

USO DO PLASMA ATMOSFÉRICO A FRIO NO TRATAMENTO DO CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS FELINO EM ESTÁGIO AVANÇADO

¹ Luiz Emanuel Campos Francelino; ¹ Rayara Silva de Freitas; ² André Gustavo Alves Holanda; ³ Clodomiro Alves Júnior; ⁴ Carlos Eduardo Bezerra de Moura; ⁵ Genilson Fernandes de Queiroz

¹ Graduando em Medicina Veterinária pela UFERSA; ² Mestrando em Ciência Animal pela UFERSA; ³ Pós-doutor na École des Mines, Nancy-França; ⁴ Doutor em Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres pela USP; ⁵ Doutor em Clínica Cirúrgica Veterinária pela USP

Área temática: Temas transversais

Modalidade: Comunicação Oral

E-mail do autor: luizemanuel.vet@gmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: O plasma atmosférico frio (CAP) vem emergindo como tratamento promissor para o tratamento de lesões cutâneas, possuindo capacidade antimicrobiana e antinflamatória. Recentemente vem sendo utilizado no tratamento de neoplasias, promovendo a morte seletiva de células cancerígenas por meio da produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERON). Dentro os cânceres de pele não melanoma, o carcinoma de células escamosas (CCE) é o segundo mais prevalente, especialmente no nordeste do Brasil, onde há alta incidência solar. Os gatos são excelentes modelos para estudos de CCE, pois também frequentemente desenvolvem esse tipo de neoplasia, que possui comportamento semelhante. **OBJETIVO:** Dessa forma, objetivou-se avaliar o efeito do CAP sobre lesões de CCE em gato atendido no Hospital Veterinário Jerônimo Dix-Huit Rosado Maia – HOVET/UFERSA. **MÉTODOS:** Um felino, macho, adulto, com quatro lesões faciais (plano nasal, ponta da orelha, lábio inferior e canto medial do olho) foi submetido a dois ciclos de tratamento com CAP. Cada ciclo consistiu na administração do plasma por três vezes dentro de uma semana, seguido por uma semana sem exposição. O paciente foi acompanhado para avaliação da resposta ao tratamento e efeitos adversos. **RESULTADOS:** Com dois ciclos de tratamento foi possível observar resposta completa para as formações menores (canto medial do olho e ponta da orelha). O tumor em plano nasal apresentou resposta parcial e o CCE labial permaneceu estável. Os efeitos adversos foram leves, autolimitantes e incluíram eritema e formação de crostas. **CONCLUSÃO:** O CAP demonstrou-se eficaz para o tratamento do CCE cutâneo felino, principalmente em lesões superficiais. Para formações mais proliferativas, como em lábio inferior, podem ser necessárias estratégias multimodais de tratamento, a fim de permitir uma maior penetrabilidade das ERON.

Palavras-chave: Gás de plasma; Oncologia; Carcinoma Epidermoide; Neoplasia cutânea

1 INTRODUÇÃO

O carcinoma de células escamosas (CCE) é um tumor maligno originado do epitélio escamoso, tecido componente de grande parte da pele, leito ungueal e coxins, além do revestimento da cavidade oral e o esôfago (MURPHY, 2013). O CCE representa um dos principais tumores cutâneos em humanos e felinos (TANDON et. al., 2017), cuja ocorrência está relacionada com a exposição solar crônica, mais precisamente a radiação ultravioleta B, possuindo alta incidência em climas tropicais (ROSOLEM et. al. 2012).

