

EVOLUÇÃO DA LESÃO APÓS ELETROQUIMIOTERAPIA EM PACIENTE FELINO COM CARCINOMA EM FACE: REVISÃO DE LITERATURA

EVOLUTION OF THE LESION AFTER ELECTROCHEMOTHERAPY IN FELINE PATIENT WITH CARCINOMA IN FACE: LITERATURE REVIEW

¹PRESSANTO, Tatiane Maria; ²OLIVEIRA, Suelem Lavoratto

¹Discente do Curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário das
Faculdades Integradas de Ourinhos

²Docente do Curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário das
Faculdades Integradas de Ourinhos

RESUMO

O carcinoma de células escamosas é caracterizado por ser localmente invasivo, destrutivo, proliferativo e ulcerativo. Acomete principalmente felinos de pelagem clara, com ausência de pelos e despigmentação da pele, desenvolvendo lesões comumente encontradas em região da cabeça, principalmente em plano nasal, aurículas e pálpebras. A eletroquimioterapia está dentre os principais protocolos de tratamento para essa enfermidade, sendo uma técnica que associa a eletroporação e a quimioterapia, capaz de atingir altas taxas de remissão tumoral sem ocasionar efeitos secundários, proporcionando distintos efeitos vasculares. Apresenta capacidade de elevar o consumo do fármaco nas células estromais, atuando nas células endoteliais dos vasos sanguíneos tumorais, de modo a induzir apoptose endotelial, que resulta na supressão do fluxo sanguíneo do tumor. A remissão total do tumor pode ser evidenciada após aproximadamente 45 dias, onde tem-se a formação de tecido cicatricial, em casos onde essa remissão não ocorre, é possível repetir o procedimento, respeitando o intervalo adequado. Esse trabalho tem como objetivo apresentar uma revisão de literatura referente evolução da lesão após o tratamento com o uso da eletroquimioterapia em paciente felino com carcinoma em face. Essa modalidade terapêutica proporciona bons resultados e mínimos efeitos colaterais ao paciente. Em semanas a ferida gerada pela inflamação e apoptose das células tumorais se desenvolve, sendo mais acentuada na fase inicial após o procedimento.

Palavras-chave: Eletroporação; Tumor; Remissão.

ABSTRACT

Squamous cell carcinoma is characterized by being locally invasive, destructive, proliferative and ulcerative. It mainly affects light-haired cats, with no hair and depigmentation of the skin, developing lesions commonly found in the head region, especially in the nasal plane, auricles and eyelids. Electrochemotherapy is among the main treatment protocols for this disease, being a technique that combines electroporation and chemotherapy, capable of achieving high rates of tumor remission without causing side effects, providing different vascular effects. It has the ability to increase drug consumption in stromal cells, acting on the endothelial cells of tumor blood vessels, in order to induce endothelial apoptosis, which results in the suppression of tumor blood flow. The total remission of the tumor can be evidenced after approximately 45 days, where there is the formation of scar tissue, in cases where this remission does not occur, it is possible to repeat the procedure, respecting the appropriate interval. This work aims to present a literature review regarding the evolution of the lesion after treatment with the use of electrochemotherapy in a feline patient with carcinoma on the face. This therapeutic modality provides good results and minimal side effects to the patient. In weeks, the wound generated by inflammation and apoptosis of tumor cells develops, being more pronounced in the initial phase after the procedure.

Keywords: Electroporation; Tumor; Remission.

INTRODUÇÃO

A prevalência de processos oncológicos na medicina veterinária tem aumentado com o passar dos anos, sendo um dos principais responsáveis pela morbidade e mortalidade em animais de companhia (Morris, 2001; Withrow, 2013). A crescente prevalência desta doença gera maior preocupação em obter tratamentos efetivos, tanto para o controle tumoral local, quanto para o controle das metástases.

O carcinoma de células escamosas possui como característica ser localmente invasivo, destrutivo, proliferativo e ulcerativo, porém, de baixo potencial metastático. Felinos de pelagem clara, com ausência de pelos e despigmentação da pele são mais suscetíveis ao desenvolvimento desta neoplasia (FERREIRA et al., 2006). As lesões comumente são encontradas em região da cabeça, principalmente no plano nasal, aurículas e pálpebras (MOORE & OGILVIE et al., 2001). A eletroquimioterapia é descrita como sendo um dos principais protocolos de tratamento para essa enfermidade (CUNHA et al., 2010).

