

ELETROQUIMIOTERAPIA COMO ALTERNATIVA PARA TRATAMENTO DE CARCINOMA FELINO – RELATO DE CASO

Larissa Cristina Vargas Dos Santos Reis¹, Gustavo Fernandes Grillo¹,
Patrícia Ochi².

¹ Universidade do Vale do Paraíba, Faculdade de Ciências da Saúde, Av. Shishima Hifumi, 2911. Campus Urbanova. São José dos Campos, SP. CEP 12244-000, petclorena@hotmail.com, gustavo.grillo@univap.br

² Intense Care, Rua Major Vaz, 124. Vila Adyanna. São José dos Campos, SP. CEP 12243-670, paty_ochi@hotmail.com

Resumo

Um animal da espécie felina, fêmea, sem raça definida, de cinco anos de idade, foi encaminhado ao setor de Medicina Felina da Clínica Intense Care para avaliação, onde foi indicado tratamento com eletroquimioterapia para lesões carcinomatosas em região de palpebra esquerda e pavilhão auricular. O presente trabalho tem como objetivo relatar o caso em questão, com ênfase na abordagem escolhida para tratamento, considerada relativamente nova dentro da Medicina Veterinária. A técnica de eletroquimioterapia foi a mais indicada devido a localidade das lesões, que inviabilizava sua excisão cirúrgica. O paciente foi submetido há duas sessões com o uso do eletroporador, seguido de acompanhamento ambulatorial a cada seis meses, onde constatou-se remissão completa do carcinoma. Concluindo que a abordagem de tratamento foi a de melhor escolha, confirmando o sucesso da técnica na remissão de tumores de origem em camadas de derme e epiderme.

Palavras-chave: Carcinoma. Eletroquimioterapia. Felinos.

Área do Conhecimento: Ciências da Saúde – Medicina Veterinária.

Introdução

Neoplasias cutâneas constituem aproximadamente 30% dos casos de câncer em felinos, sendo as segundas mais frequentemente diagnosticadas, perdendo apenas para as neoplasias linfomatópicas (Silveira *et al.*, 2016). Os quatro principais tipos neoplásicos diagnosticados são: carcinomas basocelulares, carcinoma de células escamosas, mastocitoma e fibrossarcoma (Souza, 2023). O Carcinoma destaca-se pela infiltração dérmica massiva, frequentemente estendendo-se ao pânículo adiposo (Silveira *et al.*, 2016). Fatores como exposição à radiação solar, pelagem curta, baixa pigmentação de melanina e propriedades mutagênicas são associados ao desenvolvimento desses tumores, sendo mais comuns em áreas como plano nasal, pavilhão auricular, plano labial e palpebral (Cochi, 2016).

A eletroquimioterapia, como abordagem terapêutica inovadora no tratamento de neoplasias, emerge como um protocolo relativamente recente no campo da Medicina Veterinária (Lilian, 2022). Estudos contemporâneos a consideram como uma modalidade terapêutica com baixa incidência de efeitos colaterais, embora seu emprego demande anestesia e a realização em ambiente cirúrgico (Paula, 2021). Essa abordagem visa minimizar os estímulos dolorosos associados aos impulsos elétricos, constituindo um diferencial em relação à quimioterapia isolada por via intravenosa, a qual frequentemente é realizada em regime ambulatorial com o paciente em estado de alerta.

Segundo Daleck e De Nardi (2009) a eletroporação, componente essencial da eletroquimioterapia, consiste na aplicação direta de impulsos elétricos de 1000 a 1300 volts, com duração de 100 microssegundos e corrente máxima de 16 amperes, utilizando um aparelho chamado de eletroporador (Figura 1), seu propósito é alterar a permeabilidade da membrana celular na região afetada, facilitando

a entrada de substâncias intracelulares (Lilian, 2022). Essa mudança promove uma maior absorção do agente quimioterápico no sítio tumoral (Cochi, 2016).

O presente estudo busca relatar a aplicação da eletroquimioterapia no tratamento de um felino diagnosticado com carcinoma, destacando a associação da eletroporação com a administração local de fármacos antineoplásicos. Esta combinação aumenta a porosidade celular, facilitando a difusão do quimioterápico no tecido afetado, resultando em uma elevada concentração intracelular do fármaco e uma redução significativa da absorção sistêmica em comparação à aplicação intravenosa sem o uso da EQT (Silveira *et al.*, 2016). Isso, por sua vez, minimiza a toxicidade e reduz o fluxo sanguíneo, favorecendo a necrose do tecido neoplásico. Vale ressaltar que a técnica só age no tecido afetado, pois consegue-se direcionar os eletrodos para as margens tumorais (Lilian, 2022).

