

Eletroquimioterapia em adenocarcinoma perianal canino

Electrochemotherapy in canine perianal adenocarcinoma

Lucia Maria Guedes Silveira¹, Carlos Henrique Maciel Brunner¹, Fernando Malagutti Cunha¹, Manuela Rocha Franco¹, Fábio Futema¹, José Guilherme Xavier¹, Luciana Allegretti¹, Enio Eduardo Bovino¹

¹Curso de Medicina Veterinária da Universidade Paulista, São Paulo-SP, Brasil.

Resumo

Objetivo – Este estudo objetivou avaliar a aplicabilidade, eficácia e segurança da eletroquimioterapia em neoplasias perianais caninas, no intuito da caracterização das vantagens intrínsecas ao protocolo. **Métodos** – Foram utilizados dez cães acometidos por neofomações perianais, admitidos junto ao Serviço de Cirurgia do Hospital Veterinário do Curso de Medicina Veterinária da Universidade Paulista, São Paulo-SP, no período compreendido entre janeiro de 2009 a fevereiro de 2010. Todas estas lesões foram submetidas a exame histopatológico, através do qual se estabeleceu o diagnóstico definitivo de adenocarcinoma perianal. Padronizou-se o protocolo eletroquimioterápico utilizando-se sulfato de bleomicina, via intralesional, na dose de 1U/cm³ de tumor. Três minutos após a aplicação do fármaco pela mencionada via, administraram-se pulsos elétricos sobre toda extensão das neofomações. Os cães foram reavaliados sete, 14, 21 e 30 dias após a realização do protocolo. Constatada a remissão tumoral total, os pacientes foram monitorados através de retornos bimestralmente aprazados, por período de 12 meses. **Resultados** – Todos os cães (n = 10) (100%) exibiram regressão neoplásica completa. Todos os pacientes foram reavaliados a cada 60 dias através da execução de minucioso exame físico e subsidiários pertinentes por período de 12 meses, não exibindo sintomas, achados laboratoriais, radiográficos e/ou sonográficos de recidiva neoplásica e/ou metástases adjacentes ou distantes neste intervalo de tempo. **Conclusão** – O protocolo demonstrou-se aplicável, eficaz e seguro na terapêutica antineoplásica para adenocarcinoma perianal canino. Não houve toxicidade relacionável ao fármaco utilizado, observando-se ainda, manutenção da integridade anatomo-fisiológica do tecido acometido pela afecção.

Descritores: Cães; Adenocarcinoma; Eletroquimioterapia

Abstract

Objective – The purpose of this study was to evaluate the applicability, effectiveness and safety of electrochemotherapy in canine perianal adenocarcinoma, aiming the characterization of benefits intrinsic the protocol. **Methods** – Ten dogs presenting perianal adenocarcinoma were admitted at the Surgery Service of the Veterinary Hospital from University Paulista, São Paulo, during the period from January 2009 to February 2010. All injuries were subjected to histopathological examination, through which established the definitive diagnosis of perianal adenocarcinoma. The electrochemotherapy protocol was standardized using intralesional bleomycin sulfate at a dose of 1U/cm³ of tumoral area. Three minutes after intralesional administration of the antineoplastic agent, electric pulses were applied all over the neoplastic extension. Dogs were reevaluated seven, 14, 21 and 30 days after the protocol performance. Once observed the complete tumoral remission, patients were monitored every two months for a 12-month-period. **Results** – All dogs (n = 10) (100%) presented complete neoplastic remission. All patients were reevaluated every two months through a detailed physical examination and pertinent complementary exams for a 12-month-period, showing no clinical, laboratorial, radiological and/or sonographic manifestations of neoplastic recidivating, adjacent and/or distant metastasis within this period. **Conclusion** – The studied protocol revealed to be applicable, effective and safe for antineoplastic therapy in canine perianal adenocarcinoma. There was no toxicity related to the employed agent. Nevertheless, anatomophysiological integrity of the involved tissue was preserved.

Descriptors: Dogs; Adenocarcinoma; Electrochemotherapy

Introdução

Neoplasias acometendo glândulas perianais, também denominadas hepatoides, são comuns em cães machos. O adenoma, neofomação benigna que envolve o tecido glandular circum anal, representa cerca de 80% dos tumores diagnosticados na região. A ocorrência da enfermidade é notoriamente elevada em machos não orquiectomizados, nos quais esta se encontra diretamente interligada à presença de estímulos androgênicos¹⁻².

