, modificador de resposta imune, capaz de produzir efeito antiviral e antitumoral (GUPTA; BROWNE; BLUHM, 2002). Sua ação se deve à indução da produção de citocinas, principalmente pelas células dendríticas presentes na pele, que promovem reações inflamatórias e resposta imune antitumoral. Além disso, sugere-se que a substância estimule apoptose de células neoplásicas, e também a maturação das células de Langerhans. Dessa maneira há migração dessas células apresentadoras de antígeno aos linfonodos regionais e produção de linfócitos T, com efeitos citotóxicos específicos contra as células neoplásicas (SCHÖN; SCHÖN, 2007).

#### 2.4.8.1 Uso do imiquimod no tratamento de CCE em gatos

Neto (2002) propôs o uso do medicamento imiquimod em animais diagnosticados com carcinoma basocelular, a partir de um estudo-piloto envolvendo 10 gatos. A aplicação foi realizada ao longo de 10 a 47 dias, sendo suspensa ao aparecimento de ulcerações e crostas. Esses sinais indicam a indução da reação inflamatória pelo fármaco. Após a suspensão, as lesões cicatrizaram até atingir o aspecto normal da pele novamente. Até 19 meses de avaliação não foram observadas recidivas tumorais em nenhum animal.

O tratamento de um gato diagnosticado com CCE e a lesão pré-neoplásica queratose actínica, foi realizado por Peters-Kennedy, Scott & Miller (2008). A biópsia das lesões em pavilhões auriculares evidenciou o diagnóstico de CCE bem diferenciado e queratose actínica em pavilhão direito, e em pavilhão esquerdo e plano nasal foi presumido o diagnóstico de CCE. A aplicação de creme de imiquimod 5% foi realizada três vezes por semana, ao decorrer de 12 semanas. As lesões em pavilhão auricular atingiram remissão completa, porém, aquelas de plano nasal não obtiveram melhora após 29 dias de tratamento. O animal foi acompanhado durante cinco meses, sem apresentar recorrência no pavilhão auricular. As lesões em plano nasal obtiveram piora, sendo sugeridas ao tutor outras modalidades de tratamento. A baixa resposta foi justificada pelo tempo de tratamento de somente 82 dias, porém, após o dia 29 a

lesão já não demonstrou melhoras. O animal também apresentava lambadura do produto, reduzindo seu tempo de contato com a lesão. Outro fator é a provável invasibilidade e malignidade do tumor em plano nasal.

Também foi relatado o uso do imiquimod 5% em lesões precursoras do CCE por Garcez *et al.* (2012). Foi realizado tratamento de queratose actínica em plano nasal de um gato, durante seis semanas, até o desaparecimento completo da lesão. A resposta foi positiva, apresentando remissão durante os 18 meses de avaliação. E a utilização do medicamento para tratamento de BISC foi avaliada por Gill *et al.* (2008). Os 12 gatos inclusos no estudo apresentaram resposta ao tratamento, porém, em 75% dos animais surgiram novas lesões durante o mesmo.

Os efeitos adversos à aplicação do imiquimod tendem a ser locais e brandos, e ocorrem principalmente devido a resposta inflamatória produzida pelo mesmo (PETERS-KENNEDY; SCOTT; MILLER, 2008). Efeitos adversos relatados com o uso do medicamento em humanos incluem eritema, prurido, dor, descamação, queimação, edema, erosão, escoriação, hipopigmentação, sensibilidade e sangramentos. Reações sistêmicas acontecem mais frequentemente naqueles que recebem aplicação diária do medicamento. São sinais de fadiga, hipertermia, dor de cabeça, diarreia e mialgia (GRUPTA; BROWNE; BLUHM, 2002).