Figura 1- Eletroporador Akko Pores Vet.



Fonte: Prof. Carlos Brunner, 2021.

Metodologia

O presente trabalho consiste em um relato de caso, tendo sido utilizado os descritores “Carcinoma”, “Eletroquimioterapia”, “felino” para busca de artigos nas bases Pubvet, Pubmed, Scielo e Google Scholar visando o embasamento bibliográfico científico. Este relato de caso foi cedido pela Clínica Veterinária Intense Care e selecionado pela aluna autora e sua coorientadora Patrícia Ochi. Mediante consentimento da responsável pelo animal e assinatura do TCLE, o presente trabalho torna-se isento da necessidade de aprovação pelo Comitê de Ética, conforme a resolução nº 22, de 25 de junho de 2015, do CONCEA por tratar-se de um relato de caso.

Resultados

No dia 06 de abril de 2022, foi atendida na Clínica Intense Care uma felina castrada, sem raça definida, de 7 anos e 3,465 kg, encaminhada por colega. A tutora relatou feridas na cabeça (Figura 2) perda de pelos e tremores, com lesões principalmente na região periorcular e pavilhão auricular esquerdo, apresentando crostas secas e áreas hiperêmicas. O teste para FIV e FELV foi negativo, e a paciente estava vacinada e vermifugada. Em 28 de abril de 2022, o laudo citológico indicou carcinoma (Figura 3), levando ao encaminhamento a um especialista em Oncologia.

Em 02 de maio de 2022, após consulta oncológica a eletroquimioterapia foi proposta como tratamento, dado que não havia margens para exérese cirúrgica. O protocolo incluía duas sessões de eletroquimioterapia, com acompanhamento semanal via fotos e o tratamento domiciliar continha: Prelone 3mg/ml na dose de 1 ml ao dia até novas recomendações, para uso tópico fotoprotetor FPS 45 com antioxidante + melatonina 0,5% diretamente na lesão 2x/dia, pomada Clob X na lesão 1x/dia até a data do procedimento.

Foram realizados exames pré-operatórios sem nenhuma alteração, sendo eles: hemograma, função renal, função hepática, tempos de coagulação, ecocardiograma, eletrocardiograma e pressão arterial, além de radiografia de tórax e crânio e ultrassonografia. Em 12 de abril de 2022 foi realizada a primeira sessão de EQT, cujo protocolo de escolha foi: Bleomicina diluída em solução salina fisiológica a uma concentração de 3 mg/ml por via Intratumoral, aplicado lentamente aguardando 5 minutos para o início

do procedimento de eletroporação que foi feito por aparelho eletroporador BK 100. Foram utilizadas várias séries de oito pulsos elétricos de 1000 volts cada, com duração de 100 microssegundos em uma corrente de 5 amperes. As series foram aplicadas por meio de um eletrodo dotado de duas séries de três agulhas posicionadas paralelamente entre si sobre a área em que o tumor se encontrava, sem a possibilidade de estender para margens de segurança. Vale ressaltar que o procedimento foi realizado em ambiente cirurgico, com necessidade de sedacao, sendo o protocolo de escolha: 6mg/kg de Propofol associado à 1mg/kg de Cetamina como indução, e a manutenção do trans operatório foi feita com Isoflurano em 1,7%.

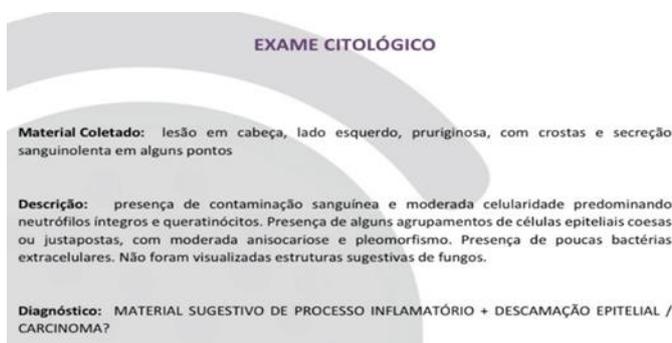
Não houveram intercorrências durante o procedimento, a paciente apresentou boa recuperação anestésica, recobrando a consciência e mantendo parâmetros logo após o procedimento. No pós-operatório foi aplicado Convenia, Dexametasona 0,2 mg/kg, Dipirona 25 mg/kg e Metadona 0,2 mg/kg. Solicitado retorno semanal para acompanhamento, tutora orientada a não proceder limpeza nem remoção de crostas da ferida. Uso de colar elisabetano e Prednisolona 1 mg/kg, SID por 5 dias e Tramadol 1,5 mg/kg BID por 5 dias.