O exame histopatológico como diagnóstico diferencial da neoplasia direciona o médico ou médico veterinário a escolher o tratamento mais viável dentre as técnicas disponíveis, das quais se destacam-se a excisão cirúrgica, criocirurgia, eletroquimioterapia, radioterapia e terapia fotodinâmica (CORRÊA, et al., 2017). O crescimento do uso do plasma de pressão atmosférica frio (CAP) vem chamando muita atenção como alternativa terapêutica para afecções cutâneas, sobretudo neoplasias, surgindo como terapia eficiente por ser de fácil e rápida aplicação, além de possuir baixo custo e apresentar maior segurança (KEIDAR et al., 2017; DAI et. al., 2018; SEMMLER et. al., 2020). O CAP é produzido em temperaturas abaixo de 40 ° C sob pressão atmosférica, possibilitando aplicação terapêutica segura em animais e humanos (GAY-MIMBRERA et. al., 2016). Sua ação biológica ocorre por meio da ação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (RONS), promovendo um mecanismo de morte celular seletivo por meio de estresse oxidativo, de modo a preservar a viabilidade do tecido íntegro enquanto desencadeia um mecanismo de apoptose em células neoplásicas, promovendo melhor recuperação com efeitos colaterais mínimos quando comparada as modalidades terapêuticas convencionais (SAADATI et. al., 2018; DAI et. al., 2020).

Pesquisas clínicas com uso do plasma no tratamento do câncer são escassas, mas apontam resultados promissores. Pacientes humanos com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço avançado foram beneficiados pelo tratamento, apresentando redução de dor e carga microbiana em leito tumoral, bem como remissão parcial da neoplasia em alguns casos (METELMANN et. al., 2015; METELMANN et. al., 2018).

Ainda, como reportado por Lee et. al. (2020), os estudos clínicos da aplicação do CAP à medicina veterinária têm sido negligenciados. Dessa forma, e devido à similaridade entre gatos e humanos quanto ao comportamento biológico do CCE, o presente estudo investigou os efeitos anticancerígenos do CAP no CCE felino cutâneo.

2 MÉTODO

Um felino de pelagem branca, macho, seis anos, sem raça definida e pesando 3.8 kg foi atendido no Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Semiárido. O paciente foi submetido a exame clínico e foram identificadas três lesões faciais. Uma no canto medial do olho direito (0.6 x 0.6 cm), uma em plano nasal (1.5 x 1.6 cm), uma em lábio inferior (1.4 x 1.6 x 0.6 cm). Foram realizados hemograma, bioquímicas séricas, radiografia de tórax e crânio, bem como ultrassonografia abdominal. Não foram visualizados indícios de metástase ou invasão óssea. Os tumores foram submetidos à biópsia incisional e exame histopatológico, confirmando CCE cutâneo.

Os tumores foram tratados por dois ciclos de CAP. Cada ciclo foi composto de três aplicações semanais de plasma, seguido por uma semana sem exposição. A área do tumor e uma margem de 5 mm com tecido aparentemente saudável foram varridas em modo contínuo por 1 min/cm² a uma distância de aproximadamente 8 mm. O plasma foi gerado com gás hélio, a um fluxo de 2 L / min e potência de 2,4 W. O paciente foi sedado em todas as sessões de tratamento. A pré-medicação foi realizada com acepromazina (0.03 mg / kg IM) e butorfanol (0.03 mg / kg IM). Após 15 minutos, propofol (2 mg / kg IV) foi administrado em dose-efeito. O estudo clínico foi apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da UFERSA sob o parecer 13/2020. O paciente foi incluído no estudo após o tuto assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

A resposta à terapia (LeBLANC et. al., 2021) e os efeitos adversos (NGUYEN et. al., 2015) foram avaliados e registrados de acordo com os critérios estabelecidos pelo grupo de oncologia cooperativa veterinária.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O tratamento resultou em resposta completa para o CCE em canto medial do olho, resposta parcial para o tumor em plano nasal (0.7 x 0.7 cm) e estabilidade para o CCE labial (1.6 x 1.5 x 0.8 cm), como evidenciado na figura 1.

Os efeitos adversos foram locais e incluíram eritema e formação de crostas, como evidenciado na figura 1. As reações foram em grau I, autolimitantes e não exigiram intervenção médica.