Segundo Neto (2002), o número de aplicações é proporcional à eficácia do medicamento. Entretanto, quanto maior o número, maior a intensidade dos efeitos colaterais e probabilidade de abandono do tratamento. Em seu estudo, os animais receberam aplicações diárias durante 10 a 47 dias. Todos apresentaram mácula eritematosa leve no local, que desapareceu até a resolução da lesão. O paciente avaliado por Peters-Kennedy, Scott & Miller (2008) não demonstrou efeitos adversos sistêmicos, bem como alterações em hemograma e exames bioquímicos. Todavia, nos primeiros 15 dias de tratamento houve piora da lesão, com eritema, formação de crostas, alopecia e desconforto do animal. As lesões em pavilhão auricular apresentaram resolução completa ao fim do tratamento. Garcez *et al.* (2012) também observou reação inflamatória local no início do tratamento, com subsequente resolução.

Com base nos estudos apresentados, a aplicação de imiquimod se mostrou uma opção de tratamento com poucos efeitos adversos e de resolução rápida. O método terapêutico pode ser uma opção em animais com lesões menos invasivas e como tratamento adjunto. Devido a sua característica conservadora, pode ser a escolha para aqueles que não desejam passar por procedimento anestésico ou procedimentos invasivos, como cirurgia e radioterapia (PETERS-KENNEDY; SCOTT; MILLER, 2008).

### **3 CONCLUSÕES**

A prevalência do CCE em pacientes felinos fundamenta a importância da avaliação de suas abordagens terapêuticas. A identificação precoce da neoplasia facilita e promove melhor prognóstico, visto que os métodos terapêuticos apresentam eficácia superior em lesões de menor diâmetro e menos invasivas. A seleção terapêutica depende de fatores relacionados à neoplasia, ao paciente, e também à aprovação e disponibilidade do tutor responsável. O estudo de novas modalidades terapêuticas na medicina veterinária tem demonstrado resultados positivos. A literatura descrita demonstrou bom controle do CCE através dos métodos de exérese cirúrgica, criocirurgia, radioterapia, plesioterapia, quimioterapia, eletroquimioterapia, terapia fotodinâmica e terapia imunomoduladora.

## REFERÊNCIAS

ABELS, C. Targeting of the vascular system of solid tumours by photodynamic therapy (PDT). **Photochemical & Photobiological Sciences**, v. 3, n. 8, p. 765-771, 2004.

ALBANESE, F. **Canine and Feline Skin Cytology: A Comprehensive and Illustrated Guide to the Interpretation of Skin Lesions via Cytological Examination**. 1<sup>st</sup> ed. Arezzo: Springer, 2017, 525 p.

ALLISON, R. R.; MOGHISS, K. Photodynamic Therapy (PDT): PDT Mechanisms. **Clinical Endoscopy**, v. 46, n. 1, p. 24-29, 2013.

ALMEIDA, E. M. P. *et al.* Photodamage in Feline Skin: Clinical and Histomorphometric Analysis. **Vet. Pathol.**, Campinas, v. 45, n. 3, p. 327-335, 2008.

ALTAMURA, G. *et al.* Detection of *Felis catus* papillomavirus type-2 DNA and viral gene expression suggest active infection in feline oral squamous cell carcinoma. **Vet. Comp. Oncol.**, v. 18, n. 4, p. 494-501, jan. 2020.

ATALLAH, F. A. *et al.* Criocirurgia no tratamento de carcinoma epidermóide em felinos: estudo de 10 casos. **Revista Científica de Medicina Veterinária – Pequenos Animais e Animais de Estimação**, v. 12, n. 41, p. 1-5, 2014.

AYRES, S. A.; LIPTAK, J. M. Head and neck tumors. *In*: KUDNIG, S. T.; SÉGUIN, B. **Veterinary Surgical Oncology**. West Sussex: Wiley-Blackwell, 2012, cap. 5, p. 87-118.

BARDAGÍ, M.; FONDEVILLA, D.; FERRER, L. Immunohistochemical Detection of COX-2 in Feline and Canine Actinic Keratoses and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. **J. Comp. Path.**, v. 146, p. 11-17, 2012.

