

composto pelas unidades do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento e pelos Órgãos Estaduais de Defesa Sanitária Animal, em atendimento ao art. 5º do Anexo do Decreto no 5.741, de 30 de março de 2006.

3. BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde – SVS. **Casos de Raiva Humana por espécie animal agressora no período de 2009 a 2018**, Brasil, 2019.
4. BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde – SVS, **Casos de Raiva Humana por Região Administrativa e Unidades Federadas no período de 1990 a 2009**, Brasil, 2019.
5. BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde – SVS. **Casos de Raiva Canina e Felina por Unidades Federadas e Município com a Variante Viral, no período de 2015 a 2019**, Brasil 2019.
6. BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2014, 812 p.
7. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, Portaria 782, de 15 de março de 2017. **Define a relação das epizootias de notificação compulsória e suas diretrizes para notificação em todo o território nacional**.
8. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Informe Epidemiológico Raiva, Análise da Situação Epidemiológica da Raiva no período de 2011 a 2016**.
9. BRASIL, estado de São Paulo, SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE, Instituto Pasteur. **Programa Estadual de controle da Raiva**. Vigilância e Controle da Raiva, Dados Estatísticos. Número de amostras positivas para a raiva por mês, município e espécie animal. São Paulo, 2011 a 2020.
10. ITO, F. H. Raiva uma doença antiga mas ainda fatal. Rev. Ed. Cont. Med. Vet. Zootec. **CRMV-SP**, v. 9, n. 3, p. 20-29, 2011.
11. KAWAI, J.G.C. **Importância dos animais silvestres na transmissão da raiva para os animais domésticos**. SEMINÁRIO DE VIGILÂNCIA E CONTROLE DA RAIVA, 12. Águas de Lindóia, 2019.
12. KOTAIT, I. **Manejo de Quirópteros em Áreas Urbanas**: (Org.). Seminário Comemorativo dos 100 Anos do Instituto Pasteur, 2003, São Paulo. Manual Técnico do Instituto Pasteur 7: Manejo de Quirópteros em Áreas Urbanas. São Paulo: Instituto Pasteur, 2003.
13. KOTAIT, I. et al. Reservatórios silvestres do vírus da raiva: um desafio para a saúde pública. **Boletim Epidemiológico Paulista**, v. 4, n. 40, p. 2-8. 2007.
14. SODRÉ, M.M.; GAMA, A.R.; ALMEIDA, M. F. Lista atualizada das espécies de morcegos positivos para raiva no Brasil. **Rev. Inst. Med. Trop.** S. Paulo, v. 52, n. 2, p. 75-81, 2010.
15. TOMASS, T.L.B. Detecção e evolução clínica do primeiro caso de raiva canina no município de Hortolândia, estado de São Paulo. SEMINÁRIO DE VIGILÂNCIA E CONTROLE DA RAIVA, 11., **Instituto Pasteur**, São Paulo, 2018.

Um novo aliado contra o câncer: Eletroquimioterapia

Por Denner Santos Dos Anjos* e Andriago Barboza De Nardi**

*Doutorando do Programa de Medicina Veterinária da Universidade Estadual Paulista (UNESP), campus de Jaboticabal, São Paulo, Brasil.

** Professor do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária da Universidade Estadual Paulista (UNESP), campus de Jaboticabal. São Paulo, Brasil. E.mail:- andriago@fcav.unesp.br

Resumo: A eletroquimioterapia (EQT) tem se destacado na última década em medicina veterinária pela sua capacidade de induzir altas taxas de remissão e controle tumoral local. É uma nova modalidade contra o câncer frente aos tratamentos já empregados na medicina veterinária como a cirurgia oncológica, quimioterapia antineoplásica, criocirurgia, terapia fotodinâmica, imunoterapia e radioterapia. A EQT pode ser utilizada como tratamento paliativo, adjuvante, neoadjuvante, intraoperatória ou guiado por ultrassom para tumores viscerais. Tem se destacado pela sua fácil administração, eficácia, baixa morbidade e limitados efeitos colaterais.

Palavras-chave: Eletroquimioterapia, carcinomas, cães, gatos, mastocitoma, sarcoma, tumores viscerais

Introdução

Cada vez mais temos nos deparado na oncologia veterinária, com a dificuldade em alcançar um controle tumoral local em pacientes com câncer acometidos por tumores sólidos. Além disso, muitos dos nossos pacientes com diagnóstico tardio limitam a possibilidade de cura apenas com cirurgia. Por causa disso, a grande maioria dos cânceres são abordados com terapias multimodais, envolvendo o procedimento cirúrgico associado com radioterapia, quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante, com o objetivo de erradicar as células tumorais e, por consequência, maior controle local. Dentre as terapias previamente mencionadas, uma nova modalidade de tratamento vem sendo explorada, sendo capaz de atingir altas taxas de remissão e controle local conhecida por eletroquimioterapia (EQT).

