

ELETROQUIMIOTERAPIA EM PACIENTE FELINO COM CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS EM FACE: REVISÃO DE LITERATURA

ELECTROCHEMOTHERAPY IN FELINE PATIENT WITH SQUAMOUS CELL CARCINOMA ON FACE: LITERATURE REVIEW

¹CHINCHILHA, Tifany Vitoria; ²OLIVEIRA Suellem Lavorato de

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 (CCE) acomete principalmente animais de pele e pelos claros devido a exposição aos raios ultravioletas, sendo geralmente uma evolução lenta e de baixo caráter metastático, porém em muitos casos os pacientes já chegam ao atendimento veterinário com lesões já extensas. A eletroquimioterapia está sendo um novo tipo de tratamento, combinando-se pulsos elétricos com quimioterápicos, aumentando a permeabilidade da membrana celular e permitindo que os fármacos tenham acesso ao meio intracelular com maior facilidade, se mostrando eficaz para o CCE.

Palavras chave: Tumor; Felino; Bleomicina; Cisplatina; Eletroporação.

ABSTRACT

Squamous cell carcinoma (SCC) affects mainly skin and light-haired animals due to exposure to ultraviolet rays, being generally a slow evolution and low metastatic character, but in many cases patients already arrive at veterinary care with already extensive lesions. Electrochemotherapy is being a new type of treatment, combining electrical pulses with chemotherapeutic agents, increasing cell membrane permeability and allowing drugs to access the intracellular environment more easily, proving to be effective for SCC.

Keywords: Tumor; Felino; Bleomycin; Cisplatin; Electroporation.

INTRODUÇÃO

A oncologia é uma área de extrema importância na medicina veterinária, onde estuda as enfermidades neoplásicas, que são grandes causadoras de óbito em animais. Essa especialidade está em constante inovação e atualmente disponibiliza diversos protocolos voltados a terapêuticas antitumorais (SILVEIRA *et al.*, 2010).

A eletroquimioterapia é uma nova terapia antitumoral, na qual é combinada a administração de drogas citotóxicas pouco permeáveis com pulsos elétricos, sendo conhecido como eletropermeabilização ou eletroporação (CEMAZAR *et al.*, 2008). Essa técnica consiste na administração regional de pulsos elétricos de alta intensidade e baixa duração, capaz de aumentar a permeabilidade da membrana celular, permitindo assim que vários elementos tenham acesso ao meio intracelular com maior facilidade (LARKIN *et al.*, 2007). Essa terapia melhora a eficácia dos fármacos

antineoplásicos, e permite diminuir as doses de quimioterápicos, para que se reduzam os efeitos colaterais e o custo do tratamento, ressaltando que durante o procedimento o paciente deve estar obrigatoriamente sob efeito de anestesia geral (OLIVEIRA *et al.*, 2009; SILVEIRA *et al.*, 2010).

As células possuem uma diferença entre as propriedades elétricas da membrana celular, do citoplasma e do meio externo. Com isso, quando uma célula é exposta a um campo elétrico, gera-se uma tensão transmembranar. A membrana plasmática, quando é atingida por uma diferença de potencial, torna-se permeável ocorrendo a formação de poros temporários. Após essa formação, ocorre a transferência de pequenas moléculas polares, impulsionadas pela diferença de concentração dentro e fora da célula. (CEMAZAR *et al.*, 2008).

Após a destabilização da membrana celular, ocorre o rearranjo da bicamada lipídica, que leva a formação de poros, ocorrendo a reorientação das caudas hidrofóbicas e posicionamento das cabeças hidrofílicas, de uma forma que fique de frente para os poros recentemente formados. Outro mecanismo que pode ocorrer simultaneamente com a formação de poros, junto ao efeito da aplicação dos pulsos elétricos, seria o rearranjo e agrupamento das proteínas transmembranares com a formação de pseudo-túneis (SPUGNINI *et al.*, 2016).

O uso dos pulsos elétricos com quimioterápicos, também reduz o fluxo sanguíneo no local do tumor, ocasionando hipóxia e maior acidez no meio extracelular, facilitando assim a necrose do tecido tumoral, além de prolongar a permanência do quimioterápico no seu local de ação (SILVEIRA *et al.*, 2010; GUIDUCE, 2011).