BARETTA, L. T. **Dermatite actínica: Revisão de literatura e frequência de casos de dermatite actínica associado com neoplasias cutâneas atendidos no Hospital de Clínicas Veterinárias (HCV - UFRGS) no período de 2009 a 2012**. 2012. 51f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012.

BARROS, R. M. *et al.* Carcinoma das células escamosas multicêntrico em cão. **Rev. Bras. Saúde Prod. An.**, v. 9, n. 1, p. 103-108, jan-mar. 2008.

BERLATO, D. *et al.* Response, disease-free interval and overall survival of cats with nasal planum squamous cell carcinoma treated with a fractionated vs a single-dose protocol of strontium plesiotherapy. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 21, n. 4, p. 306-313, may. 2018.

BEXFIELD, N. H. *et al.* Photodynamic Therapy of Superficial Nasal Planum Squamous Cell Carcinomas in Cats: 55 Cases. **J. Vet. Intern. Med.**, v. 22, p. 1385-1389, 2008.

BROLLO, J. L. *et al.* Modalidades terapêuticas para o tratamento de carcinomas espinocelulares em cães e gatos – Revisão de literatura. **Medvep Dermato – Revista de Educação Continuada em Dermatologia e Alergologia Veterinária**, v. 3, n. 11, p. 400-405, 2014.

BRUNNER, C. H. M. Eletroquimioterapia. In: DALECK, C. R.; NARDI, A. B. de. **Oncologia em cães e gatos**. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. cap. 18, p. 385-398.

BUCHHOLZ, J. *et al.* Optimizing Photodynamic Therapy: In vivo Pharmacokinetics of Liposomal meta-(Tetrahydroxyphenyl)Chlorin in Feline Squamous Cell Carcinoma. **Clin. Cancer Res.**, v. 11, n. 20, oct. 2005.

BUCHHOLZ, J. *et al.* Photodynamic Therapy of Feline Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Using a Newly Developed Liposomal Photosensitizer: Preliminary Results Concerning Drug Safety and Efficacy. **J. Vet. Intern. Med.**, v. 21, p. 770-775, 2007.

CARVALHO, C. J. S.; Quimioterapia e criocirurgia no tratamento de carcinoma de células escamosas em gata: Relato de caso. **PubVet**, v. 16, n. 2, p. 1-5, fev. 2022.

CHUN, R.; GARRETT, L. D.; VAIL, D. M. Cancer Chemotherapy. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. **Withrow and MacEwen's Small Clinical Oncology**. 4<sup>th</sup> ed. St. Louis: Saunders, 2007. p. 167-196.

CONCEIÇÃO, L. G.; LOURES, F. H. Sistema Tegumentar. In: SANTOS, R. de L.; ALESSI, A. C. **Patologia veterinária**. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. cap. 7. p. 651-783.

CONCEIÇÃO, M. E. B. A. M. da *et al.* Carcinoma de células escamosas em terceira pálpebra de felino. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 44, p. 1-5, out. 2016.

CUNHA, S. C. S. *et al.* Aplicação da radioterapia em felino portador de Carcinoma Epidermóide nasal e palpebral utilizando Protocolo de Hipofracionamento. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 35, p. 239-243, 2007.

CUNHA, S. C. S. *et al.* A utilização da radioterapia no tratamento do carcinoma de células escamosas cutâneo felino avançado. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v. 66, n. 1, p. 7-14, 2014.

DEMIRUTKU, A. *et al.* Pinnal squamous cell carcinoma in cats and the effectiveness of treatment with radical pinnectomy. **Veterinarni Medicina**, Istanbul, v. 57, n. 8, p. 420-429, 2012.

DOBSON, J.; QUEIROZ, G. F.; GOLDING, J. P. Photodynamic therapy and diagnosis: Principles and comparative aspects. **The Veterinary Journal**, v. 233, p. 8-18, mar. 2017.

FERREIRA, I. *et al.* Hematoporphyrin-based photodynamic therapy for cutaneous squamous cell carcinoma in cats. **Veterinary Dermatology**, v. 20, n. 3, p. 174-178, jun. 2009.