A EQT tem sido extensivamente investigada nos últimos 15 anos como uma modalidade de tratamento adicional para o controle local de neoplasias sólidas como carcinomas (Figura 1 e 2), sarcomas, melanomas (Figura 3) e neoplasias hematopoiéticas como mastocitomas (Figura 4) (SPUGNINI e BALDI, 2019). Além disso, também é utilizada no transcirúrgico em regiões onde há a limitação anatômica e falta de margem de segurança adequada.

Figura 1. Carcinoma de células escamosas cutâneo em região nasal. Observa-se remissão completa após aplicação local de EQT. (Onkodisruptor®, 1100V/cm, uma sessão, intervalo livre de doença 210 dias, ainda em remissão).



Figura 2. Carcinoma de células escamosas em região mandibular em paciente felino. Observa-se remissão completa após aplicação local de EQT (Onkodisruptor®, 1.000V/cm, uma sessão, intervalo livre de doença 90 dias, ainda em remissão).

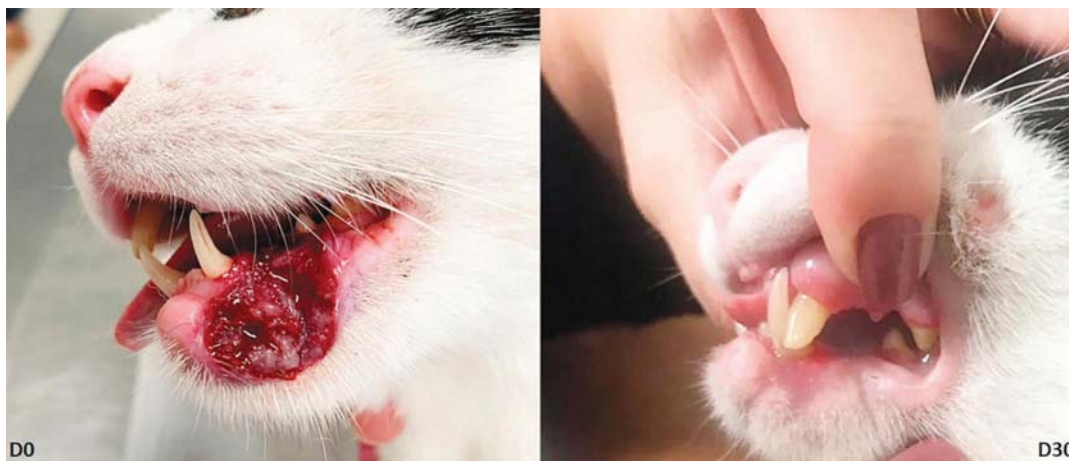


Figura 3. Mastocitoma palpebral de alto grau em paciente canino. Observa-se remissão completa após aplicação local de EQT (Onkodisruptor®, 1.300V/cm, uma sessão, intervalo livre de doença 150 dias, ainda em remissão).

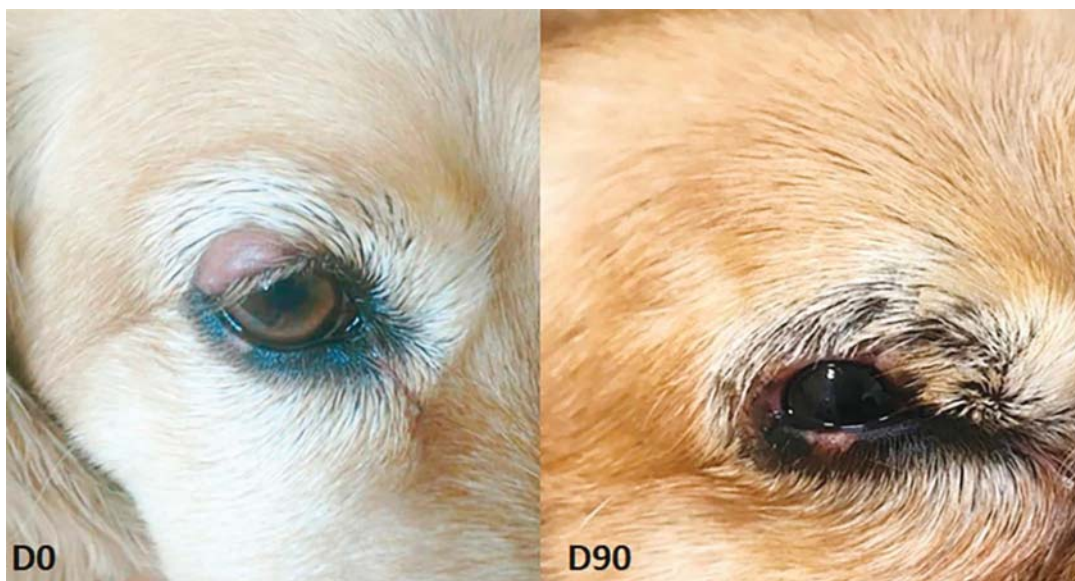


Figura 4. Melanoma oral em região maxilar em um cão Labrador. Observa-se remissão completa após aplicação local de EQT (D30) (Onkodisruptor®, 1.000V/cm, uma sessão, intervalo livre de doença 365 dias, ainda em remissão).