Os fármacos utilizados na eletroquimioterapia são de natureza lipofóbica e hidrofílica, com baixa permeabilidade e alta citotoxicidade, sendo a bleomicina e a cisplatina os agentes mais utilizados na EQT (SPUGNINI *et al.*, 2016). O Sulfato de Bleomicina é a primeira escolha, seus efeitos colaterais podem ser gastrointestinais, dermatológicos e principalmente respiratórios, devido a fibrose pulmonar (LANORE; DELPRAT, 2004). Após a sua administração, ela consegue penetrar a membrana celular através dos receptores de proteínas transmembranares, devido sua natureza lipofóbica e hidrofílica. Seu principal mecanismo para que ocorra a remissão do tumor, é apresentar maior ação na fase G2 do ciclo celular, atuando na indução da clivagem de DNA, levando a morte celular (SPUGNINI *et al.*, 2016; SPUGNINI *et al.*, 2012).

Já a cisplatina é um fármaco que pertence ao grupo dos agentes alquilantes,

sendo o segundo mais utilizado na eletroquimioterapia. É ativada pela substituição de um de seus cloretos por uma molécula de água, que permite que o fármaco forme ligações com as bases do DNA. O seu mecanismo de ação envolve a ligação cruzada do DNA, que induz a morte celular, e sua eliminação é feita pela urina, podendo provocar nefrotoxicidade (DASARI; BERNARD TCHOUNWOU, 2014).

Acredita-se que o CCE seja por conta da exposição crônica a radiação ultravioleta (UV), e surgem em locais com pouca pelagem e não pigmentadas. A progressão do CCE, geralmente é lenta e se caracteriza por lesões que não cicatrizam e tendem a evoluir para úlceras em pálpebras, plano nasal e orelhas de felinos de cores claras (MURPHY, 2013). O uso da EQT tem sido eficaz no tratamento do carcinoma de plano nasal, porém sua utilização em tumores na região da cabeça ainda é limitada, por conta de possíveis efeitos colaterais para os olhos e a possibilidade da ocorrência de extensa lise tumoral (SALWA, et al.,2014)

O objetivo da revisão de literatura, é avaliar pacientes felinos diagnosticados com CCE, onde o tratamento empregado foi a EQT, visando principalmente na sua eficácia como meio de tratamento.

METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma revisão de literatura, referente ao tratamento com EQT em felinos diagnosticados com CCE. Para ser formulado, optou-se pela busca na plataforma google acadêmico, e a busca dos artigos foram feitas a partir dos unitermos: tumor; carcinoma; CCE; felino; eletroquimioterapia e bleomicina.

Para a elaboração do trabalho, foram utilizados um total de 23 artigos, sendo escolhidos mediante a leitura dos resumos e analisados de modo integral para obtenção de informações.

DESENVOLVIMENTO

O caso descrito pela Cochi (2016), foi de um paciente felino, SRD, macho, castrado, 10 anos de idade, que através da realização de biopsia incisional e exame histopatológico, apresentou diagnóstico para CCE, e tinha histórico de feridas em canto medial de olho esquerdo com evolução aproximada de três meses. No exame físico apresentava aumento do linfonodo submandibular esquerdo com consistência firme, não aderido e tamanho aproximado de 2cm, lesão ulcerada em canto nasal de olho esquerdo, presença de hiperemia e descamação em dobras de orelhas. Os

exames pré-operatórios estavam normais, da mesma forma que a radiografia de tórax e ultrassonografia abdominal, descartando possíveis metástases.

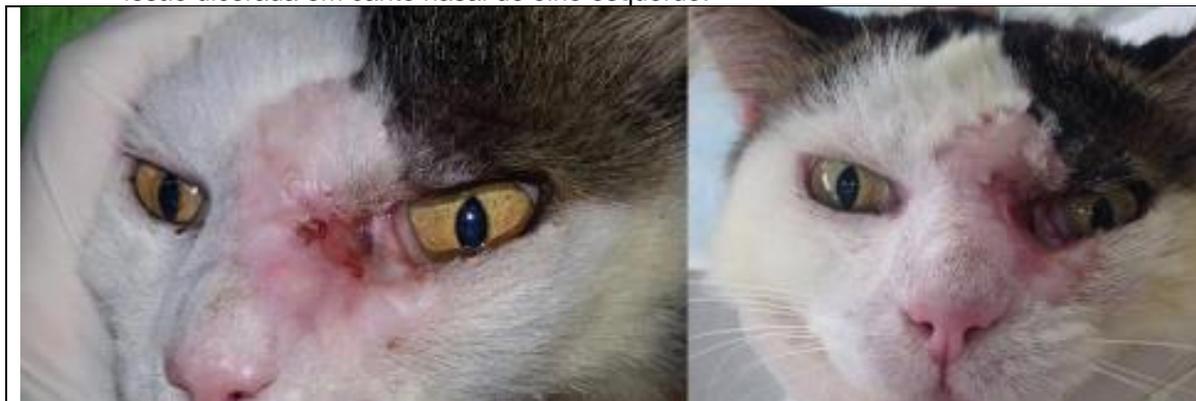
Figura 1. Evolução da lesão com 25 dias, 31 dias e 47 dias após a primeira consulta



Fonte: Cochi (2015).