Constantemente diversos estudos e pesquisas são realizadas, resultando em novas condutas terapêuticas. Neste cenário surge a eletroquimioterapia, relatada à princípio por Okino e Mohri (1987), é uma técnica que associa a eletroporação e a quimioterapia (ESCOFFRE; ROLS, 2012; IMPELLIZERI; AURISICCHIO; FORDE; SODEN, 2016; PLASCHKE et al., 2016), com potencial capaz de atingir altas taxas de remissão tumoral sem apresentar efeitos secundários relacionados aos procedimentos citados (SPUGNINI et al., 2016). O fenômeno de eletroporação foi descoberto na década de 70, onde notou-se que a exposição das células frente a pulsos elétricos curtos e intensos induzem uma modificação na membrana celular, reestruturando sua bicamada lipídica, o que gera um aumento seletivo na permeabilidade, por meio do desenvolvimento de poros temporários. (CEMAZAR et al., 2008; GIARDINO et al., 2006; IMPELLIZERI et al., 2016). Este mecanismo resulta em um aumento acelerado e significativo do quimioterápico no seu interior e, como consequência, têm-se o aumento de sua citotoxicidade (CEMAZAR et al., 2008; PLASCHKE et al., 2016).

Essa modalidade de tratamento possibilita redução das doses dos quimioterápicos empregados na quimioterapia tradicional, para que diminuam os efeitos colaterais. Alguns fármacos, quando relacionados com a eletroporação reduzem a circulação sanguínea do tumor, gerando uma condição de hipóxia, e consequentemente necrose das células cancerígenas (OLIVEIRA et al., 2009).

Este trabalho tem como objetivo apresentar a evolução da ferida do carcinoma

em face, após a realização do tratamento local com o uso da eletroquimioterapia.

METODOLOGIA

O presente estudo refere-se a uma revisão bibliográfica de forma analítica para o entendimento a cerca da evolução da lesão após eletroquimioterapia em paciente felino com carcinoma em face. Para o trabalho, optou-se em pesquisa nas plataformas GOOGLE ACADÊMICO, BIREME/BVS; SCIELO, capítulos de livros e revistas acadêmicas.

Para a busca dos artigos, recorreu-se aos unitermos: Carcinoma; Tumor; Remissão. Os artigos foram selecionados mediante a leitura criteriosa dos resumos, logo após foi verificado cada artigo de maneira integral para a coleta de informações para citações coerente no trabalho. Na execução deste projeto, foram empregues um total de 20 artigos, publicados em lingua portuguesa, selecionado.

DESENVOLVIMENTO

Em casos de carcinoma de células escamosas em felinos, a eletroquimioterapia é proposta como uma modalidade terapêutica alternativa, tendo em vista que esses animais geralmente são diagnosticados em uma condição avançada da doença, o que dificulta a exérese cirúrgica radical. A técnica apresenta importante taxa de controle e preservação das estruturas anatômicas dos pacientes (SPUGNINI, 2015).

A eletroquimioterapia apresenta distintos efeitos vasculares. Além da capacidade de elevar o consumo do fármaco nas células estromais, essa técnica também possui ação nas células endoteliais dos vasos sanguíneos tumorais. Essa atuação induz a apoptose endotelial, resultando na supressão do fluxo sanguíneo do tumor (SERSA et al., 2008). O procedimento afeta apenas as células do tumor, as células saudáveis não são acometidas, sendo que os eletrodos conseguem penetrar nas margens tumorais, o que é eficaz em locais que já foram tratadas por cirurgia ou radioterapia (MIKLAVCIC, 2012).