FERREIRA, I. *et al.* Terapêutica no carcinoma de células escamosas cutâneo em gatos. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 36, n. 3, p. 1027-1033, mai-jun. 2006.

FILGUEIRA, K. D. *et al.* Uso da quimioterapia metronômica para o carcinoma de células escamosas cutâneo felino. *In: CAT IN RIO*, 2017, 2., 2017, Rio de Janeiro, RJ. **Anais [...]** Rio de Janeiro: 2017. p. 16-19.

FOSSUM, T. W.; CAPLAN, E. R. Cirurgia do Ouvido. *In: FOSSUM, T. W. Cirurgia de pequenos animais*. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015, cap. 18, p. 912-1004.

GARCEZ, T. N. A. *et al.* Topical treatment of actinic keratosis with imiquimod 5% cream. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v. 64, n. 6, p. 1524-1528, 2012.

GASYMOVA, E. *et al.* Retrospective clinical study on outcome in cats with nasal planum squamous cell carcinoma treated with an accelerated radiation protocol. **BMC Veterinary Research**, v. 13, n. 86, p. 1-8, apr. 2017.

GILL, V. L. *et al.* Use of imiquimod 5% cream (Aldara <sup>TM</sup>) in cats with multicentric squamous cell carcinoma in situ: 12 cases (2002 – 2005). **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 6, n. 1, p. 55-64, 2008.

GOLDSCHMIDT, M. H.; GOLDSCHMIDT, K. H. Epithelial and Melanocytic Tumors of the Skin. In: MEUTEN, D. J. **Tumors in Domestic Animals**. 5<sup>th</sup> ed. Iowa: John Wiley & Sons, Inc., 2017. cap. 4, p. 88-141.

GOMES, C.; FIGUEREDO, M. I. T.; WITZ, M. Quimioterapia intra-tumoral com carboplatina em carcinoma de células escamosas no plano nasal de gatos: relato de dois casos. **Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.**, v. 41, 2004.

GOMES, D. S. P. **Neoplasias oculares do cão e gato**: estudo retrospectivo de 5 anos. 2015. 82 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 2015.

GOODFELLOW, M. *et al.* A retrospective study of 90Strontium plesiotherapy for feline squamous cell carcinoma of the nasal planum. **Journal Of Feline Medicine and Surgery**, v. 8, n. 3, p. 169-176, jun. 2006.

GRAHAM, G. R. Cryosurgery in the Management of Cutaneous Malignancies. **Clinics in Dermatology**, v. 19, p. 321-327, 2001.

GRANDI, F.; RONDELLI, M. C. H. Neoplasias Cutâneas. In: DALECK, C. R.; NARDI, A. B. de. **Oncologia em cães e gatos**. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. Cap. 26. p. 500-540.

GUPTA, A. K.; BROWNE, M.; BLUHM, R. Imiquimod: A Review. **J. Cutan. Med. Surg.**, v. 6, n. 6, p. 554-560, dec. 2002.

HAMMOND, G. M. *et al.* Evaluation of strontium Sr 90 for the treatment of superficial squamous cell carcinoma of the nasal planum in cats: 49 cases (1990–2006). **JAVMA**, v. 231, n. 5, p. 736-741, 2007.

HARGIS, A. M.; GINN, P. E. O Tegumento. In: ZACHARY, J. F.; MCGAVIN, M. D. **Pathologic Basis of Veterinary Disease**. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. Cap. 17. p. 2604-2890.

HESSE, K. L. *et al.* Neoplasmas oculares e de anexos em cães e gatos no Rio Grande do Sul: 265 casos (2009 -2014). **Pesq. Vet. Bras.**, v. 35, n. 1, p. 49-54, jan. 2015.

HNILICA, K. A. **Small animal dermatology**: a color atlas and therapeutic guide. 3<sup>rd</sup> ed. St. Louis: Elsevier, 2011. 611 p.



