



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO SEMI-ÁRIDO
PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS ANIMAIS
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

Luiz Emanuel Campos Francelino

Plasma Atmosférico Frio na Oncologia: potencial terapêutico, limitações e novas
perspectivas com ênfase na oncologia veterinária

MOSSORÓ

2025

Luiz Emanuel Campos Francelino

Plasma Atmosférico Frio na Oncologia: potencial terapêutico, limitações e novas perspectivas com ênfase na oncologia veterinária

Monografia apresentada a Universidade Federal Rural do Semi-Árido como requisito para obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária.

Orientador: Carlos Eduardo Bezerra de Moura,
Prof. Dr.

Coorientador: Genilson Fernandes de Queiroz,
Prof. Dr.

MOSSORÓ

2025

© Todos os direitos estão reservados a Universidade Federal Rural do Semi-Árido. O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade do (a) autor (a), sendo o mesmo, passível de sanções administrativas ou penais, caso sejam infringidas as leis que regulamentam a Propriedade Intelectual, respectivamente, Patentes: Lei nº 9.279/1996 e Direitos Autorais: Lei nº 9.610/1998. O conteúdo desta obra tomar-se-á de domínio público após a data de defesa e homologação da sua respectiva ata. A mesma poderá servir de base literária para novas pesquisas, desde que a obra e seu (a) respectivo (a) autor (a) sejam devidamente citados e mencionados os seus créditos bibliográficos.

F815p Francelino, Luiz Emanuel Campos.
Plasma Atmosférico Frio na Oncologia:
potencial terapêutico, limitações e novas
perspectivas com ênfase na oncologia veterinária
/ Luiz Emanuel Campos Francelino. - 2025.
51 f. : il.

Orientador: Carlos Eduardo Bezerra de Moura.
Coorientador: Genilson Fernandes de Queiroz.
Monografia (graduação) - Universidade Federal
Rural do Semi-árido, Curso de Medicina
Veterinária, 2025.

1. Oncologia comparativa. 2. Medicina do
plasma. 3. Medicina veterinária. 4. Tumores. 5.
Terapias alternativas. I. Moura, Carlos Eduardo
Bezerra de, orient. II. Queiroz, Genilson
Fernandes de, co-orient. III. Título.

Ficha catalográfica elaborada por sistema gerador automático em conformidade
com AACR2 e os dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Biblioteca Campus Mossoró / Setor de Informação e Referência
Bibliotecária: Keina Cristina Santos Sousa e Silva
CRB: 15/120

O serviço de Geração Automática de Ficha Catalográfica para Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC's) foi desenvolvido pelo Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação da Universidade de São Paulo (USP) e gentilmente cedido para o Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (SISBI-UFERSA), sendo customizado pela Superintendência de Tecnologia da Informação e Comunicação (SUTIC) sob orientação dos bibliotecários da instituição para ser adaptado às necessidades dos alunos dos Cursos de Graduação e Programas de Pós-Graduação da Universidade.

Luiz Emanuel Campos Francelino

Plasma Atmosférico Frio na Oncologia: potencial terapêutico, limitações e novas perspectivas com ênfase na oncologia veterinária

Monografia apresentada a Universidade Federal Rural do Semi-Árido como requisito para obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária.

Defendida em: 26/02/2025

BANCA EXAMINADORA

Carlos Eduardo Bezerra de Moura, Prof. Dr. (UFERSA)
Presidente

Genilson Fernandes de Queiroz, Prof. Dr. (UFERSA)
Membro Examinador

André Gustavo Alves Holanda, Msc. (USP)
Membro Examinador

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho aquele garoto cheio de sonhos que não sobreviveu a minha jornada até aqui. Sua ingenuidade e inocência inebriantes me permitiram aproveitar boa parte dessa caminhada. A partida foi dolorosa, mas essencial para que eu chegasse até aqui.

(In Memoriam)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Vida por ainda não haver me deixado.

Agradeço a Morte por ter ficado apenas à minha porta.

Agradeço ao Rap por ter me salvado.

Agradeço aos meus anjos por me protegerem nessa caminhada.

Agradeço aos meus demônios por nunca me deixarem esquecer.

Agradeço ao Dr. Jordan B. Peterson por seu trabalho incansável. Suas palavras moldaram o homem que eu sou.

Agradeço a minha família de sangue que sempre me acolheu. Os exemplos me ensinaram o que eu poderia e, especialmente, o que eu não queria me tornar.

Agradeço a minha família da rua por abrir meus olhos para quando estava sendo feito de otário e, particularmente, quando eu estava agindo como otário.

Agradeço ao meu orientador por toda a confiança e dedicação investidos na minha formação pessoal e profissional. Tem sido uma grande honra dividir minha jornada com o senhor.

Agradeço a Banca Examinadora por se fazer presente nesse momento tão esperado por mim. Suas contribuições são essenciais para meu crescimento.

ÉPIGRAFE

“Oh! Você vê os mais solitários, amigo, eles
são os mais gentis. Não porque o mundo foi
gentil com eles; pela ausência de violência.

Mas apesar de sua abundância.

As pessoas mais tristes? Têm os sorrisos mais
encantadores. É um maldito disfarce. Uma
forma de garantir que ninguém veja que estão
quebradas.

Os mais machucados... ah eles são os mais
inteligentes na sala. Sim... A sabedoria nascida
de cada cinza de cada incêndio que eles
tiveram que atravessar. Eles sofreram o
suficiente para saber que ninguém deveria
sentir essa dor. Por isso eles a carregam por
completo sem dizer uma palavra.

A vida não ensina nada de graça para
ninguém. Então quando eu digo que ‘aprendi
com a vida’, tenha certeza de que paguei seu
preço.”

- autor desconhecido

*“Someone I loved once gave me a box full of
darkness. It took me years to understand that,
this too, was a gift”*

- Mary Oliver

“Tive vergonha de mim mesmo quando
percebi que a vida é uma festa à fantasia; e eu
participei como eu mesmo”

- Franz Kafka

RESUMO

O plasma atmosférico frio (CAP - do inglês *Cold Atmospheric Plasma*) está emergindo como uma abordagem inovadora para o tratamento do câncer devido à sua seletividade para células malignas e à ausência de efeitos adversos significativos. Enquanto as terapias oncológicas modernas enfrentam desafios como heterogeneidade tumoral e resistência ao tratamento, o CAP se apresenta como uma alternativa de baixo custo e ecologicamente sustentável. Seus mecanismos de ação resultam da geração e bombardeamento de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERONs), radiação UV e campos eletromagnéticos, que induzem a morte celular. Estudos pré-clínicos e clínicos demonstraram a eficácia do CAP na oncologia, com dispositivos como descarga de barreira dielétrica (DBD) e jato de plasma desenvolvidos para minimizar danos às células saudáveis. Alguns dispositivos de CAP já foram aprovados para uso clínico, demonstrando segurança. No entanto, a padronização dos tratamentos continua sendo um desafio devido à variedade de dispositivos e parâmetros utilizados. Embora o CAP tenha demonstrado efeitos citotóxicos promissores *in vitro* e em modelos animais, especialmente em diferentes linhagens de células cancerosas, mais pesquisas, particularmente *in vivo* e na medicina veterinária, são necessárias para otimizar seu uso clínico e maximizar sua eficácia no combate ao câncer.

Palavras-chave: oncologia comparativa; medicina do plasma; medicina veterinária; tumores; terapias alternativas

ABSTRACT

Cold Atmospheric Plasma (CAP) is emerging as an innovative approach to cancer treatment due to its selectivity for malignant cells and the absence of significant adverse effects. While modern oncological therapies face challenges such as tumor heterogeneity and treatment resistance, CAP presents itself as a cost-effective and environmentally sustainable alternative. Its mechanisms of action stem from the generation and bombardment of reactive oxygen and nitrogen species (RONS), UV radiation, and electromagnetic fields, which induce cell death. Preclinical and clinical studies have demonstrated the efficacy of CAP in oncology, with devices such as dielectric barrier discharge (DBD) and plasma jets designed to minimize damage to healthy cells. Some CAP devices have already been approved for clinical use, demonstrating their safety. However, standardizing treatments remains a challenge due to the variety of devices and parameters employed. Although CAP has shown promising cytotoxic effects in vitro and in animal models, particularly against various cancer cell lines, further research—especially in vivo and in veterinary medicine—is necessary to optimize its clinical application and maximize its effectiveness in combating cancer.

Keywords: comparative oncology; plasma medicine; veterinary medicine; tumors; alternative therapies

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** Evolução da cicatrização da lesão cutânea do paciente em resposta à terapia analgésica combinada com a aplicação de CAP: (A) Macroscopia da maior lesão imediatamente após o tratamento; (B) e (C) ilustram o rápido aparecimento de crosta e a redução gradual da lesão 4 dias após a aplicação. Aparência da lesão aos 7 (D), 10 (E) e 17 (F) dias após o tratamento, demonstrando a progressão do processo de reepitelização, o crescimento dos pelos e a redução total da crosta. 18
- Figura 2** Efeito antimicrobiano observado em cepas de *Candida albicans* cultivadas sobre superfícies da liga titânio-alumínio-vanádio tratadas com CAP. (A) contagem de pseudohifas e (B) unidades formadoras de colônias formadas sobre as superfícies tratadas e não tratadas. 19
- Figura 3** Aspecto do paciente acometido por carcinoma de células escamosas imediatamente antes da primeira sessão de CAP (A) e 21 dias após o fim do segundo ciclo de terapia (B). 20
- Figura 4** Imagem de fluorescência mostrando a alteração celular 20 minutos após o tratamento com os efeitos físicos do CAP. (C) Imagem ampliada do controle. (D) Exemplo de formação de bolhas em uma única célula, com o crescimento das pequenas bolhas. (E) Outro exemplo de formação de bolhas em uma única célula. Os microtúbulos e o DNA (núcleo) são exibidos em verde e azul, respectivamente. As barras de escala são de 20 μm . 23
- Figura 5** Termograma do tumor tratado com CAP antes (A) e após o tratamento (B), mostrando um leve aumento na temperatura 25
- Figura 6** Viabilidade celular das células SCC-25 pelo teste do MTT em diferentes tempos de tratamento. Demonstra-se redução da viabilidade dose-dependente. 31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Modo de geração de plasma atmosférico frio e características com base no tipo de dispositivo	27
Tabela 2	Lista de estudos pré-clínicos in vivo com CAP contra modelos de tumor em camundongos, detalhando o dispositivo utilizado, os parâmetros experimentais do tratamento e os principais resultados alcançados.	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAP	Plasma atmosférico frio
DBD	Descarga de barreira dielétrica
ECT	Eletroquimioterapia
EMs	Ondas eletromagnéticas
ERNs	Espécies reativas de nitrogênio
ERONs	Espécies reativas de oxigênio e nitrogênio
EROs	Espécies reativas de oxigênio
GHz	Gigahertz
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio
HNO ₃	Ácido nítrico
IFN- γ	Interferon gama
IL-2	Interleucina 2
IL-6	Interleucina 6
kHz	Kilohertz
kV	Quilovoltz
MHz	Megahertz
NADPH	Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina
NO	Óxido nítrico
NO ₂	Dióxido de nitrogênio
NO ₂	Nitrito
NO ₃	Nitrato
O ₃	Ozônio
OH-	Hidroxila
ONOO ⁻	Peroxinitrito
PAM	Meio ativado por plasma
PASs	Soluções ativadas por plasma
ROS	Espécies reativas de oxigênio
TFD	Terapia fotodinâmica
TFT	Terapia fototérmica
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
UV	Radiação ultravioleta