Sersa et al. (2008), avaliaram as mudanças vasculares geradas pela eletroquimioterapia em sarcomas subcutâneos em roedores e demonstraram a ocorrência de uma interrupção na circulação após a aplicação dos pulsos elétricos, prolongando-se até 24 horas após o fim do procedimento. A hipóxia é responsável por provocar amplas áreas de necrose, 48 horas depois do tratamento. Esta pesquisa

corroborou o efeito antitumoral causado pela eletroquimioterapia, que promoveu remissão total em 38% dos tumores, 100 dias após o procedimento.

Após a realização da eletroquimioterapia nas áreas das lesões neoplásicas, podem ser provocados sensação de dor ou desconforto nos locais próximos onde foram posicionados os eletrodos, inflamação local e queimaduras (SPUGNINI, 2015). No pós-procedimento é comum a ocorrência de eritema, edema, alopecia, descoloração local da área afetada, necrose local e deiscência de suturas. É válido ressaltar, que todos os efeitos citados são temporários, mínimos, locais e bem suportados pelos pacientes submetidos à eletroquimioterapia (MIKLAVCIC, 2012).

MIR et al. (1997) constataram extensa necrose induzida pela eletroquimioterapia em gatos apresentando sarcoma de aplicação determinado por infiltração difusa de macrófagos, linfócitos e eosinófilos peritumorais. Em um estudo realizado com 127 animais, sendo eles cães e gatos acometidos por tumores como melanoma oral, sarcoma de tecidos moles, mastocitoma e carcinoma de células escamosas, evidenciou-se que, durante o início da eletroquimioterapia, ocorreu uma resposta inflamatória aguda com presença de neutrófilos, linfócitos e plasmócitos, seguida por ampla área de necrose e apoptose. Já no decorrer da fase final do procedimento, (duas semanas depois da aplicação), notou-se a inexistência de resposta inflamatória, com presença de necrose, tecido cicatricial e apoptose das células tumorais restantes. O processo apoptótico nessa segunda fase pode ser decorrente não apenas da eletroquimioterapia, mas também da imunidade celular mediada, vinculada à presença mista de linfócitos T e B.

A resposta do tumor frente à eletroquimioterapia pode ser classificada em remissão completa, remissão parcial, doença estável ou em progresso. Considerando que o tratamento feito a partir dessa técnica pode ser reiterado com um intervalo entre uma a duas semanas, até ser alcançada a remissão completa da patologia (SPUGNINI, 2015). Quando a remissão completa não é alcançada em uma única sessão, a eletroquimioterapia pode ser repetida, uma vez que é um tratamento de duração curta (IMPELLIZERI, 2016).

É recomendado que os animais sejam acompanhados por meio de retorno oito dias após o procedimento, seguido de uma consulta para avaliação a cada quatro semanas. Tendo em vista que, em cada acompanhamento, o nódulo tumoral deve ser medido para averiguar a evolução do caso (MIR et al., 2006).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eletroquimioterapia é um método de tratamento amplamente empregado em casos de felinos com carcinoma de células escamosas. Essa técnica apresenta baixa toxicidade, proporcionando resultados variáveis. Após a aplicação ocorre uma resposta inflamatória do organismo, cursando a apoptose das células tumorais. A ferida evolui em semanas, sendo que na fase inicial observa-se um quadro agudo de necrose, e no decorrer da fase final ocorre a formação de um tecido cicatricial com ausência de reação inflamatória. Em casos favoráveis, a remissão completa do carcinoma ocorre em aproximadamente 45 dias.