HOGGARD, N.; MUNDAY, J. S.; LUFF, J. Localization of *Felis catus* Papillomavirus Type 2 E6 and E7 RNA in Feline Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. **Veterinary Pathology**, v. 55, n. 3, p. 409-416, 17 jan. 2018.

HUNT, G. B. Use of the Lip-to-Lid Flap for Replacement of the Lower Eyelid in Five Cats. **Veterinary Surgery**, v. 355, p. 284-286, 2006.

HUPPES, R. R. *et al.* Nosectomia em felinos portadores de carcinoma espinocelular - Relato de sete casos. **Ciências Agrárias**, Londrina, v. 35, n. 2, p. 919-926, mar-abr. 2014.

KLATT, Edward C. **Robbins and Cotran atlas of pathology**. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, 2015. 561 p.

KUSEWITT, D. F. Neoplasia e Biologia Tumoral. *In*: ZACHARY, J. F.; MCGAVIN, M. D. **Pathologic Basis of Veterinary Disease**. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. Cap. 6. p. 733-814.

LANA, S. E.; DOBSON, J. M. Principles of chemotherapy. *In*: DOBSON, J. M.; LASCELLES, B. D. X. **BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology**. 3<sup>rd</sup> ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, 2016. p. 60-79.

LARUE, S. M.; GILLETTE, E. L. Radiation Therapy. *In*: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. **Withrow and MacEwen's Small Clinical Oncology**. 4<sup>th</sup> ed. St. Louis: Saunders, 2007. p. 197-214.

LEBLANC, A. Neoplastic and Nonneoplastic Tumors. *In*: HNILICA, K. A. **Small animal dermatology: a color atlas and therapeutic guide**. 3<sup>rd</sup> ed. St. Louis: Elsevier, 2011. Cap. 14. p. 437-498.

LINO, M. *et al.* Prognostic factors for cats with squamous cell carcinoma of the nasal planum following high-dose rate brachytherapy. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 21, n. 12, 2019.

LOWER, K. Neoplasias Malignas e Benignas. *In*: MEDLEAU, L.; HNILICA, K. A. **Dermatologia de pequenos animais: atlas colorido e guia terapeutico**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2003. cap. 17. p. 283-324.

LUCAS, R. Crioterapia na dermatologia veterinária. *In*: LARSSON, C. E.; LUCAS, R. **Tratado de medicina externa: dermatologia veterinária**. 1. ed. São Caetano do Sul: Interbook, 2016, cap. 56, p. 823-839.

LUCAS, R.; LARSSON, C. E. Crioterapia na clínica veterinária: avaliação da praticabilidade, e efetividade em carcinoma espinocelular de felinos. **Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.**, São Paulo, v. 43, p. 33-42, 2006.

MACPHAIL, C. M. Cirurgia do Sistema Respiratório Superior. *In*: FOSSUM, T. W. **Cirurgia de pequenos animais**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015, cap. 29, p. 2557-2700.

MAGNE, M. L. *et al.* Photodynamic Therapy of Facial Squamous Cell Carcinoma in Cats Using a New Photosensitizer. **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 20, p. 202-209, 1997.

MARTINS, T. B.; BARROS, C. S. L. Fifty years in the blink of an eye: a retrospective study of ocular and periocular lesions in domestic animals. **Pesq. Vet. Bras.**, v. 34, n. 12, p. 1215-1222, dec. 2014.

MASSARI, F. *et al.* Lip-to-nose flap for reconstruction of the nasal planum after curative intent excision of squamous cell carcinoma in cats: Description of technique and outcome in seven cases. **Veterinary Surgery**, v. 49, n. 2, p. 339-346, nov. 2019.

MEDLEAU, L.; HNILICA, K. A. **Dermatologia de pequenos animais: atlas colorido e guia terapêutico**. 1. ed. São Paulo: Roca, 2003. 353 p.

MIKLAVCIC, D. *et al.* Electrochemotherapy: from the drawing board into medical practice. **BioMedical Engineering OnLine**, v. 13, n. 29, p.1-20, 2014.