Optaram pela realização da EQT, com o quimioterápico bleomicina na dose 15U/m², associada a doxorrubicina na dose de 1mg/kg via intravenosa, com série de 8 pulsos em onda quadrada monopolar, de amplitude 1000 V/cm, por 100 µs cada, em frequência de 1Hz. Após o procedimento, foi prescrito amoxicilina com clavulanato de potássio na dose de 12,5 mg/kg a cada 12 horas durante 7 dias devido a possibilidade de infecção, e cloridrato de tramadol 2mg/kg a cada 12 horas durante 3 dias para analgesia. Após 21 dias da realização da ECT, o paciente retornou para realização de quimioterapia com doxorrubicina e bleomicina, e após as sessões de quimioterapia, os efeitos colaterais relatados foram anorexia, náusea e êmese, e foram tratados com ondasetrona 0,5mg/kg a cada 12 horas e fluidoterapia subcutânea. Para minimizar os efeitos colaterais, optou-se pela realização de quimioterapia semanal apenas com bleomicina, sendo até o momento do relato descrito, realizadas três sessões. O paciente apresentou bom controle local do CCE, sendo necessária novas sessões, e não descartando a possibilidade de nova aplicação de EQT, porém notou-se que após 38 dias da EQT, o paciente já apresentou melhora significativa (COCHI, 2016).

Figura 2. Paciente após 38 dias da eletroquimioterapia. Nota-se importante melhora, porém ainda com lesão ulcerada em canto nasal de olho esquerdo.



Fonte: COCHI, 2015.

Outro caso, foi apresentado pela Hoff *et al.* (2017), com um paciente felino, fêmea, de pelagem clara, SRD, com 3,1kg, de aproximadamente 8 anos, apresentando grande volume ulcerativo, de consistência firme, crostosa, eritematose, de superfície irregular e com secreção ocular, na região palpebral do olho esquerdo, e também com lesão em plano nasal. Foi realizada a citologia, e o exame foi sugestivo de CCE, optando-se pelo tratamento com EQT. Após o paciente ser anestesiado, administrou-se por via intravenosa o sulfato de bleomicina na dose de 15.000 U/m² e aguardou-se por 7 minutos. Logo, aplicou-se a eletroporação em voltagem de 1300 V/cm, 8 pulsos em 5 kHz de frequência, com tempo de exposição de 100 V. Para o pós terapêutico foi indicado a administração de prednisolona 1mg/kg, dipirona 25mg/kg e enrofloxacino 15mg/kg.

O acompanhamento clínico nos primeiros 10 dias após a primeira sessão de EQT se mostrou positivo, havendo regressão da neoplasia e início do processo de cicatrização local, permitindo a visão do paciente em razão da redução da massa palpebral. Indicou-se a aplicação de óleo de girassol para auxiliar na renovação e cicatrização palpebral, e também, a administração de colírio a base de dexametasona e tobramicina por sete dias. Em 20 dias houve novo retorno do paciente, e observou-se melhora significativa e remissão tumoral parcialmente completa (HOFF *et al.*, 2017). Não foram identificados efeitos adversos na administração de bleomicina, apenas os efeitos mínimos adversos da aplicação dos eletrodos, como eritema, edema e inflamação local, processo comum e passageiro descrito na literatura, que evolui para a formação de crostas e cicatrização local (SPUGNINI *et al.*, 2009).