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	OBJETIVOS.....	16
3	MATERIAIS E MÉTODOS	16
4	MECANISMOS DE AÇÃO DO CAP	16
4.1	ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO (ROS)	18
4.2	ESPÉCIES REATIVAS DE NITROGÊNIO (RNS)	21
4.3	EFEITOS FÍSICOS	22
4.3.1	Ondas Eletromagnéticas (EMs).....	22
4.3.2	Radiação Ultravioleta (UV)	24
4.3.3	Radiação Térmica	24
5	APARELHOS GERADORES DE CAP PARA USO	25
	EXPERIMENTAL E CLÍNICO	
6	APLICABILIDADE DO CAP	28
7	ENSAIOS PRÉ-CLÍNICOS	29
7.1	Estudos in vitro	29
7.2	Estudos in vivo	32
8	ENSAIOS CLÍNICOS	37
9	LIMITAÇÕES	38
10	PERSPECTIVAS	39
11	CONSIDERAÇÕES FINAIS	40
	REFERÊNCIAS	41

1 Introdução

O tratamento do câncer avançou significativamente nas últimas décadas, com o desenvolvimento de terapias alvo-direcionadas, edição genética, nanomedicina e abordagens multimodais (Ankit Verma et al., 2024). No entanto, alguns desafios na implementação dessas terapias persistem, como a heterogeneidade tumoral, mecanismos de resistência, custo, dificuldade de aplicação e efeitos adversos para o paciente (Rai et al., 2024; Shifana et al., 2024). Assim, novas abordagens terapêuticas que possam superar esses desafios estão sendo continuamente investigados.

A versatilidade dos tratamentos à base do jato de plasma atmosférico frio (*cold atmospheric plasma* - CAP) tem sido amplamente estudada e comprovada para as mais diversas aplicações biológicas, especialmente em ensaios *in vitro* (Gjika et al., 2018). Uma área bastante explorada para as aplicações do CAP é a dermatologia. Têm-se demonstrado seus efeitos aplicados para a cicatrização de feridas, distúrbios inflamatórios, condições infecciosas, infestações parasitárias, malignidades cutâneas e alopecia (Tan et al., 2022). Também foi demonstrado seu efeito sinérgico à terapia medicamentosa para o controle de lesões cutâneas associadas a dor neuropática em felino doméstico, com acelerado controle do prurido subjacente (de Moura et al., 2024). Do ponto de vista do controle de contaminação, a geração de espécies reativas de oferece uma vantagem única, pois essa abordagem reduz a necessidade de terapias medicamentosas prolongadas. Também permite o controle de microrganismos multirresistentes (Bourke et al., 2017). Por fim, a tecnologia do plasma atmosférico frio tem sido aplicada para a modulação da superfície de implantes metálicos para melhorar a biocompatibilidade e reduzir a possibilidade de contaminação por microrganismos oportunistas (Morais et al., 2025).

Conhecendo esses efeitos, o CAP também ganhou destaque como uma estratégia promissora na luta contra o câncer, apresentando potencial tanto na medicina humana quanto na veterinária (Kugler et al., 2022). Ele é gerado em dispositivos portáteis de fácil manuseio (Keidar et al., 2018) e baixo custo (Domonkos et al., 2021), sendo considerado "ecologicamente correto" (Kaushik et al., 2023). O CAP é formado pela passagem de um gás inerte por um campo eletromagnético, acelerando elétrons, átomos e moléculas que levam a um efeito cascata de processos de ionização, excitação e dissociação, criando um ambiente de cargas positivas e negativas, radiação UV, espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERONs) e moléculas neutras, responsáveis pelos seus efeitos biológicos (Gjika et al., 2018). No entanto, os dados disponíveis sobre o tratamento com CAP ainda são escassos, sem

padronização de dispositivos, parâmetros de aplicação ou alvos terapêuticos. Além disso, embora diversos mecanismos de ação contribuam para os efeitos antineoplásicos, geralmente só são enfatizados aqueles de origem química mediados por espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERONs). Outro desafio é apresentar essa terapia como universalmente eficaz, dado que diversos fatores influenciam as características do plasma (Keidar e Beilis, 2018; Sklias, Sousa e Girard, 2021). Esses fatores incluem tensão aplicada, tempo de exposição, modo de aplicação (direta ou indireta com soluções ativadas por plasma), tipo de gás de trabalho e taxa de fluxo no caso de jatos de plasma (Keidar e Beilis, 2018). Desse modo, a falta de padronização desses parâmetros frequentemente limita a relevância dos achados para condições experimentais específicas.

Portanto, esta revisão busca apresentar conceitos relacionados à terapia com plasma na oncologia, particularmente na área veterinária, examinando dispositivos geradores de CAP, seus mecanismos de ação, principais resultados de estudos pré-clínicos e clínicos, principais limitações da prática clínica e perspectivas futuras.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Apresentar a tecnologia do plasma atmosférico frio aplicado à oncologia veterinária, enfatizando mecanismos de ação, aplicações, limitações e perspectivas futuras

2.2. Objetivos Específicos

- Descrever a tecnologia do plasma atmosférico frio
- Explicar os principais mecanismos de ação da terapia
- Discutir suas principais aplicações na oncologia
- Localizar suas principais limitações
- Identificar suas perspectivas terapêuticas futuras

3 Materiais e Métodos

Esta revisão narrativa da literatura foi realizada com base em uma pesquisa extensiva realizada entre outubro de 2024 e Janeiro de 2025 nas bases de dados PubMed, Google Scholar e ScienceDirect. Os termos de pesquisa incluíram "*cold atmospheric plasma*", "*nonthermal plasma*", "*cancer*", "*tumour*", "*animal*", "*human*", "*in vitro*" e "*in vivo*". Somente

artigos publicados em periódicos revisados por pares e em inglês foram incluídos. Estudos sem disponibilidade de texto completo ou que não abordavam diretamente a aplicação do plasma atmosférico frio na pesquisa sobre câncer também foram excluídos.

4 Mecanismos de Ação do CAP

Embora ainda não totalmente compreendido, o principal fator envolvido no mecanismo de ação biológica de sua aplicação é a produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERONs), átomos neutros, íons, radiação ultravioleta (UV) e térmica. Não obstante, também há a formação de um campo eletromagnético (EM) resultante da ionização do gás de trabalho em contato com a atmosfera (Keidar et al., 2018; Liu et al., 2020; Yang et al., 2023).

No entanto, o tipo e a proporção das espécies geradas são diretamente influenciados pela fonte de plasma, fazendo com que seus efeitos químicos variem de acordo com os parâmetros de geração, tornando a padronização dos tratamentos um desafio para a aplicação clínica. Entretanto, a ação física do campo eletromagnético sobre as células também é relevante para o resultado da terapia. Contudo, os efeitos físicos ocorrem apenas quando o plasma é aplicado diretamente (Liu et al., 2020; Sklias, Sousa e Girard, 2021; Yan et al., 2020).

Como resultado da interação de elétrons com o gás transportador, são geradas espécies reativas primárias, como moléculas de O_2 e N_2 ; átomos de N, O e H em estados fundamentais e excitados; além de radicais. Quando em contato com as moléculas presentes na atmosfera, elas formam espécies reativas secundárias conhecidas como espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, como oxigênio singleto delta, $OH^\cdot$, NO, NO_2 , HNO_2 , HNO_3 , H_2O_2 e O_3 , que atuam como mensageiros intra ou extracelulares ou causam mudanças diretas na estrutura celular (Jha et al., 2017; Liu et al., 2020). Assim, os efeitos sinérgicos das espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, associados ou não aos efeitos físicos do tratamento direto, são responsáveis por induzir a morte seletiva em células cancerosas tanto in vitro quanto in vivo (Sklias, Sousa e Girard, 2021).

Um fator importante é a meia-vida dessas espécies reativas. Como podem ou não ser facilmente degradadas, elas podem ser classificadas em dois grupos: curta duração e longa duração. As principais espécies de curta duração, como $OH^\cdot$, ânion superóxido ($O_2^{\cdot-}$) e oxigênio singleto delta (1O_2), reagem rapidamente com outros componentes atmosféricos ou presentes em meios e tecidos, tornando-as altamente relevantes para aplicações diretas de

CAP. Espécies de longa duração, como peróxido de hidrogênio (H_2O_2), nitrito (NO_2^-) e nitrato (NO_3^-), são relativamente estáveis e persistem no ambiente após a geração (Laroussi, 2020), permitindo sua aplicação ao tecido/célula-alvo horas ou dias após sua formação, o que é relevante para aplicações tanto diretas quanto indiretas (Sklias, Sousa e Girard, 2021).

