

## UTILIZAÇÃO DA ELETROQUIMIOTERAPIA EM UM FELINO COM CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS EM PLANO NASAL

LUÍSA SANT ANNA BLASKOSKI CARDOSO; DANIELA LEHMEN<sup>2</sup>; BRUNA PORTO LARA<sup>3</sup>; MARIA LAURA DA ROSA DAL ROSS<sup>4</sup>; GABRIELA DE CARVALHO JARDIM<sup>5</sup>; MARLETE BRUM CLEFF<sup>6</sup>.

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – [luisacardoso25@gmail.com](mailto:luisacardoso25@gmail.com)

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – [danielalehmen@hotmail.com](mailto:danielalehmen@hotmail.com)

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas – [brunaportolara@gmail.com](mailto:brunaportolara@gmail.com)

<sup>4</sup>Universidade Federal de Pelotas – [maria.laura.ross@gmail.com](mailto:maria.laura.ross@gmail.com)

<sup>5</sup>Universidade Federal de Pelotas – [gabrieladecarvalhojardim@gmail.com](mailto:gabrieladecarvalhojardim@gmail.com)

<sup>6</sup>Universidade Federal de Pelotas – [marletecleff@gmail.com](mailto:marletecleff@gmail.com)

### 1. INTRODUÇÃO

As neoplasias em cães e gatos são cada vez mais comuns na clínica médica de animais de companhia. Dentre vários fatores destacam-se a longevidade dos animais em decorrência de melhorias na nutrição, medidas de prevenção, evolução dos estudos acerca de terapêutica e diagnóstico prévio das enfermidades (ROSOLEM et al., 2012).

Os tumores em plano nasal, são considerados frequentes em felinos e relativamente incomuns em cães. Um tipo histológico comum nesta região anatômica de felinos é o carcinoma de células escamosas (CCE), também chamado de carcinoma espinocelular ou epidermoide (NARDI E NISHIYA, 2017).

Os CCE's representam aproximadamente 15% das neoplasias cutâneas em felinos e seu desenvolvimento está diretamente relacionado a exposição solar, com destaque para radiação UVB. As regiões mais afetadas são as áreas de despigmentação, rarefação pilosa ou sem pelame, junções mucocutâneas como plano nasal, lábio, orelhas, têmporas e pálpebras. Os gatos mais acometidos são os de pelagem branca e com idade média de 12 anos (NARDI E NISHIYA, 2017).

Dentre os principais protocolos para o tratamento desta enfermidade, estão a excisão cirúrgica, criocirurgia, eletroquimioterapia (ECT), quimioterapia e radioterapia (CUNHA et al., 2010). A eletroquimioterapia ou eletroporação, consiste na aplicação regional de pulsos elétricos, curtos e de alta voltagem, os quais maximizam o potencial de transporte através da membrana celular, pela formação transitória de poros aquosos na bicamada lipídica, assim permitindo que macromoléculas sejam efetivamente conduzidas ao meio intracelular (GIBOT et al., 2013).

Desta forma, o objetivo deste trabalho foi relatar o caso de um paciente felino que apresentou carcinoma de células escamosas em plano nasal, que após aplicação terapêutica respondeu pobremente à criocirurgia e foi tratado com eletroquimioterapia.

### 2. METODOLOGIA

Foi atendido no Hospital Veterinário da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA-Canoas) um felino, fêmea, SRD, castrada, com aproximadamente 10 anos de idade, pesando 2,8 kg. A paciente havia apresentado carcinoma de células escamosas em pina auricular, em que foi realizada conchectomia há 2 anos atrás e no momento da consulta, estava apresentado lesão nasal ulcerativa

há 4 meses e, ainda segundo a tutora, a paciente apresentava normofagia e normodipsia.

Ao exame clínico, a paciente apresentava parâmetros vitais dentro da normalidade para a espécie. Foi indicado exame radiográfico de tórax e ultrassonografia abdominal, os quais não evidenciaram presença de metástases. Na análise hematológica, a paciente apresentava anemia normocítica e normocrômica. O perfil bioquímico (Alanina Aminotransferase – ALT; fosfatase alcalina, creatinina e ureia) estava dentro dos valores de referência para a espécie. Foi realizado ainda, teste rápido para o Vírus da Imunodeficiência Felina (FIV) e Vírus da Leucemia Felina (FeLV), para os quais a paciente teve resultado negativo.

Foi realizada citologia da lesão nasal pelo método de *imprint*, o qual indicou presença de células compatíveis com carcinoma de células escamosas. O diagnóstico, foi confirmado através de biópsia cutânea do local acometido e análise histopatológica. Foi indicado tratamento com criocirurgia, o qual demonstrou eficácia inicial, mas o tumor voltou a crescer em torno de um mês após o início da terapêutica. Desta forma, foi indicada a eletroquimioterapia.

O procedimento foi realizado com a paciente anestesiada, sendo aplicada como medicação pré-anestésica 4mg/kg de Zoletil® (tiletamina e zolazepam), via intramuscular. Para indução, recebeu 2 mg/kg de propofol, intravenoso e a manutenção anestésica foi realizada com isoflurano diluído em oxigênio a 100%, em sistema Baraka. A analgesia foi realizada com bolus de fentanil 2,5mcg/kg intravenoso. No dia do procedimento, a paciente foi sondada através de esofagostomia para alimentação, tendo em vista que a obstrução nasal induzida pela reação inflamatória gerada pela eletroquimioterapia, poderia dificultar a alimentação após o procedimento.