Desse modo, observamos que, assim como apresentado na literatura (GUERRERO-PRESTON et al. 2014; GAY-MIMBRERA, et al., 2016; PASQUAL-MELO et al., 2020), o CAP

possuiu capacidade de combate ao CCE felino em estágio avançado, promovendo tanto remissão quanto estagnação das lesões.

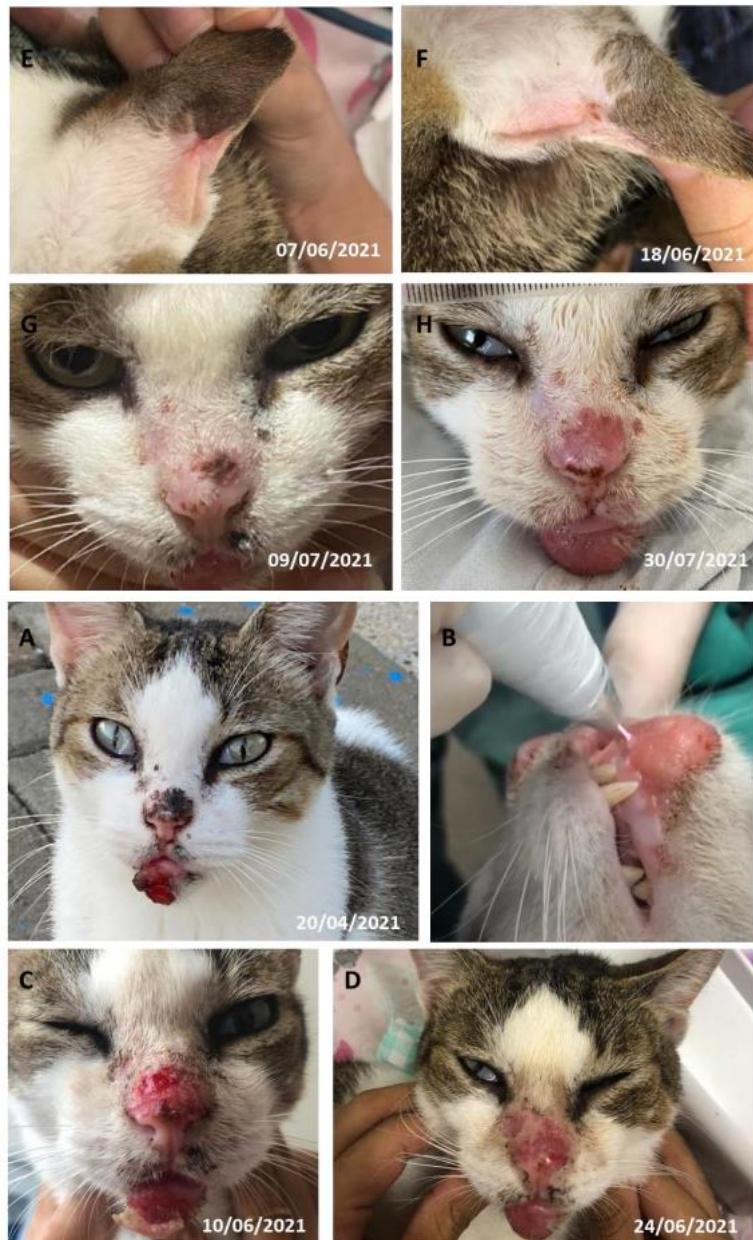


Figura 1 - Evolução macroscópica das lesões submetidas ao tratamento com CAP. Imagem A retrata o dia em que o animal foi levado ao HOVET/UFERSA. Imagens B - aplicação do jato de plasma sobre a lesão no lábio inferior. Imagens C e D - último dia do primeiro e segundo ciclos de aplicação, respectivamente. Imagens E e F - evolução da lesão em orelha após a aplicação do plasma. Imagens G e H - evolução final em plano nasal.

O tratamento se mostrou eficiente no combate ao CCE em felino doméstico, evidenciado pela resposta de lesões em menores dimensões e permanência de uma formação proliferativa em doença estável, bem como melhora no aspecto geral do animal. Os resultados apresentados podem servir de modelo para o tratamento humano.