De maneira geral, as espécies reativas de oxigênio (EROs) e de nitrogênio (ERNs) desempenham funções importantes no organismo, com efeitos que podem ser benéficos ou prejudiciais, dependendo de sua concentração e do contexto biológico. Elas possuem ação anti-inflamatória, pró-cicatrizial e antipruriginosa (Figura 1), estimulando a circulação sanguínea, a angiogênese e a resposta imunológica, favorecendo a reparação tecidual. Além disso, apresentam efeito antimicrobiano (Figura 2), pois auxiliam na destruição de patógenos por meio do estresse oxidativo, sendo utilizadas no combate e prevenção a infecções. Algumas dessas espécies também possuem potencial antineoplásico, induzindo apoptose e necrose em células cancerosas devido ao acúmulo de danos oxidativos (Figura 3). No entanto, o equilíbrio entre essas moléculas e os sistemas antioxidantes celulares é essencial para evitar efeitos adversos, como estresse oxidativo excessivo, que pode levar a danos celulares irreversíveis. Assim, as EROs e ERNs desempenham um papel duplo, sendo fundamentais para a homeostase celular e para diversas aplicações terapêuticas.

4.1 Espécies Reativas de Oxigênio (ROS)

O oxigênio atômico (O) desempenha um papel importante na interação intracelular com outras espécies, pois é capaz de alterar a permeabilidade da membrana celular, criando poros e permitindo a passagem de outras espécies reativas (Liu et al., 2020). Ele também é capaz de reduzir a resistência vascular periférica, melhorando a circulação sanguínea e a oxigenação de tecidos isquêmicos (Cernei et al., 2023). Outro tipo de oxigênio atômico, o oxigênio singleto delta, é uma espécie reativa de oxigênio de longa duração que é responsável pelo efeito seletivo do CAP sobre as células cancerosas devido ao estresse oxidativo, resultando em danos ao material genético celular (Liu et al., 2020).

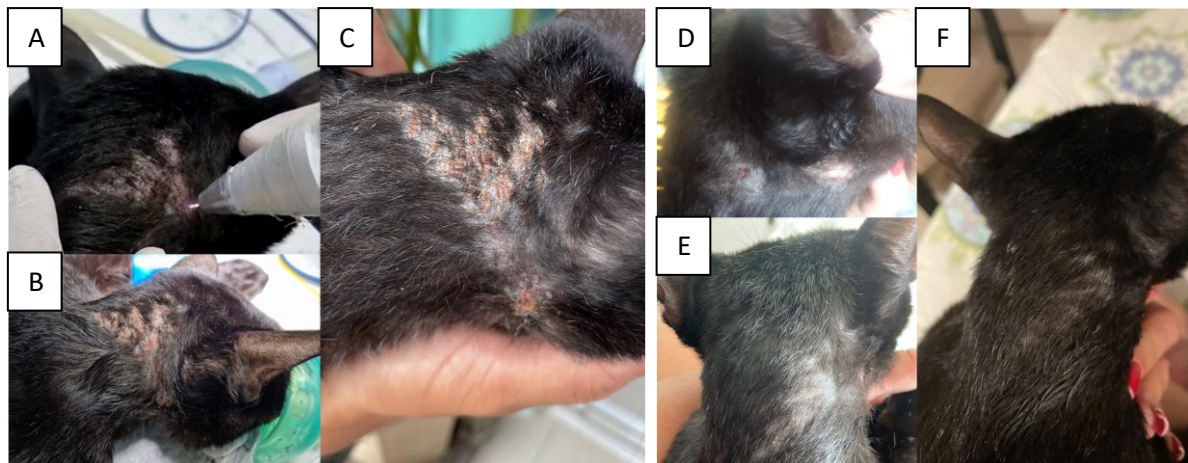


Figura 1: Evolução da cicatrização da lesão cutânea do paciente em resposta à terapia analgésica combinada com a aplicação de CAP: (A) Macroscopia da maior lesão imediatamente após o tratamento; (B) e (C) ilustram o rápido aparecimento de crosta e a redução gradual da lesão 4 dias após a aplicação. Aparência da lesão aos 7 (D), 10 (E) e 17 (F) dias após o tratamento, demonstrando a progressão do processo de reepitelização, o crescimento dos pelos e a redução total da crosta. Fonte: de Moura et al., 2024

O ozônio (O_3) é particularmente promissor para o tratamento de isquemias crônicas e diversas infecções cutâneas. Ele estimula a carboxilação oxidativa do piruvato dentro das células, levando a um aumento na produção de ATP. Esse processo, associado à ação do oxigênio atômico, ajuda a reduzir a resistência vascular periférica e a otimizar a circulação sanguínea. Além disso, o ozônio induz uma leve ativação do sistema imunológico nas células, desencadeando a ativação de neutrófilos e estimulando a síntese de citocinas como IL-2, TNF- α , IL-6 e IFN- γ (Cernei et al., 2023; Liu et al., 2020).

Hidroxililas, amplamente utilizadas por células de defesa para combater microorganismos invasores, são altamente reativas e podem causar danos ao material genético, rompendo estruturas de fosfato de açúcar e bases nitrogenadas, resultando em processos mutagênicos ou induzindo a morte celular. Elas também são capazes de induzir a oxidação de proteínas, alterando sua estrutura e impedindo sua função, culminando na disfunção celular. Hidroxilas promovem a peroxidação lipídica das membranas celulares, alterando sua permeabilidade e permitindo a entrada de moléculas previamente impedidas, induzindo a morte celular programada. Como uma potente espécie reativa, pode esgotar os aparatos antioxidantes como a glutathiona, sinalizando a morte celular por apoptose ou induzindo necrose (Liu et al., 2020; Moszczyńska, Roszek e Wiśniewski, 2023).

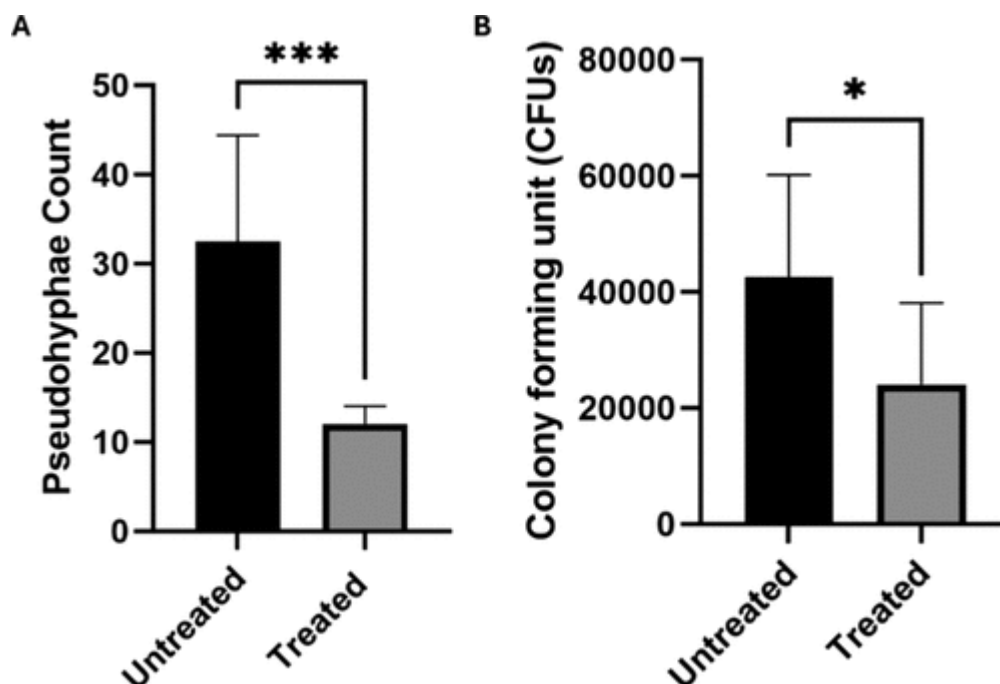


Figura 2: Efeito antimicrobiano observado em cepas de *Candida albicans* cultivadas sobre superfícies da liga titânio-alumínio-vanádio tratadas com CAP. (A) contagem de pseudohifas e (B) unidades formadoras de colônias formadas sobre as superfícies tratadas e não tratadas. Fonte: Morais et al., 2025

Assim como os radicais hidroxila, o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) é uma espécie reativa potente que induz grande parte das alterações celulares causadas pelos íons OH^- . No entanto, suas ações são dose-dependentes. Em níveis baixos, ele desempenha um papel sinalizador na promoção do crescimento celular, reparação tecidual, apoptose e angiogênese. Contudo, em níveis elevados e desregulados, o peróxido de hidrogênio pode levar à morte celular. Uma característica importante é sua facilidade de difusão celular, especialmente em células cancerosas, devido ao aumento da expressão de aquaporinas, que são proteínas integrais de membrana que permitem sua entrada nas células (Liu et al., 2020; Moszczyńska, Roszek e Wiśniewski, 2023; Sklias, Sousa e Girard, 2021; Tian et al., 2021).

Os radicais superóxido são espécies reativas primárias geradas por enzimas NADPH oxidase e são capazes de iniciar a produção de outras espécies reativas, afetando as membranas biológicas e o balanço redox celular. No entanto, podem causar alterações diretas, como a supressão da ação de enzimas antioxidantes; disfunção mitocondrial; danos ao DNA por oxidação de bases nitrogenadas, levando a mutações e instabilidade genética; ativação de células imunológicas; liberação de mediadores inflamatórios; e danos diretos a componentes celulares, como lipídios e proteínas (Liu et al., 2020; Moszczyńska, Roszek e Wiśniewski, 2023).



Figura 3: Aspecto do paciente acometido por carcinoma de células escamosas imediatamente antes da primeira sessão de CAP (A) e 21 dias após o fim do segundo ciclo de terapia (B).

Fonte: Holanda et al., 2024

Juntas, as espécies reativas de oxigênio podem causar danos a proteínas (Attri et al., 2021), induzir a peroxidação lipídica e alterar a permeabilidade celular, resultando em morte induzida por altos níveis de estresse oxidativo (Tian et al., 2021). Em resposta, as células aumentam a síntese de enzimas antioxidantes, como superóxido dismutase, glutathione peroxidase, heme oxygenase-1 e catalase, para neutralizar o excesso de EROs e prevenir danos oxidativos (Jha et al., 2017; Moszczyńska, Roszek e Wiśniewski, 2023; Yang et al., 2023). No entanto, as espécies reativas de oxigênio também podem ativar vias de sinalização envolvidas na interrupção do ciclo celular, apoptose e necrose. Essas mudanças afetam particularmente as células cancerosas, pois seu aparato antioxidante está sobrecarregado devido à sua atividade metabólica desregulada e proliferação constante (Graves, 2014; Tian et al., 2021).