O adenocarcinoma hepatóide, neoplasia perianal maligna, caracteriza-se por ser regionalmente invasivo podendo, em alguns casos, propagar-se para linfonodos abdominais e/ou produzir metástases hepáticas, esplênicas, renais e/ou pulmonares. Androgênios endógenos não influenciam sua manifestação, pois o mesmo pode ser observado em machos intactos ou nos esterilizados¹⁻³.

A excisão cirúrgica representa o tratamento de eleição para as neoplasias hepatoides. Entretanto, intervenções operatórias nesta região exibem-se propensas a diversas complicações, aí inclusas infecção/deiscência de sutura, lesão funcional ao esfíncter anal externo e/ou fibrose/estenose anal. Tratamentos adjuvantes, como quimio e/ou radioterapia propiciam, em muitas situações, resposta desalentadora¹⁻³.

A eletroquimioterapia representa modalidade terapêutica com plethora de indicações na clínica oncológica humana e veterinária. Consiste na associação de agentes antineoplásicos hidrofílicos à administração regional de pulsos elétricos breves e de alta intensidade, objetivando a criação de poros transitórios e reversíveis na membrana celular (eletroporação), potencializando a ação citotóxica destes fármacos^{2,4-13}.

Este trabalho teve por escopo avaliar a aplicabilidade, eficácia e segurança da eletroquimioterapia em adenocarcinoma perianal canino, no intuito da caracterização das vantagens intrínsecas ao protocolo na terapêutica da enfermidade considerada.

Métodos

Foram utilizados dez cães acometidos por formações perianais solitárias e/ou múltiplas, admitidos junto ao Serviço de Cirurgia do Hospital Veterinário do Curso de Medicina Veterinária da Universidade Paulista, São Paulo-SP, no período compreendido entre janeiro de 2009 a fevereiro de 2010.

O estudo foi conduzido respeitando-se diretrizes referentes à experimentação animal, pré-definidas pelo Conselho de Ética da

Universidade Paulista (protocolo número 024/08, aprovado e registrado em ata de reunião do Conselho de Ética em 12 de fevereiro de 2009). Os proprietários foram previamente orientados sobre os procedimentos relativos ao protocolo.

Todos pacientes foram avaliados por exame físico e complementares pertinentes, os últimos, constituídos por hematológico, bioquímicos, radiológico torácico e sonográfico abdominal, objetivando-se a detecção de enfermidade coexistente e/ou neoplasia intracavitária. Todas as lesões consideradas foram submetidas à análise micromorfológica após colheita de fragmentos das mesmas por técnica incisional. Tal procedimento objetivou o delineamento dos tipos neoplásicos, origem tecidual e seu comportamento biológico.

Padronizou-se o protocolo eletroquimioterápico utilizando-se sulfato de bleomicina (Tecnicina[®] – Zodiac Produtos Farmacêuticos S.A. Pindamonhangaba, São Paulo-SP), via intralesional, na dose de 1U/cm³ de tumor. As dimensões neoplásicas foram mensuradas com auxílio de paquímetro e o volume total de cada neoformação, calculado através da equação altura x largura x profundidade x π /6.

Três minutos após a aplicação do fármaco pela via supracitada, administraram-se pulsos elétricos sobre toda extensão das lesões por meio de aparelhagem destinada a tal fim (Eletroporador Crown Modelo BK100 – Cromática Ltda. São Paulo – SP). A eletroporação foi perfilada com eletrodo composto por oito agulhas de aço, inoxidáveis, paralelamente dispostas e equidistantes (0,7 cm). Foram regionalmente administrados pulsos elétricos com tensão de 1000 V, em onda quadrada unipolar, com duração de 100 microssegundos, totalizando-se oito ciclos. Todo procedimento foi repetido em intervalos mensais até a remissão neoplásica integral.

Os cães foram reavaliados sete, 14, 21 e 30 dias após a realização do protocolo. Constatada a regressão tumoral, os pacientes foram monitorados através de retornos bimestrais durante 12 meses.

Resultados

A análise histológica das formações consideradas indicou sete cães acometidos por adenocarcinoma perianal solitário e três com este mesmo tipo neoplásico, porém manifestado como lesões múltiplas (Tabela 1). Não havia evidência física, laboratorial e/ou por imagem de metástases adjacentes e/ou distantes nestes pacientes.