Por último, um estudo feito por Sousa (2021), foi composto por cinco fêmeas e dez machos com idades compreendidas entre os 4 e aos 17 anos, submetidos a pelo

menos uma sessão de quimioterapia, e diagnosticados com CCE por exame citológico ou histopatológico, que fizeram o tratamento com EQT. Treze gatos apresentavam CCE cutâneos (plano nasal e pálpebra), e dois possuíam CCE orais (maxilar e mandibular), e eram pacientes que não tinham recebido tratamento concomitante, um dos gatos tinha sido tratado com duas sessões de criocirurgia, sem resposta, e outro paciente apresentava recidiva local após tratamento com terapia fotodinâmica (TDF). Quando alcançado o nível pretendido de analgesia, foi administrado por via intravenosa o agente antineoplásico bleomicina, na dose de 30mg/m², e aproximadamente após dez minutos, foi induzida a eletropermeabilização do tecido neoplásico, em toda a extensão, assim como nas margens. Cada carga aplicada foi composta por uma seqüência de oito pulsos elétricos, com 1300 V/cm de amplitude, 100 µs de duração e 1 Hz de frequência .

Os tratamentos foram realizados em relativamente pouco tempo, cada sessão durou entre 30 a 50 minutos, sendo apenas 10 a 20 minutos reservados para a administração da bleomicina e aplicação dos pulsos elétricos. A hospitalização após o tratamento, também foi de relativa curta duração, a maioria dos pacientes permaneceram hospitalizados 48 horas após o tratamento. O controle da inflamação e dor foi em grande parte alcançado com o fármaco anti-inflamatório não esteroidal (AINE) meloxicam, também prescrito a antibioticoterapia com amoxicilina e ácido clavulânico ou enrofloxacina.

Dos quinze animais incluídos no estudo compreendeu um número variável de sessões de EQT, sendo sete animais tratados apenas com uma sessão, outros sete com duas sessões e somente um animal submetido a três sessões. O intervalo de tempo entre as sessões variou entre um mês a sete meses, e ao decorrer das consultas, foi observada a formação de crostas superficiais e também necrose parcial em três dos quinze animais, com apenas dois que contraíram infecção local no tempo posterior ao tratamento. Ao decorrer do tempo, vários animais apresentaram uma distinta melhoria no estado geral, em alguns dos pacientes foi observada a melhoria da respiração, recuperação do olfato, diminuição dos espirros e o restabelecimento do apetite (SOUSA, 2021).

De um modo geral, a EQT foi bem tolerada. Os efeitos adversos relacionados com a EQT verificados ao longo do tempo de observação foram limitados a inflamação e dor localizadas, prostração e anorexia. Na literatura, os efeitos colaterais locais e sistêmicos, até então relatados, foram mínimos. Destes, os efeitos adversos locais mais comumente descritos, foram inflamação, eritema ligeiro, edema, contrações musculares durante a eletroporação e dor (MARTY *et al.* 2006; SERŠA, MIKLAVČIČ *et al.* 2006; SPUGNINI *et al.*, 2012; CADOSSO *et al.*, 2014).

O tratamento do carcinoma de células escamosas com EQT combina a entrega sistêmica ou local de fármacos anti tumorais com a aplicação de pulsos elétricos permeabilizantes (SPUGNINI, 2011).

Segundo Spuginini (2015), a EQT mostrou eficácia em 89% dos gatos, levando a um aumento da eficácia da bleomicina no tratamento de CCE avançado. No presente trabalho, observamos evolução favorável no tratamento de CCE com EQT, resultando em melhora importante das lesões em menos de 60 dias.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O crescimento do número de felinos adquiridos como animais de companhia, vem crescendo a cada ano. O carcinoma de células escamosas está entre os tumores de maior incidência nessa espécie, principalmente nos pacientes com a pele e pelagem claras.

Diversos tratamentos são propostos para CCE, porém a EQT associada a bleomicina se mostrou eficaz até mesmo com apenas uma sessão em alguns pacientes, sendo um procedimento com baixa toxicidade, poucos efeitos colaterais, e de baixa taxa de recidiva, dando melhor qualidade de vida ao paciente e remissão das células tumorais.

REFERÊNCIAS

- CADOSSI R, RONCHETTI M, CADOSSI M. Locally enhanced chemotherapy by electroporation: clinical experiences and perspective of use of electrochemotherapy. **Futur Oncol.**, v. 10, n. 5. p. 877-890, 2014.
- CEMAZAR, M.; TAMZALI, Y.; SERSA, G.; TOZON, N.; MIR, L. M.; MIKLAVČIČ, D.; LOWE, R.; TEISSIE, J. Electrochemotherapy in veterinary oncology. **J. Vet. Intern. Med.**, v.22, p.826-831, 2008.