Apesar de sua capacidade prejudicial, as EROs também atuam como moléculas essenciais de sinalização na manutenção da homeostase celular e na regulação de processos fisiológicos. O equilíbrio intrincado entre a geração de espécies reativas de oxigênio e os mecanismos de defesa antioxidante é crucial para a função celular e a adaptação aos desafios do estresse oxidativo. Além disso, elas desempenham papéis duplos nas respostas imunológicas, atuando como moléculas sinalizadoras e contribuindo para a eliminação de patógenos (Kaushik et al., 2016, 2019). Por fim, são produzidas endogenamente por macrófagos e neutrófilos para eliminar microrganismos invasores por meio de mecanismos de explosão oxidativa (Kaushik et al., 2016; Miller, Lin e Fridman, 2016).

4.2 Espécies Reativas de Nitrogênio (ERNs)

O óxido nítrico (NO) pode induzir apoptose ou necrose, ou ainda proteger as células da morte, dependendo do tipo celular, da concentração do radical, da duração e das áreas específicas de exposição. Ele é um importante vasodilatador e promotor da angiogênese, essencial para a manutenção da pressão sanguínea e cicatrização de feridas, ao estimular a síntese da matriz extracelular. Atua como sinalizador para células de defesa, mediando a resposta inflamatória e estimulando a resposta imune contra patógenos. Além disso, é um neurotransmissor essencial, modulando a formação de sinapses e a neuroplasticidade. Também possui ação direta contra patógenos, interferindo no metabolismo de algumas bactérias, vírus e parasitas (Graves, 2014; Jha et al., 2017; Liu et al., 2020; Moszczyńska, Roszek e Wiśniewski, 2023).

As espécies NO_x, incluindo NO e NO₂, podem aderir às superfícies lipídicas e interagir com os tecidos da pele, afetando o pH após o tratamento com plasma. O dióxido de nitrogênio (NO₂) é um radical livre que pode reagir com outras moléculas nos sistemas biológicos, gerando novas espécies reativas e levando a danos oxidativos (Jha et al., 2017). Juntos, NO e NO₂ podem induzir eletroporação e modificações na superfície da membrana do biofilme, auxiliando na remoção de comunidades bacterianas persistentes em feridas crônicas. A interação de NO, OH e radicais superóxido com células microbianas pode causar danos oxidativos a proteínas celulares e ao DNA, afetando a viabilidade dos microrganismos em aplicações dermatológicas (Liu et al., 2020). No entanto, seus efeitos diretos no controle de neoplasias ainda não estão claros na literatura.

O peroxinitrito (ONOO⁻) está implicado em processos inflamatórios, danos ao DNA e doenças neurodegenerativas devido à sua capacidade de causar estresse nitrosativo, demonstrando seu potencial como agente anticancerígeno ao atingir células cancerosas e interromper seus mecanismos de proliferação e sobrevivência (Moszczyńska, Roszek e Wiśniewski, 2023; Sklias, Sousa e Girard, 2021).

O ácido nítrico (HNO₃) pode ser gerado a partir de nitratos formados na água por meio do tratamento com plasma, contribuindo para a acidificação de superfícies lipídicas e da pele e impactando tratamentos dermatológicos ao influenciar o pH das superfícies cutâneas e dos filmes lipídicos, afetando o processo de recuperação pós-tratamento com plasma (Jha et al., 2017; Liu et al., 2020).

O nitroxilo é uma espécie reativa de nitrogênio menos estudada que o óxido nítrico, mas demonstrou efeitos terapêuticos potenciais em doenças cardiovasculares e em lesões por isquemia e reperfusão, pois apresenta efeitos vasodilatadores e atua como sinalizador celular (Jha et al., 2017). Além disso, nitroxilo, S-nitrosotióis e complexos de ferro dinitrosil também podem ser encontrados nos tratamentos com CAP. Eles participam de vias de sinalização celular, influenciando o equilíbrio redox e modulando funções proteicas (Liu et al., 2020). No entanto, seus efeitos sobre células cancerosas ainda não foram investigados isoladamente.

4.3. Efeitos Físicos

Ao revisar estudos sobre os efeitos do CAP nas células, torna-se evidente que a maioria das abordagens enfatiza o papel das ERONs como o principal fator por trás dos resultados biológicos observados. Esse foco parece ter relegado a ação física do plasma a uma consideração secundária, possivelmente devido à falta de evidências diretas disponíveis. No entanto, recentemente, tem havido um aumento no interesse em explorar o impacto potencial de fatores físicos, como radiação ultravioleta, radiação térmica e ondas eletromagnéticas, na interação com alvos celulares.

4.3.1. Ondas Eletromagnéticas (EMs)

Dispositivos geradores de plasma podem produzir ondas eletromagnéticas na faixa de 10 a 100 GHz (Adamovich et al., 2017; Keidar et al., 2018). Devido à natureza polarizada das membranas celulares, esses pulsos eletromagnéticos podem interagir com essas estruturas, formando poros e alterando sua permeabilidade (Metelmann, Woedtke, Von e Weltmann, 2019).

Com base nessas informações, Yan et al. (Yan et al., 2020) avaliaram os efeitos das ondas eletromagnéticas produzidas por um dispositivo gerador de plasma frio em uma linhagem de melanoma resistente a espécies reativas (B16F10). O tratamento foi realizado direcionando o jato de plasma para o fundo de uma placa de 96 poços contendo as células e o meio de cultura, de forma que as EROs não as alcançassem. Com esse método, foi observada pela primeira vez um novo tipo de morte celular associada ao CAP, caracterizada pelo rápido extravasamento de água através da membrana citoplasmática. O resultado é visível pelo surgimento de bolhas na superfície devido a (1) agregação do citoplasma, que cria pressão intracelular e pode desencadear a liberação de água através da membrana celular; e (2) danos físicos à célula, resultando na formação de poros nas membranas celulares, por onde a água ou solução citosólica pode ser liberada para formar bolhas (Figura 4). Além disso, os pesquisadores relataram que as células, mesmo após dias de tratamento, permaneceram “fixadas”, sem duplicação ou movimento. Por fim, argumenta-se que a indução da necrose ocorre mais rapidamente do que o efeito químico do CAP, pois não depende de cascatas de sinalização para induzir a morte celular programada.

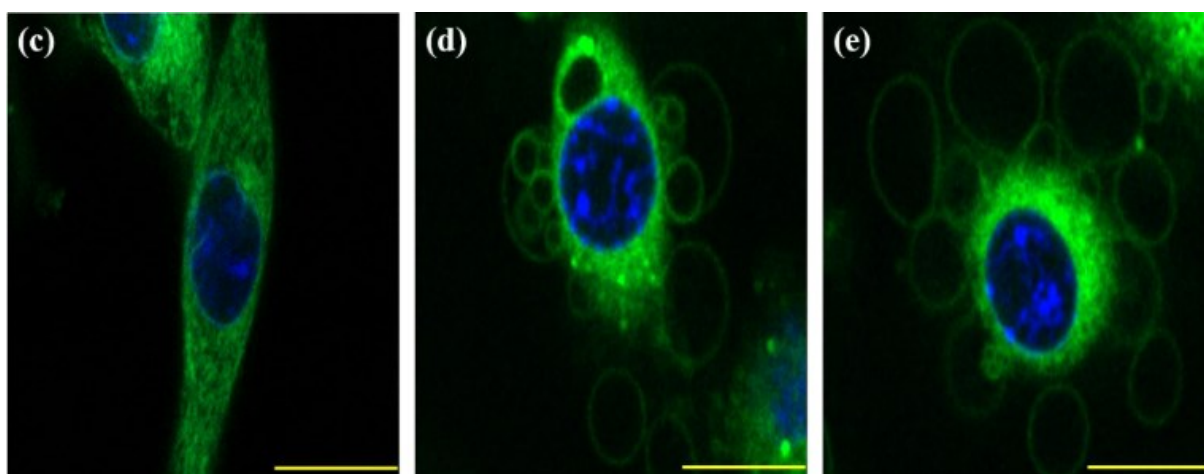


Figura 4: Imagem de fluorescência mostrando a alteração celular 20 minutos após o tratamento com os efeitos físicos do CAP. (C) Imagem ampliada do controle. (D) Exemplo de formação de bolhas em uma única célula, com o crescimento das pequenas bolhas. (E) Outro exemplo de formação de bolhas em uma única célula. Os microtúbulos e o DNA (núcleo) são exibidos em verde e azul, respectivamente. As barras de escala são de 20 μm . Fonte: adaptado de Yan et al., 2020

4.3.2. Radiação Ultravioleta (UV)

A radiação UV pode fotoreagir com proteínas, aminoácidos e ácidos nucleicos, resultando na dimerização ou oxidação de nucleotídeos. Em excesso, isso pode levar à senescência de fibroblastos, eritema, envelhecimento precoce e, em última instância, carcinogênese, induzindo ceratose actínica, carcinoma espinocelular e/ou melanoma (Metelmann, Woedtke, Von e Weltmann, 2019). No entanto, o CAP não é capaz de gerar radiação UV nos comprimentos de onda necessários para levar a essas mudanças, pois suas emissões estão na faixa de 220 a 310 nm (radiação UVC e UVB, respectivamente) (Gay-Mimbrera et al., 2016; Kletschkus et al., 2020). Essa faixa de comprimento de onda é pouco ou não absorvida pela pele saudável, mas torna-se relevante na indução carcinogênica quando a proteção epidérmica é perdida (Metelmann, Woedtke, Von e Weltmann, 2019).

Apesar de seu potencial carcinogênico, a radiação UV é usada como princípio terapêutico na terapia fotodinâmica (TFD) para o tratamento de vitiligo (Bouceiro Mendes, Alpalhão e Filipe, 2022), psoríase (Li et al., 2022) e até câncer (Lucena et al., 2015), mas seu potencial em conjunto com jatos de plasma atmosférico frio ainda precisa ser demonstrado.

A literatura disponível é escassa quanto à segurança da radiação UV produzida isoladamente pelo CAP. A maioria dos estudos avaliou o efeito sinérgico da ação química e física no tecido/célula-alvo, dificultando a relação direta entre os possíveis efeitos deletérios e a radiação ultravioleta gerada. Até o momento, a segurança desse tratamento tem sido amplamente defendida para terapias de curta duração (aproximadamente 3 minutos contínuos) (Gay-Mimbrera et al., 2016; Holanda et al., 2023; Kletschkus et al., 2020; Kos et al., 2017).