Para a realização da eletroquimioterapia, a dosagem de bleomicina foi determinada de acordo com a área de superfície corporal, calculada a partir do peso corporal em m<sup>2</sup>. A quimioterapia consistiu em injeção intravenosa de bleomicina em uma dosagem de 15.000 UI/m<sup>2</sup>. Dez minutos após a aplicação de bleomicina 3.000 UI/ml, a eletroporação do tumor foi realizada com o pulso elétrico gerador usando eletrodos de 6 agulhas de aço inoxidável paralelos. Foram entregues oito pulsos elétricos com amplitude de 800 V/cm, duração de 100 µs e uma frequência de 5 KHz, onde realizou-se varredura em toda a extensão tumoral e margens. Após a eletroquimioterapia foi prescrita analgesia com anti-inflamatório esteróide (prednisolona 1mg/kg a cada 24h por 3 dias) e opioide (tramadol 2mg/kg a cada 12h por 2 dias).

Após 15 dias, foi observada a remissão incompleta da lesão tumoral e indicada nova sessão da eletroquimioterapia. Foi realizado novo exame hematológico, e ao verificar que não houve alteração neste exame, foi realizada a nova sessão. O procedimento foi realizado com a paciente anestesiada novamente e com o mesmo protocolo de eletroquimioterapia utilizado na primeira sessão. Após 25 dias da segunda sessão, pôde ser observada melhora da lesão e presença de tecido de granulação.

## 2. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A eletroquimioterapia tem sido estudada amplamente como uma modalidade de tratamento para controle local de neoplasias, evidenciando altas taxas de resposta com poucos efeitos colaterais (SPUGNINI, 2014). A associação de agentes quimioterápicos, e a aplicação de pulsos elétricos permeabilizantes que promovem a absorção destas drogas pelas células tumorais, está se tornando uma terapia popular na medicina veterinária, tendo em vista a facilidade da aplicação da técnica, eficácia e custo relativamente baixo (SPUGNINI, 2016).

A eletropermeabilização, é a formação de vias aquosas na membrana celular após a exposição a campos elétricos em formato de onda. Esta permeabilização possibilita o trânsito livre de moléculas entre os dois lados da membrana celular (DOTSINKY E MUDROV, 2012). O mecanismo de ação da bleomicina é a fragmentação do DNA, sob condições normais, que resulta na interrupção de fase do ciclo celular neoplásico. Quando usado em combinação com a ECT, o número de danos no DNA aumenta drasticamente, levando à apoptose (SPUGNINI, 2016).

Os felinos afetados pelo carcinoma de células escamosas, geralmente são diagnosticados em uma condição avançada da doença, o que dificulta a excisão cirúrgica radical. Desta forma, a eletroquimioterapia é proposta como terapia alternativa a estas neoplasias e demonstra importante taxa de controle e preservação de estruturas anatômicas dos pacientes (SPUGNINI, 2015).

Assim, após a falha terapêutica inicial com a utilização de criocirurgia, no presente trabalho, observamos evolução favorável no tratamento de CCE em felinos, utilizando a eletroquimioterapia e a bleomicina, sendo que o paciente apresentou melhora importante das lesões em menos de 60 dias.

Após analisar as possibilidades de tratamento para o CCE e avaliar os relatos encontrados em literatura, observa-se que a eletroquimioterapia é considerada uma opção não invasiva e que demonstra significativa taxa de cura para a doença nos felinos, fato que foi observado no paciente deste relato.



#### 4. CONCLUSÕES

Desta forma, pode-se concluir que a ECT é uma nova opção para o tratamento do carcinoma de células escamosas especialmente na forma cutânea da doença em felinos. É importante ressaltar que o diagnóstico através de exame citológico e histopatológico o mais breve possível é importante, por se tratar de uma neoplasia bastante infiltrativa, a fim de realização do tratamento adequado de forma a evitar metástases e reduzir a invasão local.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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.

DOTSINKY I, MUDROV N, MUDROV T. Technical aspects of electrochemotherapy. In: **SPUGNINI EP, Baldi A, editors: Electroporation in laboratory and clinical investigations.** New York: Nova Science, p. 45–61, 2012.

GIBOT L., WASUNGU L., TEISSIÉ J. & ROLS M.P., Antitumor drug delivery in multicellular spheroids by electropermeabilization, **J. Controlled Release**, v.2, p.138-147, 2013.

NISHYA, A. T., NARDI, A. B. Neoplasias do Sistema Respiratório. In: DALEK, C.R.; NARDI, A.B e RODASKI, S. (Ed). **Oncologia em Cães e Gatos.** São Paulo: Roca 2ed, 2016. 38, p. 479-481.

OWEN LN. TMN Classification of Tumours in Domestic Animals. World Health Organization. **Veterinary Public Health Unit & WHO Collaborating Center for Comparative Oncology**, Geneva, v.1, p. 46–47, 1980.

SPUGNINI EP, AZZARITO T, FAIS S, et al. Electrochemotherapy as first line cancer treatment: experiences from veterinary medicine in developing novel protocols. **Curr Cancer Drug Targets**, v.16, p. 43–52, 2016.

SPUGNINI EP, MELILLO A, QUAGLIUOLO L, et al. Definition of novel electrochemotherapy parameters and validation of their in vitro and in vivo effectiveness. **J Cell Physiol**, v.229, p.1177–81, 2014.

SPUGNINI EP, PIZZUTO M, FILIPPONI M, et al. Electroporation Enhances Bleomycin Efficacy in Cats with Periocular Carcinoma and Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head.. **J Vet Intern Med**, v.29, p.1368–75, 2015.

THOMSON M., Squamous Cell Carcinoma of the Nasal Planum in Cats and Dogs. **Clinical Techniques Small Animal Practice - Elsevier** v. 22, p.42-45, 2007.