MILLER, P. E.; DUBIELZIG, R. R. Ocular Tumors. *In*: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. **Withrow and MacEwen's Small Clinical Oncology**. 4<sup>th</sup> ed. St. Louis: Saunders, 2007. p. 687-699.

MILLER, W. H. Jr.; GRIFFIN, C. E.; CAMPBELL, K. L. **Muller and Kirk's Small Animal Dermatology**. 7<sup>th</sup> ed. St. Louis: ELSEVIER, 2013, 938p.

MIR, L.M. Bases and rationale of the electrochemotherapy. **European Journal of Cancer Supplements**, v. 4, n. 11, p. 38-44, nov. 2006.

MONTEIRO-RIVIERE, N. A. Tegumento. *In*: FRAPPIER, B. L. **Histologia veterinária de Dellmann / Jo Ann Eurell**. 6. ed. Barueri: Manole, 2012, cap. 16, p. 320-349.

MORRIS, J.; DOBSON, J. **Small animal oncology**. Oxford: Blackwell Science Ltd, 2001. 316 p.

MUNDAY, J. S.; GIBSON, I.; FRENCH, A. F. Papillomaviral DNA and increased p16CDKN2A protein are frequently present within feline cutaneous squamous cell carcinomas in ultraviolet-protected skin. **Veterinary Dermatology**, v. 22, p. 360-366, 2011.

MUNDAY, J. S.; KIUPEL, M. Papillomavirus-associated cutaneous neoplasia in mammals. **Veterinary Pathology**, v. 47, n. 2, p. 254–264, 2010.

MUNDAY, J. S.; SHARP, C. R.; BEATTY, J. A. Novel viruses: update on the significance of papillomavirus infections in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 21, p. 409-418, 2019.

MURPHY, S. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in the Cat: current understanding and treatment approaches. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 15, p. 401-407, may. 2013.

NAVEEN, M.; DHANALAKSHMI, S.; RANI, B. K. Pinnal squamous cell carcinoma in a cat: a case report. **Journal of Cell and Tissue Research**, v. 17, n. 1, p. 6051-6054, mar. 2017.

NETO, F. Tratamento tópico do carcinoma basocelular superficial e nodular pelo imiquimod creme a 5%: observação de 10 casos\*. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 77, n. 6, p. 693-698, nov-dez. 2002.

NEWKIRK, K. M.; ROHRBACH, B. W. A Retrospective Study of Eyelid Tumors from 43 Cats. **Vet. Pathol.**, v. 46, n. 5, p. 916-927, 2009.

NIKULA, K. J. *et al.* Ultraviolet Radiation, Solar Dermatitis, and Cutaneous Neoplasia in Beagle Dogs. **Radiation Research Society**, v. 129, n. 1, p. 11-18, jan. 1992.

OVALLE, W. K.; NAHIRNEY, P. C. **Netter Bases da Histologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. 674 p.

OWEN, L. N. TNM Classification of tumors in domestic animals. **World Health Organization**. 1. ed. Geneva: 1980. 53 p.

PETERS-KENNEDY, J.; SCOTT, D. W.; MILLER, W. H. Jr. Apparent clinical resolution of pinnal actinic keratoses and squamous cell carcinoma in a cat using topical imiquimod 5% cream. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 10, n.6, p. 593-599, 2008.

PRADO, L. O. C. *et al.* Evaluation of the cryosurgery for treatment of squamous cell carcinoma in cats. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v. 69, n. 4, p. 877-992, 2017.

QUEIROZ, G. F.; MATERA, J. M. Princípios gerais de criocirurgia no tratamento de tumores em pequenos animais: revisão de literatura. **Rev. Educ. Contin. CRMV-SP**, São Paulo, v. 6, n. 113, p. 53-62, 2003.