4.3.3. Radiação Térmica

A segurança do tratamento com plasma facilitou a expansão dos estudos in vivo. Saadati et al. (2018) avaliaram a temperatura da pele de camundongos por meio de termografia após 6 minutos de exposição ao CAP e relataram um aumento de apenas $1 \pm 0,3$ °C, o que foi insuficiente para causar danos térmicos. De forma semelhante, relatamos um leve aumento na temperatura da pele de 35 para 35,7 °C após o tratamento com CAP (Figura 5) (Holanda et al., 2023). Além disso, de acordo com a literatura disponível, a radiação térmica produzida durante a geração do CAP não parece impactar significativamente os efeitos antitumorais. Para dispositivos projetados para aplicações biomédicas, as temperaturas geralmente permanecem abaixo de 40 °C (Laroussi, 2020), como também demonstrado em nosso estudo anterior (Holanda et al., 2023). Por fim, a temperatura de terapias como a

fototérmica ficam acima dos 48 °C, visando a destruição direta das células cancerígenas (Silva, 2020).

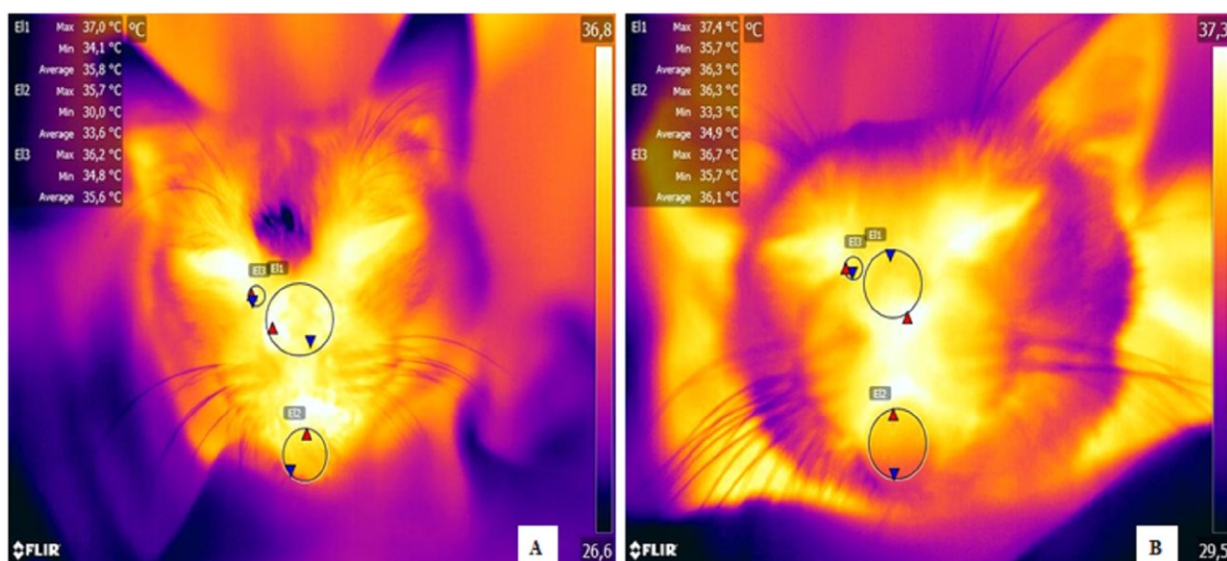


Figura 5: Termograma do tumor tratado com CAP antes (A) e após o tratamento (B), mostrando um leve aumento na temperatura. Fonte: Holanda et al., 2023

No entanto, o tratamento com CAP tem o potencial de aumentar a sensibilidade das células neoplásicas a tratamentos baseados em radiação térmica, como a terapia fototérmica (TFT). Por exemplo, Qin et al. (2022) demonstraram que o CAP, quando combinado com nanopartículas de ouro em formato de estrelas como agentes fototérmicos, aumentou seletivamente a suscetibilidade das células cancerosas à TFT. Em comparação com a TFT isolada, essa combinação permitiu uma supressão tumoral eficaz com efeitos colaterais reduzidos. Entretanto, ainda não está claro se a radiação térmica produzida pelo CAP isoladamente exerce um efeito antineoplásico significativo.

5 Aparelhos geradores de CAP para uso experimental e clínico

Os dispositivos de CAP utilizados na prática clínica são projetados para gerar uma pluma de plasma capaz de evitar danos às células saudáveis e não estão associados a efeitos colaterais significativos (Isbary et al., 2013). Três abordagens principais têm sido utilizadas para gerar CAPs:

1. **Descarga de barreira dielétrica (DBD)** – produz descargas de plasma diretas.
2. **Jatos de plasma** – geram descargas indiretas.
3. **Dispositivos híbridos** – integram ambos os métodos (Almeida-Ferreira et al., 2025).

As características, aplicações e limitações dessas abordagens estão resumidas na Tabela 1.

Nos dispositivos DBD, onde a descarga é direta, o plasma é gerado no espaço entre um eletrodo de alta voltagem isolado (dielétrico) e o tecido ou células vivas, que podem atuar como contraeletrodo, participando ativamente do processo de descarga sem a necessidade de gases transportadores (Yan, Sherman e Keidar, 2017). Eles fornecem uma descarga de plasma mais intensa, adaptável e controlada, cobrindo grandes áreas sem exigir equipamentos adicionais de fornecimento de gás e utilizando o ar atmosférico como gás de trabalho, embora uma atmosfera artificial também possa ser empregada. A principal limitação desses métodos é a necessidade de uma distância constante, o que exige uma superfície lisa e plana (Braný et al., 2020; Weltmann e Woedtke, von, 2017).

O jato de plasma é classificado como indireto, pois os eletrodos responsáveis pela geração do plasma estão localizados dentro do próprio dispositivo, e as espécies ativas de plasma são transportadas até o alvo (células, tecidos ou tumores) por um fluxo de gás, como hélio, argônio ou oxigênio (Yan, Sherman e Keidar, 2017). Durante o transporte até o alvo, ocorre uma redução/extinção das partículas carregadas, da radiação UV e das espécies de curta duração. Nesse dispositivo, o plasma é geralmente liberado em uma estrutura em forma de anel, com o gás fluindo pelo canal central. Esse fluxo gera o "jato" que dá nome ao dispositivo (Chen et al., 2022). A principal vantagem do jato de plasma é a facilidade de manuseio e a adequação para tratar diferentes superfícies. A principal limitação é a perda de uma porção significativa do plasma através do bocal ou dos orifícios, resultando em uma geração menos eficiente em comparação com os dispositivos DBD (Murillo et al., 2023).

Os dispositivos híbridos combinam os benefícios das fontes diretas e indiretas, mas atualmente são aplicados apenas em nível experimental (Braný et al., 2020; Isbary et al., 2013). Esses dispositivos integram microdescargas em um eletrodo de malha aterrado. A descarga produzida é uniforme, sem efeito sobre o objeto entre os dois eletrodos, e o dispositivo é relativamente fácil de controlar. No entanto, os dispositivos híbridos têm uma leve maior suscetibilidade ao desgaste dos componentes e à deterioração subsequente. Esse fenômeno é especialmente perceptível em ambientes úmidos e após o contato direto com células e tecidos tratados (Braný et al., 2020).

Atualmente, há dispositivos geradores de plasma aprovados e comercializados para uso clínico, como:

- **KINPen MED** – jato de plasma (INP Greifswald/neoplas tools GmbH, Greifswald, Alemanha) (Reuter, Woedtke, von e Weltmann, 2018).
- **PlasmaDerm VU-2010** – DBD (CINOGY Technologies GmbH, Duderstadt, Alemanha) (Brehmer et al., 2015).

- **SteriPlas** – jato de plasma (Adtec Ltd., Londres, Reino Unido) (Bennett et al., 2021).

Experimentalmente, dispositivos têm sido desenvolvidos e adaptados. Eles são seguros, fáceis de operar, apresentam baixo custo de fabricação e demonstram resultados clínicos satisfatórios (Holanda et al., 2023; Izadjoo et al., 2018; Reza Lotfi et al., 2024).

Tabela 1: Modo de geração de plasma atmosférico frio e características com base no tipo de dispositivo.

Tipo de Dispositivo	Mecanismo de Geração	Características Principais	Aplicações Clínicas Comuns	Limitações
Descarga de Barreira Dielétrica (DBD)	- Gera descarga de plasma direta entre dois eletrodos separados por uma barreira dielétrica (Almeida-Ferreira et al., 2025).	- Não requer equipamentos adicionais de fornecimento de gás (Weltmann e Woedtke, von, 2017).	- Tratamento de feridas superficiais agudas ou crônicas, desinfecção da pele e regeneração tecidual (Abu Rached et al., 2023; Brehmer et al., 2015)	- Limitado a aplicações superficiais devido à baixa penetração das ERONs. - Menos eficaz em superfícies irregulares (Braný et al., 2020)
Jato de Plasma	- Gera descarga de plasma indireta, expelindo gás ionizado em um jato direcionado (Chen et al., 2022)	- Produz plasma a uma distância do eletrodo gerador (Yan, Sherman e Keidar, 2017) - Maior adaptabilidade para tratamento de superfícies irregulares (Holanda et al., 2023; Murillo et al., 2023) - Permite aplicações em distâncias maiores (Holanda et al.,	- Tratamento de feridas superficiais agudas ou crônicas, desinfecção da pele e regeneração tecidual (Daeschlein et al., 2015; Mirpour et al., 2020) - Adequado para terapias de tecidos delicados, como membranas mucosas e cavidades internas (Kusakci-Seker e Demirayak-Akdemir, 2020)	- Requer controle preciso para evitar danos colaterais (Holanda et al., 2023) - Perda de uma porção significativa de plasma através do bico ou outras aberturas (Murillo et al., 2023)

		2023).		
Dispositivos Híbridos	Combina microdescargas em um eletrodo de malha aterrada (Isbary et al., 2013)	- Integra as vantagens do DBD e dos jatos de plasma (Isbary et al., 2013). - Proporciona maior versatilidade para diferentes tipos de superfícies e aplicações clínicas (Braný et al., 2020). - Produz uma descarga uniforme (Braný et al., 2020). - O dispositivo é relativamente fácil de controlar (Braný et al., 2020)	- Usado para tratamentos complexos ou multifacetados (por exemplo, condições crônicas mucocutâneas) (Braný et al., 2020). - Atualmente aplicado apenas a nível experimental (Braný et al., 2020)	- Maior custo e complexidade (Isbary et al., 2013). - Pode necessitar de equipamentos especializados e treinamento (Isbary et al., 2013). - Maior suscetibilidade ao desgaste dos componentes e subsequente deterioração (Braný et al., 2020).