Estudos adicionais com um maior número de pacientes, bem como avaliação de terapias multimodais são necessários para avaliação dos efeitos anticancerígenos do CAP contra CCE felino.

REFERÊNCIAS

CORRÊA, J. M. X. et al. O Diagnóstico preciso muda o prognóstico do paciente felino com carcinoma de células escamosas? *Medvep - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação*; v. 15, n. 46, p. 54-60, 2017.

DAI, X. et al. Cold Atmospheric Plasma: A Promising Controller of Cancer Cell States. *Cancers*. v. 12, n.11, p. 3360, 2020.

DAI, X. et al. The emerging role of gas plasma in oncotherapy. *Trends in biotechnology*, v. 36, n. 11, p. 1183-1198, 2018.

GAY-MIMBRERA, J. et al. Clinical and Biological Principles of Cold Atmospheric Plasma Application in Skin Cancer. *Adv Ther*, v. 33, n. 6, p. 894-909, 2016.

GUERRERO-PRESTON, R. et al. Cold atmospheric plasma treatment selectively targets head and neck squamous cell carcinoma cells. *International Journal Of Molecular Medicine*, v. 34, n. 4, p. 941-946, 2014.

KEIDAR, M. et. al. Cold plasma selectivity and the possibility of a paradigm shift in cancer therapy. *Br. J. Cancer*. v. 105, p. 1295– 1301, 2011.

LeBLANC, et al. Veterinary Cooperative Oncology Group—Common Terminology Criteria for Adverse Events (VCOG-CTCAE v2) Following Investigational Therapy in Dogs and Cats. *Vet Comp Oncol*. v. 19, n. 2, p. 311–352, 2021.

LEE, J. et al. J. Anticancer Effects of Cold Atmospheric Plasma in Canine Osteosarcoma Cells. International Journal of Molecular Sciences. v. 21, p. 4556, 2020.

METELMANN, HR. et al. Clinical Experience with Cold Plasma in the Treatment of Locally Advanced Head and Neck Cancer. Clinical Plasma Medicine. v. 9, p. 6–13, 2018.

METELMANN, HR. et al. Head and Neck Cancer Treatment and Physical Plasma. Clinical Plasma Medicine. v. 3, n. 1, p. 17–23, 2015.

MURPHY, S. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in the Cat: Current understanding and treatment approaches. Journal of Feline Medicine and Surgery, v. 15, n. 5, p. 401-407, 2013.

NGUYEM, et al. Response Evaluation Criteria for Solid Tumours in Dogs (v1.0): A Veterinary Co-operative Oncology Group (VCOG) Consensus Document: RECIST (v1.0): A VCOG Consensus Document. Vet Comp Oncol. v. 13, p. 176–183, 2015.

PASQUAL-MELO, G. et al. Plasma treatment limits cutaneous squamous cell carcinoma development in vitro and in vivo. Cancers, v. 12, n. 7, 2020.

ROSOLEM, M. C. et. al. Carcinoma de células escamosas em cães e gatos - Revisão de literatura. PUBVET, v. 6, n. 6, ed. 193, Art. 1299, 2012.

SAADATI, F. et al. Comparison of Direct and Indirect cold atmospheric-pressure plasma methods in the B16F10 melanoma cancer cells treatment. Sci Rep, v. 8, n. 1, p. 7689, 2018.

SEMMLER, M. L. et al. Molecular Mechanisms of the Efficacy of Cold Atmospheric Pressure Plasma (CAP) in Cancer Treatment. Cancers, v. 12, n. 2, p. 269-287, 2020.

TANDON, P. et al. The prevalence of squamous cell carcinoma in different sites of oral cavity at our Rural Health Care Centre in Loni, Maharashtra – a retrospective 10-year study. Contemp Oncol (Pozn) v. 21, n. 2, p. 178-183, 2017.