Esta terapia envolve a combinação de quimioterápicos (maioria de caráter lipofílico) com a aplicação de pulsos elétricos permeabilizantes (eletroporação) promovendo o aumento da concentração do fármaco dentro da célula cancerígena. A popularidade desta técnica entre a comunidade veterinária se deve ao fato de apresentar fácil administração, eficácia, baixa morbidade e limitados efeitos colaterais (SPUGNINI et al. 2019; DOS ANJOS et al. 2019).

Aspectos técnicos da eletroquimioterapia

Eletroporação é a criação de poros aquosos (nanoporos; eletroporos) na superfície da membrana celular após a exposição de curtos pulsos elétricos de alta intensidade com amplitude e onda específica. Esta permeabilização temporária que se cria na superfície da membrana celular permite

que moléculas, íons e água transitem livremente entre os dois lados da membrana (meio extracelular e intracelular) (LEVINE e VERNIER, 2010; SPUGNINI e BALDI, 2019).

Após a exposição dos pulsos elétricos, uma cascata de eventos intracelulares são estimulados como a ativação de bombas transportadoras de íons, produção e consumo de adenosina trifosfato (ATP), ativação de proteases, liberação de espécies reativas de oxigênio (ROS), liberação de antígenos tumorais, liberação de moléculas associadas ao dano celular (DAMPs), ativação de apoptose e necrose, que culmina na morte celular (CALVET et al. 2014; SPUGNINI e BALDI, 2019; DOS ANJOS et al. 2019).

Além do aumento da permeabilidade da membrana, ocorre o bloqueio vascular local. As células endoteliais tumorais entram em morte celular (apoptose) e, conseqüentemente, há a supressão do fluxo sanguíneo tumoral, causando danos vasculares. Outro efeito também observado é a vasoconstrição e a hipóxia tumoral local. Essas alterações vasculares levam a permanência do fármaco no interior do tumor por tempo prolongado, proporcionando melhor ação do quimioterápico (MARKELC et al. 2013; SPUGNINI et al. 2019).

Fármacos quimioterápicos usados na eletroquimioterapia veterinária

Dentre os principais fármacos utilizados para a eletroquimioterapia, a bleomicina é a que mais se destaca. Esta molécula lipofílica necessita de um receptor proteico para penetrar pela membrana celular; assim, seu consumo é lento e limitado em condições fisiológicas. Portanto, uma das formas de romper este obstáculo de absorção é através da eletropermeabilização da membrana celular, promovendo a captação da molécula em 700 vezes. Em seguida, a bleomicina liga-se ao DNA, resultando na formação de radicais livres que provocam quebras de fita simples e de fita dupla do DNA, resultando na morte celular por apoptose (SPUGNINI e BALDI, 2019; DOS ANJOS et al. 2019). Além da bleomicina, outros fármacos também são utilizados como a cisplatina, doxorubicina, carboblatina, mitoxantrona e cálcio (SPUGNINI e BALDI, 2019; DOS ANJOS et al. 2019; FRANDSEN et al. 2020).

Em medicina veterinária, a eletroquimioterapia pode ser utilizada como tratamento paliativo, adjuvante, neoadjuvante, em associação ao leito cirúrgico (eletroquimioterapia intraoperatória) ou guiado por ultrassom para tumores viscerais como, por exemplo, fígado, tórax e bexiga (SPUGNINI e BALDI, 2019; DOS ANJOS et al. 2020 *in press*).

Desta forma, orientamos aos clínicos veterinários pela difusão desta técnica com adequada indicação para que possamos proporcionar melhor qualidade de vida ou cura aos nossos animais.