Tabela 1. Caracterização de identificação e número de lesões em cães acometidos por adenocarcinoma hepatoide. CMV/UNIP, São Paulo, 2011

Cão	Raça	Idade (anos)	Sexo	Nº de formações
1	Setter Irlandês	10	macho	4
2	SRD ^a	15	macho	1
3	Lhasa Apso	8	macho	1
4	SRD	10	macho	1
5	Pastor Alemão	12	macho	1
6	Poodle	13	macho	1
7	Cocker Spaniel	10	macho	1
8	SRD	14	macho	2
9	Cocker Spaniel	12	macho	1
10	Poodle	12	macho	3

^a SRD – sem raça definida

Inexistiram complicações e/ou efeitos adversos decorrentes da administração intralesional de sulfato de bleomicina e/ou da eletroporação. O número de sessões necessárias à remissão neoplásica total variou entre os animais (uma a duas). Todas as formações constituintes da amostragem considerada demonstraram regressão integral (n = 16) (100%) (Figuras 1 e 2).

Sete dias após a eletroquimioterapia, constatou-se diminuição de volume das neoplasias, as quais se apresentavam erodidas e encimadas por crostas hemáticas. Aos 14 dias, evidenciou-se remissão parcial das formações, assim como persistência de áreas erodidas ainda encimadas pelo mesmo tipo de crostas. Aos 21 de observação, houve acentuada regressão neoplásica por vezes acom-



Figura 1. Adenocarcinoma perianal canino (pré-terapia)



Figura 2. Remissão neoplásica completa após eletroquimioterapia

panhada por solução de descontinuidade tegumentar. A reavaliação macroscópica 30 dias após o protocolo, apontou remissão tumoral integral em oito cães (80%) submetidos a apenas uma sessão. Neoplasias que exibiram resposta incompleta após uma sessão (n= 2) (20%) foram subsequentemente submetidas a um segundo procedimento eletroquimioterápico, demonstrando remissão total 60 dias após o início da terapia.

Todos os animais foram reavaliados em retornos bimestrais através de minucioso exame físico e complementares pertinentes por período de 12 meses, não exibindo sintomas e/ou alterações laboratoriais e/ou por imagem de recidiva neoplásica, tão pouco metástases adjacentes ou distantes neste intervalo de tempo.

Discussão

A oncologia disponibiliza diversos protocolos, por vezes multidisciplinares, destinados à terapêutica antitumoral. Todavia, tais procedimentos exibem expressivas disparidades relativamente à eficácia, período de tratamento, restabelecimento orgânico do paciente, segurança e onerosidade¹⁻³.

O método físico embasado na administração regional de pulsos elétricos breves e de alta intensidade, denominado eletroporação, caracteriza-se pela criação de poros transitórios, seletivos e reversíveis na membrana celular⁸⁻⁹. A eletroquimioterapia constitui recurso terapêutico que conjuga o emprego de agentes antineoplásicos à eletroporação, maximizando a concentração intracelular destes fármacos assim propiciando maior ação citotóxica. Muitos quimioterápicos, por apresentarem-se como moléculas hidrófilas, exibem restrição no transporte através da membrana celular. Todavia, quando administrados em associação à eletroporação, de-

monstram potencialização da eficácia em diminutas dosagens. Dentre os mencionados fármacos, destaca-se o significativo aumento da citotoxicidade exercida pela bleomicina quando associada à eletroporabilidade^{2,4-9}. A bibliografia consultada caracterizou-a como protocolo aplicável, eficaz e seguro na terapêutica antineoplásica canina^{2,4-5,11-13}.

A aplicação intralesional do quimioterápico sulfato de bleomicina exibiu-se efetiva e isenta de efeitos adversos, tal como descrito em trabalhos anteriores^{4,6-7,11-12}. Lesões teciduais térmicas, em algumas situações advindas da eletroporação, inexistiram nos animais da amostragem considerada. Estudos detectaram tal efeito indesejável em inexpressivo número de casos, atribuindo-o à amplitude, duração, frequência e quantidade administrada de pulsos elétricos^{2,7}.

Não houve eventos hemorrágicos macroscópicos óbvios nas neofomações submetidas à eletroquimioterapia nesta pesquisa. Cabe ressaltar que à eletroporação, foi atribuída a propriedade de desestruturação endotelial vascular neoplásica, com conseqüente redução transitória em seu aporte sanguíneo, assim propiciando hemostasia trans e pós-terapêutica imediata, destarte minimizando o risco de expressiva perda sanguínea relativa à adentrada dos eletrodos na mesma^{2,5}.

O grupo farmacológico e dosagem dos fármacos antitumorais a serem empregados, características físico-químicas dos eletrodos, assim como a intensidade, número e tipo de ondas por estes produzidas, diferem entre os trabalhos compulsados, resultando complexo o cotejamento referente aos aspectos supracitados^{2,4,6,8,10}. Contudo, sulfato de bleomicina na dose de 1U/cm³ de tumor, associado à administração regional de pulsos elétricos com tensão de 1000 V por 100 microssegundos, em onda quadrada unipolar, totalizando oito pulsos, demonstrou-se eficaz na remissão das neoplasias aqui consideradas.