6 Aplicabilidade do CAP

O conhecimento sobre a aplicabilidade do plasma atmosférico frio (CAP) na terapia do câncer é limitado a estudos in vitro, modelos animais e alguns estudos clínicos (Holanda et al., 2023; Min et al., 2022). Com base nisso, diversas vantagens têm sido propostas para o seu uso, incluindo (1) a capacidade de destruir seletivamente células malignas enquanto preserva as células normais no corpo, minimizando a toxicidade local do tratamento (Fofana et al., 2020; Poramapijitwat et al., 2023); (2) a ausência de efeitos adversos sistêmicos (Holanda et al., 2023; Kos et al., 2017); (3) efeitos antineoplásicos dependentes da dose (Jung et al., 2023); e (4) ação sinérgica com outras modalidades terapêuticas (por exemplo, cirurgia,

radioterapia, eletroquimioterapia) (Chen et al., 2022; Daeschlein et al., 2013; Kenari et al., 2021).

O CAP pode ser aplicado nos tecidos afetados por exposição direta (Troitskaya et al., 2020) ou exposição indireta (Fang et al., 2023). A exposição direta, apesar da vantagem de expor o alvo ao maior número de espécies produzidas pelo plasma, apresenta a desvantagem, quando utilizada no tratamento do câncer, de induzir desconforto no paciente devido ao acúmulo de cargas elétricas, além da dificuldade de adaptação à área alvo (Dubuc et al., 2018; Harley, Suchowerska e McKenzie, 2020).

Por outro lado, a exposição indireta por meio de soluções ativadas por plasma (PASs), obtidas pelo tratamento de uma solução estéril (por exemplo, salina ou lactato de Ringer) com plasma, ou meio ativado por plasma (PAM), derivado da exposição de um meio de cultura ao plasma e subsequente injeção *in vivo*, pode ajudar a mitigar o desconforto e melhorar a acessibilidade a tumores de difícil alcance (Yoshikawa, Nakamura e Kajiyama, 2023). Hipoteticamente, a injeção de PAS ou PAM pode tornar possível abordar tumores mais proliferativos, subcutâneos ou intraperitoneais (Takeda et al., 2017; Yan et al., 2021). A administração de plasma indireto em tumores subcutâneos é relativamente fácil, uma vez que geralmente há uma única massa tumoral visível, permitindo injeções precisas e eficazes. No entanto, em tumores internos disseminados pela cavidade peritoneal, a visibilidade e o alcance podem ser prejudicados (Solé-Martí et al., 2021).

Quanto ao mecanismo de ação, ainda não está claro se os efeitos anticâncer dos tratamentos diretos e indiretos são equivalentes. No tratamento direto, o tecido tratado é exposto tanto aos componentes físicos (por exemplo, campos elétricos elevados, radiação ultravioleta e radiação térmica) quanto aos componentes químicos (por exemplo, radicais livres e moléculas neutras) do CAP. Em contraste, o tratamento indireto elimina todos os aspectos físicos do CAP, retendo principalmente os ERONS de longa duração (por exemplo, H_2O_2 , NO_2^- , NO_3^- e ONOO^-) (Moszczyńska, Roszek e Wiśniewski, 2023; Sklias, Sousa e Girard, 2021).

7 Ensaios pré-clínicos

7.1 Estudos *in vitro*

A primeira série de estudos para avaliar os efeitos do plasma atmosférico frio (CAP) em células cancerígenas remonta a 2010, quando Kim et al., Zirnheld et al. e Georgescu &

Lupu apresentaram resultados indicativos da seletividade do plasma para células cancerígenas.

Em 2011, Keidar et al. publicaram o primeiro artigo com resultados mais robustos e mecanismos mais bem explicados sobre a aplicação do CAP em neoplasias *in vitro* e *in vivo*, demonstrando novamente seu efeito seletivo, agora nas linhas celulares SW900 (câncer de pulmão humano) e B16-F10 (melanoma murino). Foi demonstrado que o plasma frio induz apoptose e reduz a migração celular, destacando sua aplicação no tratamento do câncer ao localizar o dano tecidual e limitar a metástase. Além disso, a ação seletiva do plasma frio sobre diferentes tipos de células sugere sua capacidade de erradicar células cancerígenas enquanto preserva células saudáveis. A principal razão para essa seletividade é o aumento dos níveis basais de ROS nas células cancerígenas devido à sua robusta atividade metabólica. Como resultado, quando o estresse adicional de ROS é induzido pelo tratamento com CAP, o estresse oxidativo induz a apoptose com mais facilidade ao prejudicar componentes da membrana, proteínas, lipídios e material genético nas células cancerígenas do que nas células normais (Yan et al., 2021). Além disso, as células cancerígenas tendem a expressar mais aquaporinas em suas membranas citoplasmáticas, o que pode facilitar a absorção mais rápida de H₂O₂ nas células cancerígenas do que nas células normais. Além disso, o CAP demonstrou um efeito antineoplásico dependente da dose (Bakhtiyari-Ramezani et al., 2024; Ermakov et al., 2021; Welz et al., 2015) e seletividade para células malignas (Ermakov et al., 2021; Holanda et al., 2023; Kim e Chung, 2016) (Figura 6). Os efeitos principais sobre as células mutadas incluem apoptose, inibição do crescimento, desintegração do citoesqueleto, bloqueio do ciclo celular, danos genéticos, lipoperoxidação e morte celular imunogênica, que são impulsionados principalmente pela acumulação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (Keidar et al., 2018; Yan et al., 2021). Dois efeitos gerais relacionados à vulnerabilidade das células cancerígenas ao tratamento com CAP foram observados. Primeiro, células cancerígenas que expressam a mutação do gene p53 são mais resistentes ao tratamento com CAP do que células que não expressam essa mutação (Ma et al., 2014); segundo, células cancerígenas com taxas de proliferação mais altas são mais sensíveis ao tratamento com CAP do que células com taxas de proliferação mais baixas (Naciri, Dowling e Al-Rubeai, 2014). Mecanicamente, o tratamento com CAP causa a apoptose das células cancerígenas por meio de um aumento seletivo de ROS intracelulares e das vias de morte baseadas em ROS correspondentes. A apoptose das células cancerígenas tratadas com CAP pode ser devido a danos graves no DNA, danos mitocondriais, danos na membrana citoplasmática ou a um sistema antioxidante intracelular enfraquecido (Keidar et al., 2018). Consequentemente, o

tratamento com CAP elimina mais eficazmente as células cancerígenas enquanto poupa as células normais (Yan et al., 2015).

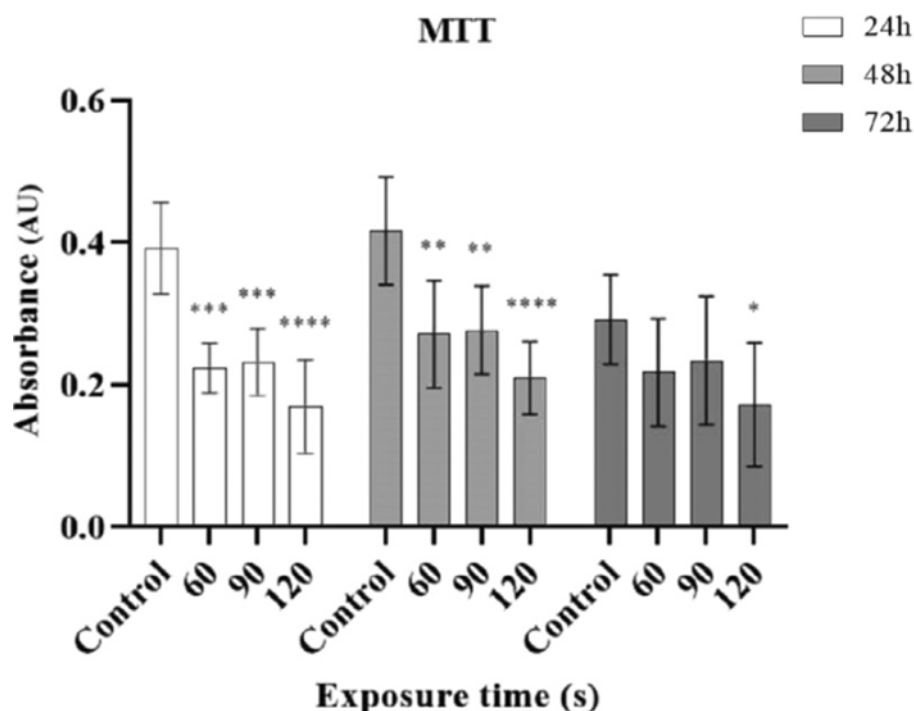


Figura 6: Viabilidade celular das células SCC-25 pelo teste do MTT em diferentes tempos de tratamento. Demonstra-se redução da viabilidade dose-dependente. Fonte: Holanda et al., 2023

Até 2018, 94,7% das pesquisas envolvendo CAP e câncer foram realizadas *in vitro*, com efeitos adversos mínimos relatados e sem sinais de mecanismos de resistência ao tratamento (Dubuc et al., 2018). Outros estudos subsequentes demonstraram os efeitos antineoplásicos do CAP contra várias linhas celulares, incluindo carcinoma espinocelular cutâneo (Pasqual-Melo et al., 2020), câncer de pulmão (Karki et al., 2020), osteossarcoma (Tornin et al., 2019), colangiocarcinoma (Vaquero et al., 2020), câncer pancreático (Loenhout, Van et al., 2019), câncer colorretal (Jung et al., 2023), câncer de próstata (Fofana et al., 2020), linfoma (Cheng et al., 2019), carcinoma de cabeça e pescoço (Holanda et al., 2023), câncer de mama (Almeida-Ferreira et al., 2025), glioblastoma (Bakhtiyari-Ramezani et al., 2024) e câncer de ovário (Bisag et al., 2020). Até onde sabemos, o único estudo realizado com uma linha celular de animal doméstico foi o osteossarcoma canino, que mostrou efeitos antineoplásicos promissores para a medicina veterinária, incluindo indução de apoptose e redução da migração e atividades de invasão celular (Lee et al., 2020).