Referências

1. CALVET C.Y. et al. Electrochemotherapy with bleomycin induces hallmarks of immunogenic cell death in murine colon cancer cells. **Oncoimmunology**, v. 3, p. e29131, 2014.
2. DOS ANJOS D.S. et al. Electrochemotherapy induces tumor regression and decreases the proliferative index in canine cutaneous squamous cell carcinoma. **Scientific Reports**, v. 9, p. 15819, 2019.
3. DOS ANJOS D.S. et al. Preliminary assessment of electrochemotherapy feasibility in dogs with vesical transitional cell carcinoma. **Veterinary Research Forum**, in press.
4. FRANDSEN, S.K. et al. Comprehensive Review of Calcium Electroporation -A Novel Cancer Treatment Modality. **Cancers**, v. 12, n. 2, p. 290, 2020.
5. LEVINE, Z.A. VERNIER, P. T. Life cycle of an electropore: field dependent and field-independent steps in pore creation and annihilation. **Journal Membrane Biology**, v. 236, n. 1, p. 27-36, 2010.
6. MARKELC B. et al. Differential Mechanisms Associated with Vascular Disrupting Action of Electrochemotherapy: Intravital Microscopy on the Level of Single Normal and Tumor Blood Vessels. **Plos One**, v. 8, n. 3, p. e59557, 2013.
7. SPUGNINI, E. P.; BALDI, A. Electrochemotherapy in Veterinary Oncology State-of-the-Art and Perspectives. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, v. 49, p. 967-979, 2019.

Síndrome Obstrutiva das Vias Aéreas dos Braquicefálicos (Síndrome do Braquicefálico – SB)

Revisão bibliográfica e considerações clínico cirúrgicas (2ª parte)

Vanessa Ferraz: médica-veterinária, mestre e PhD, Instrutora da Aovet (Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen).
E-mail: sidava@yahoo.com

Resumo: A seleção artificial dos cães para a determinação de fatores estéticos pode levar a alterações não desejadas. A braquicefalia ou encurtamento do esqueleto facial é mutação genética, presente em raças, como os bulldogs ingleses, bulldogs franceses e pugs, que tem sido reforçada na reprodução destas raças. Infelizmente, muitas características anatômicas que predisõem aos problemas observados na síndrome da obstrução de vias aéreas dos braquicefálicos, ou síndrome do braquicefálico (SB), foram mantidas, nas linhagens que são vendidas no país. As técnicas de excisão do palato mole prolongado, excisão de fragmentos da cartilagem nasal, bem como excisão de sacos aéreos invertidos e em alguns casos das tonsilas palatinas, e todas as suas variações, são descritas há diversos anos, mas os riscos inerentes à síndrome e quando deve ser feita a indicação da intervenção cirúrgica estão sendo abordados neste trabalho. O intuito da segunda parte deste trabalho é revisar a literatura relacionada a esta importante afecção analisando os

aspectos de: anestesia, tratamento cirúrgico, resultados pós-operatórios, complicações, o problema da reprodução e o seu controle.

Palavras chave: cães, braquicefálicos, tratamento cirúrgico, controle.

Anestesia dos braquicefálicos

Muitas vezes quando os cães braquicefálicos precisam ser anestesiados, seja para a correção da síndrome ou por qualquer outro motivo, eles já se encontram em estresse respiratório. Apresentam obstrução parcial, que pode estar tão agravada que eles podem ter um colapso de vias aéreas e edema das mesmas, causado pela taquipnéia. Estes fatores complicam muito a intubação do paciente, que deve ser realizada rapidamente, e agentes anestésicos de ação rápida, como o propofol, são preferenciais para que o processo de intubação possa ser realizado rapidamente. Se a intubação for impossibilitada pelo grau de obstrução do paciente, a traqueostomia temporária pode ser necessária, porém este procedimento aumenta a taxa de mortalidade dos animais. Como a regurgitação é extremamente frequente na anestesia destes animais, recomenda-se o início de terapia com omeprazol no dia anterior ao procedimento. O meropitant não tem efeito sobre refluxo, portanto não é indicado nestes casos. Indica-se também períodos mais curtos de jejum, porém com administração de quantidade pequena de alimento de fácil digestão, pois os períodos mais curtos de jejum estão associados e menores taxas de regurgitação (FAWCET et al, 2019).

No retorno pós-anestésico, o relaxamento da musculatura também pode agravar uma obstrução já presente, e o paciente deve ser oxigenado e monitorado por mais tempo. A extubação deve ser postergada o máximo possível, para garantir o máximo de oxigenação. Corticóides devem ser usados, a menos que sejam contraindicados, para diminuir o edema pós-operatório causado pela intubação e por procedimentos cirúrgicos realizados na laringe. Muitas vezes avaliação radiográfica do tórax se faz necessária para descartar possível aspiração e a pneumonia aspirativa é uma das principais complicações que podem levar estes pacientes à morte (FAWCET et al, 2019). A nebulização com adrenalina também pode ser utilizada para diminuir o edema pós-operatório e evitar complicações, inclusive a traqueostomia em alguns casos (ELLIS and LEECE, 2017).

Tratamento cirúrgico

Narinas estenóticas

As narinas extremamente estenosadas são fatores agravantes da SB. A obstrução nasal alta gera pressão intraluminal negativa na orofaringe, que pode resultar no seu colapso. Mesmo quando o cão está respirando pela boca, a maior parte do ar inspirado passa pelo nariz enquanto o ar expirado passa pela boca, enquanto o cão está ofegante