REFERÊNCIAS

- CEMAZAR, Maja et al. Electrochemotherapy of tumours resistant to cisplatin: a study in a murine tumor model. **European Journal of Cancer**. 37: 1166-1172, 2001.
- CUNHA S.C.S., CARVALHO L.A.V., CANARY P.C., REISNER M., CORGOZINHO K.B., SOUZA H.J.M., FERREIRA A.M.R. Radiation therapy for feline cutaneous squamous cell carcinoma using a hypofractionated protocol. **J. Feline Med. Surg.** V.12, p.306-313, 2010.
- ESCOFFRE, J.-M.; ROLS, M.-P. Electrochemotherapy: Progress and Prospects. **Current Pharmaceutical Design**, v. 18, n. 23, p. 3406—3415, 2012.
- FERREIRA, I.; RAHAL, S.C.; FERREIRA, J. Therapy in cutaneous squamous cell carcinoma in cats. **Rural Science, Santa Maria**, v.36, n.3, p.1027-1033, 2006.
- IMPELLIZERI, J. Electroporation in veterinary oncology. **Veterinary Journal**, v. 217, p. 18 — 25, 2016.
- JARM T, CEMAZAR M, MIKLAVCIC D, SERSA G. Antivascular effects of electrochemotherapy: implications in treatment of bleeding metastases. **Experimental Review Anticancer Therapy**, v.10, p. 729-746, 2010.
- MIR, L.M. Standard operating procedures of the electrochemotherapy: instructions for the use of bleomycin or cisplatin administered either systemically or locally and electric pulses delivered by the cliniporator TM by means of invasive or non-invasive electrodes. **European Journal of Cancer Supplements**, v. 4, n. 11, p. 14 — 25, 2006.
- Mir LM, Devauchelle P, Quintin-Colonna F. et al. First clinical trial of cat soft-tissue sarcomas treatment by electrochemotherapy. **British Journal of Cancer**, v. 76, 1617-1622, 1997.
- MIR, L. M. Bases and rationale of the electrochemotherapy. **European Journal of Cancer, Supplement**, v. 4, n. 11, p. 38 - 44, 2006.

MIR, L. M., GEHL, J., SERSA, G., COLLINS, C. G., GARBAY, J. R., BILLARD, V., MARTY, M. Standard operating procedures of the electrochemotherapy: Instructions for the use of bleomycin or cisplatin administered either systemically or locally and electric pulses delivered by the Cliniporator™ by means of invasive or non-invasive electrodes. **European Journal of Cancer, Supplement**, v. 4, n. 11, p. 14—25, 2006.

MIKLAVCIC, D. Electrochemotherapy: technological advancements for efficient electroporation — based treatment of internal tumors. **Med. Biol. Eng. Comput**, v. 50, p. 1213- 225, 2012.

MOORE, A.S.; OGILVIE, G.K. Skin tumors. In: OGILVIE, G.K.; MOORE, A.S. Feline oncology. **USA: Veterinary Learning Systems**, Cap.50, p.398-428, 2001.

MORRIS, J. J. D. Introduction. In J. M. and J. Dobson (Ed.), **Small Animal Oncology** (First edit, pp. 1—3). Blackwell Science. 2001.

OLIVEIRA, L. *et al.* **Oncologia em cães e gatos**. São Paulo: Ed. Roca, 2009. p. 600-606, 20 2009.

OKINO, M.; MOHRI, H. Effects of a high-voltage electrical impulse and an anticancer drug on in vivo growing tumors. **Japanese Journal of Cancer Research**, v. 78, n. 12, p. 1319—1321, 1987.

SERSA, G.; JARM, T.; KOTNIK, T.; COER, A.; PODKRAJSEK, M.; SENTJURC, M.; MIKLAVCIC, D.; KADIVEC, M.; KRANJC, S.; SECEROV, A.; CEMAZAR, M. Vascular disrupting action of electroporation and electrochemotherapy with bleomycin in murine sarcoma. **British Journal Cancer**, v. 98, p. 388-398, 2008.

SPUGNINI, Enrico P. *et al.* Novos instrumentos para a implementação de protocolos de eletroquimioterapia: da bancada à clínica veterinária. **Jornal de fisiologia celular**, v. 232, n. 3, p. 490-495, 2017.

SPUGNINI, E.P. Electroporation enhances bleomycin efficacy in cats with periocular carcinoma and advanced squamous cell carcinoma of the head. **J. Vet Int. Med**, v. 29, p. 1368 — 75, 2015.

SPUGNINI, E. P., FAIS, S., AZZARITO, T.; BALDI, A. Novel Instruments for the Implementation of Electrochemotherapy Protocols: From Bench Side to Veterinary. **Clinic. Journal of Cellular Physiology**, v. 232, n. 3, p. 490—495, 2016.

WITHROW, S. Tumors of the Respiratory System. In Withrow & MacEwen's (Ed.), **Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology** **Small Animal Clinical Oncology** (Sth editio, p. 768). Elsevier Saunders. 2013.