Figura 2- Comparação entre o primeiro atendimento (à esquerda) e o pós-operatório imediato (à direita)



Fonte: Dra. Patrícia Ochi, 2022.

Figura 3 – Exame Citológico



Fonte: Laboratório Biopet, 2022.

No primeiro retorno em 20 de maio de 2022 a ferida apresentava aspecto bom, seco, e a paciente estava ativa, apresentando normoúria, normodipsia e normoquesia. Os próximos retornos foram em 26 de maio de 2022, 7 de junho de 2022, 23 de junho de 2022, e 01 de julho de 2022, onde a paciente seguiu evoluindo bem, no ultimo retorno foi constatado que ainda haviam indícios de crostas e foi recomendado a segunda sessão de eletroquimioterapia. Novamente foram coletados hemograma, função renal e função hepática para a segunda sessão, sem nenhuma alteração. Em 07 de julho de 2022 seguindo o mesmo protocolo da primeira sessão foi realizado novo procedimento de Eletroquimioterapia, novamente sem intercorrências durante todo o procedimento, porém foram

realizados estímulos associados ao quimioterápico também em pálpebra esquerda. Para casa manteve-se o mesmo protocolo medicamentoso da primeira sessão.

O acompanhamento continuou até 18 de novembro, quando novos exames confirmaram a remissão total das lesões (Figura 4).

Figura 4 – Remissão total e cicatrização completa na alta da paciente



Fonte: Dra. Patricia Ochi, 2022

Discussão

A EQT como técnica inovadora no tratamento de neoplasias vem ganhando força na Medicina Veterinária, o objetivo é aumentar a permeabilidade da membrana das células, potencializando a ação do quimioterápico no sítio alvo (Silveira *et al*, 2016). Esta pode ser empregada como tratamento único ou combinado a outras modalidades como a exérese tumoral cirúrgica (Souza *et al* 2023). No caso da paciente em questão, a localidade das lesões inviabilizada a retirada cirúrgica das mesmas, sendo a eletroquimioterapia adotada como tratamento curativo. A aplicação dos impulsos elétricos sem a combinação dos quimioterápicos, não gera resposta suficiente para exercer regressão nas neoplasias, como dizem os estudos de Luciano *et al*, 2023. Os impulsos tem a capacidade de desestabilizar a membrana celular, fazendo com que poros se abram para que ocorra a difusão facilitada dos fármacos no interior da célula neoplásica (Silveira *et al*, 2016), o fármaco de escolha para a paciente foi a Bleomicina, aplicada por via intratumoral, que associada ao emprego da eletroquimioterapia propicia um aumento considerável do potencial de ação do medicamento e também reduz o fluxo sanguíneo na célula alvo, levando a morte por apoptose. Um estudo de Mir *et al* em 1991 apontou que o uso da Bleomicina combinado a eletroporação, aumenta o potencial de ação da droga em até 700x no sítio de ação. Tornando hoje a Bleomicina o fármaco de escolha para a prática da Eletroquimioterapia (MIKLAVČIČ *et al*, 2014). cuja aplicação por via intratumoral é indicada para tumores de até 3cm³ (Daleck e De Nardi, 2009). Para que essa ação seja efetiva é necessário que os pulsos sejam ajustados há uma frequência capaz de gerar eletroporação reversível na membrana celular neoplásica (Luciano *et al*, 2023). Sendo a de escolha para a paciente várias séries de oito pulsos elétricos de 1000 volts cada, com duração de 100 microssegundos em uma corrente de 5 amperes.

É importante atentar-se ao tempo de aplicação do quimioterápico antes do início da eletroporação, pois no momento em que os pulsos elétricos agirem, deve-se ter a maior concentração dos fármacos no sítio de ação (Luciano *et al*, 2023), firmando a técnica de escolha desse relato onde iniciou-se a EQT em torno de 5 minutos após a aplicação do fármaco, visando a maior concentração deste no sítio tumoral.