As conclusões obtidas de estudos *in vitro* não podem ser usadas diretamente para prever o desempenho de estudos *in vivo*. A barreira relativamente seca da pele entre o plasma

e os tecidos ou células cancerígenas sob a pele é diferente das condições experimentais produzidas *in vitro*. O ambiente *in vitro* apresenta uma camada de meio que facilita a transição de algumas espécies reativas de vida curta da fase gasosa para espécies reativas de vida longa na fase líquida. Além disso, tanto as espécies reativas de vida longa quanto de vida curta sofrem reações complexas nessa interface gás/líquido. Portanto, os estudos *in vivo* desempenham um papel fundamental no desenvolvimento da medicina do plasma (Limanowski et al., 2022).

7.1 Estudos *in vivo*

Os efeitos antineoplásicos do plasma foram verificados em modelos animais de diversas neoplasias, incluindo melanoma cutâneo (Alimohammadi et al., 2020; Jung et al., 2023), carcinoma espinocelular cutâneo (Holanda et al., 2023), glioblastoma (Bakhtiyari-Ramezani et al., 2024; Soni et al., 2021), colangiocarcinoma (Vaquero et al., 2020), linfoma (Cheng et al., 2019), câncer de mama (Dezhpour et al., 2023; Mahdikia et al., 2021), câncer pancreático (Liedtke et al., 2017; Partecke et al., 2012), câncer de ovário (Nakamura et al., 2021; Utsumi et al., 2013), câncer colorretal (Freund et al., 2019; Jinno et al., 2022; Jung et al., 2023; Lin, A. G. et al., 2018), carcinoma oral (Qi et al., 2022), câncer de cabeça e pescoço (Wang et al., 2024), câncer gástrico (Takeda et al., 2017) e câncer de pulmão (Qi et al., 2022; Song et al., 2021). Em todos os efeitos adversos reportados são mínimos ou ausentes (figura 3).

Estudos pré-clínicos *in vivo* com CAP demonstraram vários efeitos positivos no tratamento do câncer, seja por exposição direta ou indireta, incluindo efeitos antineoplásicos dependentes da dose (Jung et al., 2023), redução do volume tumoral (Freund et al., 2019; Jung et al., 2023), redução do crescimento tumoral (Alimohammadi et al., 2020; Jinno et al., 2022; Mahdikia et al., 2021; Utsumi et al., 2013), aumento da sobrevida (Liedtke et al., 2017; Mahdikia et al., 2021; Nakamura et al., 2021; Saadati et al., 2018), aumento da expressão de marcadores de apoptose (Jung et al., 2023; Mahdikia et al., 2021; Partecke et al., 2012), redução da expressão de marcadores de proliferação celular (Partecke et al., 2012; Qi et al., 2022; Wang et al., 2024), redução da ocorrência de metástases intraperitoneais (Takeda et al., 2017), ausência de efeitos adversos sistêmicos (Kos et al., 2017; Liedtke et al., 2017; Qi et al., 2022; Takeda et al., 2017), potencialização de drogas quimioterápicas (Alimohammadi et al., 2020; Soni et al., 2021), indução de morte celular imunogênica (Lin, A. G. et al., 2018; Mahdikia et al., 2021; Nakamura et al., 2021) e ocorrência do efeito abscopal (Jinno et al., 2022; Mahdikia et al., 2021).

O uso de PAM administrado intraperitonealmente mostrou resultados promissores em modelos de tumores intra-abdominais. Takeda et al. (2017) utilizaram um modelo de camundongo estabelecido pela injeção intraperitoneal de células de câncer gástrico (células GCIY-EGFP) para avaliar a eficácia do meio ativado por plasma na inibição da formação de metástases peritoneais. Os resultados indicaram que o número médio de nódulos metastáticos peritoneais maiores que 1 mm foi 10 (faixa de 7 a 15) no grupo controle e 0 (faixa de 0 a 6) no grupo PAM. A porcentagem de formação de metástase peritoneal foi de 100% (5/5) no grupo controle e 40% (2/5) no grupo PAM, sem eventos adversos observados.

Nakamura et al. (2021) investigaram a lavagem intraperitoneal com solução de Ringer lactato ativado por plasma em células de câncer de ovário murino (ES2). Os autores observaram o recrutamento de macrófagos do tipo M1 para o tumor, indicando que o PAS poderia desencadear uma resposta imunológica antitumoral. Além disso, a administração intraperitoneal de PAS inibiu significativamente a progressão do câncer de ovário no abdômen, aumentando a taxa de sobrevida geral.

O plasma demonstrou efeito sinérgico com outras modalidades de tratamento. Um estudo aplicou CAP a tumores residuais (tumor mamário 4T1/melanoma B16F10) imediatamente após a ressecção cirúrgica. Comparados com os camundongos não tratados (grupo apenas com cirurgia), os camundongos tratados com CAP apresentaram controle significativamente melhor do crescimento tumoral e prolongamento da sobrevida. Além disso, foi observado um aumento nos níveis de calreticulina nos tecidos tumorais residuais após o tratamento com CAP, sugerindo o surgimento de uma resposta imunológica anticâncer (Chen et al., 2021).

Outro estudo avaliou a combinação de CAP com radioterapia no tratamento de hepatoblastoma (células HepG2) em camundongos. O tratamento resultou numa redução do volume tumoral de 19,7% para o grupo tratado com CAP, 35,4% para o grupo de radioterapia e 53,7% para o grupo que recebeu ambos os tratamentos. A análise estatística demonstrou uma diferença significativa entre os três grupos, reforçando o potencial dessa nova estratégia terapêutica no controle de tumores malignos (Lin, L. et al., 2018).

O aprimoramento dos efeitos antitumorais da eletroquimioterapia em um modelo de melanoma (células B16-F10) também foi relatado. Os resultados revelaram que os camundongos não tratados sobreviveram em média 28,5 dias. A eletroquimioterapia (ECT) combinada com um jato de plasma mostrou-se a mais eficaz, aumentando a sobrevida em mais 24 dias em comparação com os controles, seguida por ECT isolada, que resultou em um aumento significativo de 19 dias adicionais. A ECT combinada com plasma de descarga de

barreira dielétrica levou a um aumento não significativo de 7,6 dias adicionais. Nem DBD nem o jato de plasma isoladamente impactaram significativamente a sobrevida, com o jato de plasma aumentando a sobrevida apenas em 3,6 dias (Daeschlein et al., 2013). O plasma também demonstrou potencial para aumentar o efeito antineoplásico de quimioterápicos. Um estudo investigando a combinação de CAP e doxorrubicina no tratamento do câncer de mama (células 4T1) em camundongos demonstrou superior inibição tumoral em comparação com a doxorrubicina isolada, além de reduzir danos hepáticos e nefrotoxicidade associados à quimioterapia (Dezhpour et al., 2023). Um resumo dos estudos pré-clínicos in vivo realizados em camundongos é apresentado na Tabela 2.

Tabela 2: Lista de estudos pré-clínicos in vivo com CAP contra modelos de tumor em camundongos, detalhando o dispositivo utilizado, os parâmetros experimentais do tratamento e os principais resultados alcançados.

Modelo de Tumor	Dispositivo de Plasma	Exposição (Modo/Tempo)	Resultados
Melanoma (Células B16F10) (Daeschlein et al., 2013)	Jato de plasma kINPen 09® (gás argônio, fluxo ~ 8 L/min) e plasma DBD, voltagem (14 kV), taxa de repetição de pulso (100-400 Hz), potência elétrica dissipada na descarga do gás (167-237 mW)	Exposição direta/exposição por 2 × 3 min com DBD (pausa de 30 s após cada tratamento de 3 min) e 5 min com Jato de plasma	Sinergismo com quimioterapia e eletroquimioterapia, levando à maior sobrevivência
Câncer pancreático (Células 6606PDA) (Liedtke et al., 2017)	Jato de plasma kINPen MED®/gás argônio	Exposição indireta/injeção intraperitoneal/1 mL de meio ativado por plasma (PAM) por 10 min	Redução do crescimento tumoral; aumento da sobrevida média e apoptose; diminuição da proliferação tumoral; tratamento considerado seguro
Câncer gástrico (Células GCIY-EGFP) (Takeda et al., 2017)	Jato de plasma/gás argônio/10 kV, alimentado por fonte de energia comercial de 60 Hz	Exposição indireta – injeção intraperitoneal/6 mL de meio ativado por plasma	Redução do crescimento tumoral; aumento da sobrevida média e apoptose; diminuição da proliferação tumoral;

		(PAM) por 5 min	tratamento considerado seguro
Hepatoblastoma (Células HepG2) (Lin, L. et al., 2018)	Jato de plasma/gás argônio e oxigênio/voltagem de saída (3 kV), corrente (40 mA), potência média 12 W	Exposição direta por 20 s	Regressão do volume tumoral e aumento da apoptose, especialmente em combinação com radioterapia; tratamento considerado seguro
Carcinoma espinocelular cutâneo (Câncer de pele induzido por UV) (Pasqual-Melo et al., 2020)	Jato de plasma kINPen®/gás argônio	Exposição direta por 3 min	Redução da progressão de lesões semelhantes a SCC induzidas por UVB; diminuição da proliferação celular
Colangiocarcinoma (Células EGI-1) (Vaquero et al., 2020)	Jato de plasma/gás hélio (fluxo 1 L/min), amplitude (9 kV), ciclo de trabalho (14%), frequência de repetição (30 kHz)	Exposição direta por 1 min	Redução do tamanho do tumor e diminuição da taxa de crescimento; indução de dano no DNA e apoptose das células tumorais
Câncer ovariano (Células ES2) (Nakamura et al., 2021)	Jato de plasma/gás argônio e oxigênio (fluxo 2 L/min), 10 kV, alimentado por fonte de energia comercial de 60 mA 60 Hz	Exposição indireta – injeção intraperitoneal/10 mL de solução Ringer ativada por 5 min	Inibição da progressão tumoral; aumento na sobrevivência geral; ativação da resposta imune
Câncer de mama (Células 4T1) (Mahdikia et al., 2021)	Jato de plasma/gás hélio/frequência (20 kHz), potência total de entrada (1 W)	Exposição direta por 300 s	Redução do crescimento tumoral e do peso; efeito abscopal; aumento da sobrevivência e apoptose; indução da morte celular imunogênica