A quantidade necessária de sessões eletroquimioterápicas oscilou entre os pacientes (uma a duas). Segundo dados bibliográficos, o repise do protocolo encontra-se diretamente influenciado pelo tipo, comportamento biológico e volume da neofomação^{4,6,11-12}.

O monitoramento clínico conduzido por período de 12 meses na totalidade de cães deste estudo revelou não haver indícios de recidiva e/ou propagação neoplásica nestes indivíduos. Cabe ainda destacar que o potencial metastático dos tumores está relacionado a uma miríade de fatores, dentre os quais se destacam comportamento biológico, volume e localização dos mesmos, protocolo(s) terapêutico(s) já interposto(s) e integridade imunológica do paciente¹. Sabe-se que a eletroquimioterapia, ainda que por mecanismos não completamente elucidados, promove estimulação imunitária celular e humoral, destarte minimizando a ocorrência de recidivas e/ou metástases nos indivíduos submetidos ao protocolo⁵⁻⁶.

Conclusão

O protocolo avaliado demonstrou-se aplicável, eficaz e seguro na terapêutica antineoplásica de adenocarcinoma perianal no grupo de cães estudado. Não houve toxicidade atribuível ao fármaco utilizado, observando-se ainda, manutenção da integridade anatômica e funcional da região submetida ao procedimento.

Referências

1. Turek MM, Withrow SJ. Cancer of the gastrointestinal tract. In: Withrow SJ, Vail DM. Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology. 4th ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2007. p.455-510.
2. Tozon N, Kodre V, Sersa G, Cemazar M. Effective treatment of perianal tumors in dogs with electrochemotherapy. *Anticancer Res.* 2005;25(2A):839-46.
3. Daleck CR, Rodigheri SM, De Nardi AB, Motta FR. Neoplasias perineais. In: Daleck CR, De Nardi AB, Rodaski S. Oncologia em cães e gatos. São Paulo: Roca; 2009. p.472-9.
4. Aminkov B, Manov V. Electrochemotherapy: a novel method of treatment of malignant tumours in the dog. *Bulg J Vet Med.* 2004;7(4):209-13.
5. Cemazar M, Tamzali Y, Sersa G, Tozon N, Mir LM, Miklavcic D et al. Electrochemotherapy in veterinary oncology. *J Vet Intern Med.* 2008;22(4):826-83.
6. Gotherf A, Mir LM, Gehl J. Electrochemotherapy: results of cancer treatment using enhanced delivery of bleomycin by electroporation. *Cancer Treat Rev.* 2003; 29(5):371-87.
7. Heller R, Jaroszeski MJ, Reintgen DS, Puleo CA, De Conti RC, Gilbert RA et al. Treatment of cutaneous and subcutaneous tumors with electrochemotherapy using intralesional bleomycin. *Cancer.* 1998;83(1):148-57.
8. Pucihar G, Mir LM, Miklavcic D. The effect of pulse repetition frequency on the uptake into electropermeabilized cells *in vitro* with possible applications in electrochemotherapy. *Bioelectrochem.* 2002;57(2):167-72.
9. Sersa G, Cemazar M, Miklavcic D, Rudolf Z. Electrochemotherapy of tumours. *Radiol Oncol.* 2006;40(3):163-74.
10. Sersa G, Cemazar M, Snoj M. Electrochemotherapy of tumors. *Curr Oncol.* 2009;16(2):34-5.
11. Silveira LMG, Brunner CHM, Cunha FM, Futema F, Calderaro FF, Kozlowski D. Utilização de eletroquimioterapia em neoplasias de origem epitelial ou mesenquimal localizadas em pele ou mucosas de cães. *Braz J Vet Res Anim Sci.* 2010;47(1):55-66.
12. Brunner CHM, Silveira LMG, Ferro DG, Venturini MAFA, Correa HL. Eletroquimioterapia no tratamento de melanoma oral em cão doméstico. *Nosso Clín.* 2011;14(79):6-10.
13. Larkin JO, Collins CG, Aarons S, Tangney M, Whelan M, O'Reillys et al. Electrochemotherapy: aspects of preclinical development and early clinical experience. *Ann Surg.* 2007;245(3):469-79.

Endereço para correspondência:

Lúcia Guedes Silveira
Curso de Medicina Veterinária – Universidade Paulista
Av. Tenente Julio Prado Neves, 965
São Paulo-SP, CEP 02370-000
Brasil

E-mail: lmgsilveira@gmail.com

Recebido em 7 de janeiro de 2011
Aceito em 4 de março de 2011