RAMOS, R. S.; VOLPATO, R.; LOPES, M. D. A contribuição da terapia com coxibes na oncologia de pequenos animais. **Vet. e Zootec.**, v. 17, n. 4, p. 461-468, dez. 2010.

RANGEL, M. M. M. *et al.* Electrochemotherapy in the treatment of neoplasms in dogs and cats. **Austral. J. Vet. Sci.**, v. 51, p. 45-51, 2019.

RICOTTI, C. *et al.* Malignant Skin Neoplasms. **Medical Clinics of North America**, v. 93, n. 6, p. 1241-1264, nov. 2009.

ROCHA, C. E. B. S.; CASTRO, J. L. C. Criocirurgia. *In*: DALECK, C. R.; NARDI, A. B. de. **Oncologia em cães e gatos**. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. cap. 14. p. 292-307.

ROCHA, M. *et al.* Terapia Fotodinâmica em Veterinária. *In*: DALECK, C. R.; NARDI, A. B. de. **Oncologia em cães e gatos**. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. Cap. 23. p. 448-453.

ROSOLEM, M. C.; MOROZ, L. R.; RODIGHERI, S. M. Carcinoma de células escamosas em cães e gatos: Revisão de literatura. **PUBVET**, Londrina, v. 6, n. 6, 2012.

RUSSAK, O.; VERGANTI, S.; BERLATO, D. Strontium 90 plesiotherapy for the treatment of eyelid squamous cell carcinoma in eight cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, p. 1-6, aug. 2021.

SANTOS, N. N. dos *et al.* Carcinoma de células escamosas em felino: relato de caso. **Pubvet**, v. 12, n. 7, p. 1-12, jul. 2018.

SCHMIDT, B. R.; CRYSTAL, M. A. Squamous Cell Carcinoma, Cutaneous. *In*: NORSWORTHY, G. D. **The feline patient**. 4<sup>th</sup> ed. Ames: Blackwell Publishing, 2011, cap. 203, p. 489-491.

SCHMIDT, K. *et al.* Reconstruction of the Lower Eyelid by Third Eyelid Lateral Advancement and Local Transposition Cutaneous Flap After “En Bloc” Resection of Squamous Cell Carcinoma in 5 Cats. **Veterinary Surgery**, n. 34, p. 78-82, 2005.

SCHÖN, M.; SCHÖN, M. P. The Antitumoral Mode of Action of Imiquimod and Other Imidazoquinolines. **Current Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 6, p. 681-687, 2007.

SELLERA, F. P.; GARGANO, R. G.; POGLIANI, F. C. Terapia fotodinâmica: revisão de literatura. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, São Paulo: Conselho Regional de Medicina Veterinária, v. 12, n. 1, p. 6-13, 2014.

SERSA, G. *et al.* Electrochemotherapy in treatment of tumours. **European Journal of Surgical Oncology (Ejso)**, v. 34, n. 2, p. 232-240, feb. 2008.

SERSA, G. *et al.* Tumour Blood Flow Changes Induced by Application of Electric Pulses. **European Journal of Cancer**, v. 35, n. 4, p. 672-677, 1999.

SILVEIRA, L. M. G. *et al.* Utilização de eletroquimioterapia para carcinoma de células escamosas tegumentar em felino. **Pesq. Vet. Bras.**, São Paulo, v. 36, n. 4, p. 297-302, abr. 2016.

SONG, C. *et al.* Eyelid Squamous Cell Carcinoma in a Dog. **Pakistan Veterinary Journal**, v. 32, n. 3, p. 474-476, feb. 2012.

SOUSA, L. P. G. **Eletroquimioterapia como tratamento de carcinoma de células escamosas em gatos: estudo retrospectivo**. 2021. 70 f. Dissertação (Mestrado integrado em medicina veterinária) – Universidade de Lisboa, Lisboa, 2021.

SPUGNINI, E. P.; BALDI, A. Electrochemotherapy in Veterinary Oncology: State-of-the-Art and Perspectives. **Veterinary Clinics Of North America: Small Animal Practice**, v. 49, n. 5, p. 967-979, sept. 2019.