COCHI, I. C. **Relato de caso: utilização da eletroquimioterapia como tratamento do carcinoma de células escamosas em felinos**. 2016, 26 f. Monografia (Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica de Felinos) - Centro de Estudos Superiores de Maceió, da Fundação Educacional Jayme Altavila Cirillo. São Paulo/SP, 2016

DASARI, S.; BERNARD TCHOUN WOU, P. Cisplatin in cancertherapy: Molecular mechanisms of action. **European Journal of Pharmacology**, v. 740, p. 364— 378, 2014.

GUIDUCE, Marcos. **Eletroquimioterapia em cães e gatos**. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado - Medicina Veterinária) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, 2011.

HOFF, D. H.; BRITO, M. F; MULLER, R. **Utilização de eletroquimioterapia para carcinoma de células escamosas em um felino** – Relato de caso, Anais do 9º salão internacional de ensino, pesquisa e extensão – SIEPE, Universidade Federal do Pampa, 2017.

LARKIN, John; et al. Electrochemotherapy: aspects of preclinical development and early clinical experience. **Annals of Surgery**, v. 245, n. 3, p. 469-479, 2007.

LANORE, D.; DELPRAT, C. **Quimioterapia anticancerígena**. Rio de Janeiro: Editora Roca, 2004. 179 p.

MARTY M, SERŠA G, GARBAY JR, GEHL J, COLLINS CG, SNOJ M, BILLARD V, GEERTSEN PF, LARKIN JO, MIKLAVCIC D, et al. Electrochemotherapy - An easy, highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases: Results of ESOPE (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) study. **Eur J Cancer**, v. 4, n. 11, p. 3-13, 2006.

MIKLAVČIČ D, COROVIC S, PUCIHAR G, PAVSELJ N. 2006. Importance of tumour coverage by sufficiently high local electric field for effective electrochemotherapy. **Eur J Cancer**, v. 4, n. 11, p. 45-51, 2006.

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, 2013.

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

PINARD, C.L. MUTSAERS, A.J., MAYER, M.N., WOODS, J.P. Retrospective study and review of ocular radiation side effects following external-beam Cobalt-60 radiation therapy in 37 dogs and 12 cats. **Can Vet**; v, 53, p. 1301-1307, 2012.

SILVEIRA, Lucia; et al. **Utilização** de eletroquimioterapia em neoplasias de origem epitelial ou mesenquimal localizadas em pele ou mucosas de cães. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 47, n. 1, p. 55- 66, 2010.

SPUGNINI E.P., RENAUD, S.M., MURACE, R., CARDELLI, P. BUGLIONI, S., VINCENZI, B., CARCCO, F., BALDI, A., CITRO, G., GRAGONETTI, E.
Electrochemotherapy with cisplatin enhances local control after surgical ablation of fibrosarcoma in cats: an approach to improve the therapeutic index of highly toxic chemotherapy drugs. **Journal of Translational Medicine**, v. 14, n. 9, 1-5, 2011.

SPUGNINI EP, FANCIULLI M, CITRO G, BALDI A. Preclinical model sin electrochemotherapy: the role of veterinary patients. **Future Oncol.**, v. 8, n.7, p. 829-837, 2012.

SPUGNINI, E. P., CITRO, G.; BAIDI, A. Adjuvantelectrochemotherapy in veterinarypatients: A model for theplanningof future therapies in humans. **Journal of Experimental and Clinical Cancer Research**, v. 28, n. 1, p. 1- 5, 2009.

SPUGNINI, E. P., AZZARITO, T., FAIS, S., FANCIULLI, M., & BAIDI, A.
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., FANCIULLI, M., CITRO, G.; BAIDI, A. Preclinical models in electrochemotherapy: the role ofveterinarypatients. **Future Oncology**, v. 8, p. 829-837, 2012.

SPUGNINI, E.P, PORRELLO, A. Potentiation of chemotherapy in companion animals with spontaneous large neoplasms by application of biphasi celectric pulses. **J Exp Clin Cancer Res.**, v. 22, p. 571-580, 2003.

SPUGNINI EP, VINCENZI B, CITRO G. Electrochemotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma in cats: a preliminary report. **Veterinary Journal**, n.179, p.117- 120, 2009.

SALWA, S.P., BOURKE, M.G., FORDE, P.F., *et al* Electrochemotherapy for thetreatment of ocular basal cell carcinoma; a novel adjunct in the disease management. **J Plast Reconstr Aesthet Surg.**, v.67, p. 403-406, 2014.

SOUSA, L. P; **Eletroquimioterapia como tratamento de carcinoma de células escamosas em gatos: estudo retrospectivo**. 2021. Dissertação (mestrado integrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa, 2021.