Existem diversas possibilidades de eletrodos e configurações dos aparelhos disponíveis em mercado, no entanto os mais utilizados hoje na Medicina Veterinária são os eletrodos em agulhas, que podem ser empregados aos mais diversos tipos e tamanhos de tumores, e os eletrodos em placa, recomendados a tumores superficiais e bem delimitados de tamanho reduzido (Silveira *et al*, 2016), como era o caso do tumor em questão, cujos eletrodos em placa propiciavam uma cobertura completa do sítio alvo, sem uma intervenção demasiadamente grosseira. Efeitos colaterais relacionados a técnica em sua maioria são descritos a nível local, como eritema, descamação, necrose, dor, alopecia, edema e até hipopigmentação da área acometida (MIKLAVČIČ, 2012). A paciente deste estudo não apresentou efeitos colaterais significativos, exceto por alopecia e hipopigmentação da área acometida

após segunda sessão e cicatrização completa. Sendo efeitos bem tolerados e que não influenciam diretamente na qualidade de vida do paciente. Estudos em Medicina Humana contraindicam a prática

Conclusão

Este relato de caso demonstra a eficácia da eletroquimioterapia como uma abordagem terapêutica inovadora e viável no tratamento de carcinoma em felinos, especialmente em situações onde a excisão cirúrgica não é possível. A remissão completa das lesões na paciente, após a aplicação da técnica, sublinha o potencial da eletroquimioterapia para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes oncológicos. O trabalho visa contribuir para o crescente corpo de evidências que sustentam o uso da eletroquimioterapia na Medicina Veterinária, reforçando a necessidade de sua consideração em protocolos de tratamento para neoplasias cutâneas em felinos.

Referências

- COCHI, I. C. R. Utilização da eletroquimioterapia como tratamento do carcinoma de células escamosas em felinos – Relato de caso. Curso de Medicina Veterinária, Fundação Educacional Jayme de Altavila, São Paulo, 2016.
- DALECK, C. R.; BARBOZA DE NARDI, A. **Oncologia em cães e gatos (2a. ed.)**. São Paulo: Grupo Gen - Editora Roca Ltda., 2016.
- DALECK, Carlos DE NARDI, Andriago. **Oncologia em cães e gatos. 2.ed.** São Paulo: Ed. Roca, 2009. p. 472-479.
- GEBOERS, B. et al. High-Voltage Electrical Pulses in Oncology: Irreversible Electroporation, Electrochemotherapy, Gene Electrotransfer, Electrofusion, and Electroimmunotherapy. **Radiology**, v. 295, n. 2, p. 254–272, maio 2020.
- LILIAN, C. Uso da eletroquimioterapia no tratamento da pododermatite plasmocítica felina- Relato de caso. **Ufrpe.br**, 2022.
- LUCIANO et al. Aspectos do emprego da eletroquimioterapia em cães e gatos: Revisão. **Pubvet**, v. 17, n. 06, p. e1398–e1398, 3 jun. 2023.
- MARCOS VINICIUS SOUZA et al. Aplicabilidade da eletroquimioterapia na Medicina Veterinária: revisão de literatura. **Revista Terra & Cultura: Cadernos de Ensino e Pesquisa**, v. 39, n. 76, p. e2901–e2901, 2023.
- MIR, L. M. Bases and rationale of the electrochemotherapy. **European Journal of Cancer Supplements**, v. 4, n. 11, p. 38–44, nov. 2006.
- MIR, L. M. et al. Electrochemotherapy potentiation of antitumour effect of bleomycin by local electric pulses. **European Journal of Cancer and Clinical Oncology**, v. 27, n. 1, p. 68–72, 1 jan. 1991.
- MIKLAVČIČ, D. et al. Electrochemotherapy: from the drawing board into medical practice. **BioMedical Engineering OnLine**, v. 13, n. 1, p. 29, 2014.
- MIKLAVČIČ, D. et al. Electrochemotherapy: technological advancements for efficient electroporation-based treatment of internal tumors. **Medical & Biological Engineering & Computing**, v. 50, n. 12, p. 1213–1225, 1 dez. 2012.

PAULA, L. Eletroquimioterapia como tratamento de carcinoma de células escamosas em gatos: estudo retrospectivo. **Handle.net**, 2021.

PAULA, R. C. L. DE. Eletroquimioterapia em cães: revisão bibliográfica. **dspace.uniceplac.edu.br**, 11 set. 2019.

SILVEIRA, L. M. G. et al. Utilização de eletroquimioterapia para carcinoma de células escamosas tegumentar em felino. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 36, n. 4, p. 297–302, abr. 2016