SPUGNINI, E. P. *et al.* Electrochemotherapy as First Line Cancer Treatment: Experiences from Veterinary Medicine in Developing Novel Protocols. **Current Cancer Drug Targets**, v. 16, n. 1, p. 43-52, 2016.

SPUGNINI, E. P. *et al.* Electrochemotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma in cats: a preliminary report. **The Veterinary Journal**, v. 179, n. 1, p. 117-120, jan. 2009.

SPUGNINI, E. P. *et al.* Electroporation Enhances Bleomycin Efficacy in Cats with Periocular Carcinoma and Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head. **J. Vet. Intern. Med.**, v. 29, n. 5, p. 1368-1375, jul. 2015.

SPUGNINI, E. P. *et al.* Preclinical models in electrochemotherapy: the role of veterinary patients. **Future Oncol.**, v. 8, n. 7, p. 829-837, 2012.

STELL, A. J.; DOBSON, M.; LANGMACK, K. Photodynamic therapy of feline superficial squamous cell carcinoma using topical 5-aminolaevulinic acid. **Journal of Small Animal Practice**, v. 42, p. 164-160, apr. 2001.

SWAN, M. B.; MORROW, D. M.; LURIE, D. M. Pilot study evaluating stereotactic body radiation therapy for feline facial squamous cell carcinomas. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 23, n. 12, 2021.

THOMSON, M. Squamous Cell Carcinoma of the Nasal Planum in Cats and Dogs. **Clin. Tech. Small Anim. Pract.**, Queensland, v. 22, p. 42-45, 2007.

TOZON, N. *et al.* Electrochemotherapy with intravenous bleomycin injection: an observational study in superficial squamous cell carcinoma in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 16, n. 4, p. 291-299, 2014.

VAIL, D. M.; WITHROW, S. J. Tumors of the Skin and Subcutaneous Tissues. *In*: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. **Withrow and MacEwen's Small Clinical Oncology**. 4<sup>th</sup> ed. St. Louis: Saunders, 2007. p. 376-403.

VINCK, E. *et al.* Photodynamic therapy of feline superficial squamous cell carcinoma of the nasal planum. **Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift**, v. 73, p. 424-428, 2004.

VOS, J. P.; BURM, A. G. O.; FOCKER, B. P. Results from the treatment of advanced stage squamous cell carcinoma of the nasal planum in cats, using a combination of intralesional

carboplatin and superficial radiotherapy: a pilot study. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 2, n. 2, p. 75–81, 2004.

WEBB, J. L. *et al.* Squamous Cell Carcinoma. **Compendium: Continuing Education for Veterinarians**. University of Georgia, p. 133-142, mar. 2009.

WITHROW, S. J.; POULSON, J. M.; LUCROY, M. D. Miscellaneous Treatments for Solid Tumors. *In*: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. **Withrow and MacEwen's Small Clinical Oncology**. 4<sup>th</sup> ed. St. Louis: Saunders, 2007. p. 279-294.

WITHROW, S. J. Surgical Oncology. *In*: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. **Withrow and MacEwen's Small Clinical Oncology**. 4<sup>th</sup> ed. St. Louis: Saunders, 2007. p. 161-166.

XIMENES, P. A. *et al.* Uso da quimioterapia intralesional no tratamento do carcinoma de células escamosas cutâneo felino. **Medvep Dermato - Revista de Educação Continuada em Dermatologia e Alergologia Veterinária**, v. 5, n. 14, p. 66-75, 2018.

ZEFERINO, A. R. G. **Efeitos adversos associados à eletroquimioterapia em gatos com carcinoma das células escamosas**: estudo retrospectivo. 2019. 148 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 2019.

ZHAN, H.; ZHENG, H; The role of topical cyclo-oxygenase-2 inhibitors in skin cancer: Treatment and prevention. **Am. J. Clin. Dermatol.**, v. 8, n. 4, p. 195-200, 2007.T