Melanoma (Células B16F10) e Câncer de mama (Células 4T1) (Chen et al., 2021)	CAP portátil alimentado por ar ambiente (aCAP)/voltagem (6 V) e fluxo 16,8 L/min	Exposição direta por 1, 2, 3 e 4 min	Sinergismo com cirurgia, levando à inibição do crescimento tumoral, sobrevivência prolongada e indução de morte celular imunogênica
Melanoma (Células A375), carcinoma espinocelular oral (Tca-8113) e Câncer de pulmão (A549) (Qi et al., 2022)	Plasma DBD/voltagem aplicada aos eletrodos foi senoidal a 15 kHz com uma voltagem de pico a pico de 6 kV; a potência total foi de 40 W	Exposição indireta – injeção intratumoral/5 mL de solução salina ativada por 10 min	Inibição do crescimento tumoral e da proliferação celular; tratamento considerado seguro
Carcinoma colorretal (Células CT26) (Jinno et al., 2022)	Plasma DBD/Pulsos de alta voltagem (25 kV) com largura de pulso de 20, 60 ou 90 ns em uma taxa de repetição de 100 pulsos/s	Exposição direta por 10 min	Limitação do crescimento tumoral; efeito abscopal
Câncer de mama (Células 4T1) (Dezhpour et al., 2023)	Jato de plasma/gás argônio (fluxo 2 L/min) ou hélio (fluxo 4 L/min) e oxigênio (fluxo 0,2 L/min), voltagem (20 kV), frequência (18 kHz)	Exposição indireta/injeção intratumoral/5 mL de meio ativado por 3 min	Inibição do crescimento tumoral, particularmente em combinação com quimioterapia (doxorubicina); redução da toxicidade hepática e renal induzida por doxorubicina
Melanoma (Células B16F10) e Câncer colorretal (Células MC38) (Jung et al., 2023)	Sistema de tocha MediPL®/gás argônio (fluxo 2 L/min)	Exposição direta/exposição por 2, 5 ou 15 min	Redução do volume e peso tumoral; diminuição da proliferação tumoral; apoptose dependente da dose.

Câncer de cabeça e pescoço (Células Fadu e SCC7) (Wang et al., 2024)	Piezobrush® PZ2/tecnologia de descarga direta piezoelétrica	Exposição direta por 1 min	Redução do crescimento tumoral e do peso; sobrevida prolongada; efeito sinérgico com bloqueio de ponto de verificação imunológico (PD-L1) e quimioterapia (cisplatina).
Glioblastoma (Células U-87 MG) (Bakhtiyari-Ramezani et al., 2024)	Jato de plasma/gás hélio ou argônio (fluxo 2 L/min)/frequência (20 kHz), voltagem (4,5 kV)	Exposição direta e indireta/tempo de exposição variável, com base nos valores IC50 obtidos a partir dos resultados in vitro	Redução do tamanho tumoral; aumento da taxa de sobrevivência; melhoria da função motora geral.

8 Ensaios clínicos

A terapia com plasma tem mostrado bons resultados em pacientes humanos com queratose actínica, uma lesão pré-neoplásica que pode preceder o carcinoma espinocelular cutâneo (Arisi et al., 2021; Daeschlein et al., 2013; Friedman et al., 2017; Wirtz et al., 2018). No estudo de Daeschlein et al. (2013), o CAP foi eficaz no tratamento de uma lesão no couro cabeludo resistente ao tratamento com terapia fotodinâmica, lasers ablativos e criocirurgia. Por outro lado, Friedman et al. (2017) relataram resolução completa em 53% (9/17) das lesões após um único tratamento de 1 a 2 minutos. Paralelamente, Wirtz et al. (2018) observaram uma resposta clínica em 55% das lesões avaliadas e resolução completa em 23% após administração de CAP duas vezes por semana por 2 minutos durante um mês.

Ensaios clínicos também foram realizados para avaliar o tratamento com plasma em humanos com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço localmente avançado em tratamento paliativo. Os benefícios observados incluem redução da contaminação bacteriana, controle da dor e melhora na qualidade de vida dos pacientes (Metelmann et al., 2018, 2015; Schuster et al., 2016). Um estudo relatou resposta clínica em cerca de um terço (4/12) dos pacientes (Metelmann et al., 2018, 2015). Da mesma forma, outro estudo mostrou uma resposta parcial em 33% (2/6) dos indivíduos, com uma redução de 80% na área tumoral em um dos pacientes (Metelmann et al., 2015). O tratamento é considerado seguro, com efeitos

adversos leves e locais, como dor, sangramento, edema, sialorreia e necrose (Schuster et al., 2016).

Um estudo clínico de fase I foi conduzido com 20 pacientes humanos com tumores em estágio IV ou recorrentes de várias origens histológicas. O tratamento consistiu em uma combinação de cirurgia e administração de CAP no leito cirúrgico. A terapia demonstrou segurança e potencial para prevenir a recorrência do câncer, mesmo em pacientes com margens comprometidas (Canady et al., 2023).

Até onde se sabe, o único caso clínico veterinário foi realizado em um felino com três carcinomas espinocelulares cutâneos em região da cabeça. A terapia demonstrou benefício clínico, com uma lesão em remissão completa, um em remissão parcial e estabilidade para outra lesão. A remissão completa foi confirmada histologicamente. As duas lesões restantes apresentaram aumento na expressão de caspase-3 e TNF-alfa, sugerindo a indução da apoptose celular tumoral. Os efeitos adversos foram limitados a eritema e crostas nas áreas tratadas (Holanda et al., 2023).

Os protocolos utilizados no tratamento de tumores em humanos (Metelmann et al., 2018, 2015; Schuster et al., 2016) e em medicina veterinária são semelhantes, consistindo em ciclos de tratamento. Cada ciclo consistia em 3 administrações semanais de plasma, seguidas de uma semana sem exposição. A área tumoral era continuamente escaneada por 1 min/cm² a uma distância de 8 mm. O disparo de voltagem variava de 2 kV a 3 kV com frequência de 1 MHz e era modulado a 2,5 kHz com um ciclo de trabalho do plasma de 1:1. O gás utilizado pode ser argônio ou hélio, com uma taxa de fluxo de 2 L/min a 6 L/min.

9 Limitações

Embora a aplicação clínica do plasma na oncologia seja promissora, existem algumas limitações a serem consideradas. A exposição direta ao plasma tem uma profundidade limitada de penetração para as ERONS, restringindo sua aplicação a tumores superficiais na pele (Dubuc et al., 2018). Combinar o tratamento com plasma com a cirurgia pode permitir o acesso a tecidos mais profundos ou de difícil acesso, mas aumenta a invasividade do procedimento (Canady et al., 2023). Como alternativa, o tratamento indireto via injeção de meio ativado por plasma pode permitir o acesso a tecidos subcutâneos ou cavidades corporais (Takeda et al., 2017; Yan et al., 2021). No entanto, ainda é uma questão aberta se os mecanismos de ação dos tratamentos diretos e indiretos são os mesmos em termos de seus efeitos anticancerígenos. No tratamento direto, o tecido alvo é exposto tanto aos componentes

físicos (por exemplo, campos elétricos fortes, radiação ultravioleta) quanto aos componentes químicos (por exemplo, radicais livres, moléculas neutras) do CAP. Em contraste, o tratamento indireto elimina todos os aspectos físicos do CAP, deixando principalmente ERONS de longa duração (por exemplo, H_2O_2 , NO_2^- , NO_3^- e ONOO^-) (Moszczyńska, Roszek e Wiśniewski, 2023; Sklias, Sousa e Girard, 2021). Além disso, embora o CAP seja considerado seguro e bem tolerado, os efeitos adversos potenciais incluem crostas, eritema, edema, dor, sangramento, queimação e necrose (Holanda et al., 2023; Kos et al., 2017; Schuster et al., 2016). Outro grande desafio na integração do plasma frio na prática clínica é a falta de padronização nos arranjos experimentais. Variações em dispositivos geradores de plasma, protocolos de tratamento e parâmetros de exposição dificultam a reprodutibilidade e tornam as comparações entre estudos difíceis (Biscop et al., 2019; Sklias, Sousa e Girard, 2021).

Por fim, apesar de a terapia com o plasma ser bem tolerada por pacientes humanos (Metelmann et al., 2018, os pacientes veterinários tendem a necessitar de anestesia prévia à terapia com o CAP, o que torna a frequência terapêutica um desafio ainda a ser superado (Holanda et al., 2023).

10 Perspectivas

O CAP tem potencial para uso clínico em medicina humana e veterinária como uma terapia oncológica isolada ou em combinação com outras modalidades terapêuticas, incluindo cirurgia, quimioterapia, terapia fotodinâmica e eletroquimioterapia. O CAP pode ser associado à cirurgia durante o período intraoperatório, ajudando a controlar margens comprometidas e prevenindo a recorrência do tumor. A excisão cirúrgica prévia pode reduzir o desafio da penetração do plasma. Além disso, sua seletividade por células malignas torna o tratamento seguro (Canady et al., 2023). O CAP pode exercer um efeito sinérgico com a quimioterapia, potencializando os efeitos citotóxicos dos medicamentos, promovendo o processo de morte celular via apoptose e mitigando o fenômeno de resistência a medicamentos ao desregular genes de resistência (Mateu-Sanz et al., 2022; Pefani-Antimisiari et al., 2021). Além disso, o CAP pode aumentar significativamente os efeitos antineoplásicos da radioterapia (Kenari et al., 2021; Momeni et al., 2023), da terapia fotodinâmica (Momeni et al., 2023) e da eletroquimioterapia (Daeschlein et al., 2013), sugerindo o potencial de sensibilizar as células cancerígenas para o tratamento. O uso de CAP também pode induzir um fenômeno conhecido como plasmaporção, que envolve o campo elétrico do plasma e a

geração de poros na membrana plasmática, facilitando o influxo de agentes quimioterápicos e potencializando a eletroporação (Vijayarangan et al., 2020; Wu et al., 2023). Outra perspectiva para o uso clínico de CAP é o controle da infecção local e o alívio da dor, o que pode ser útil para pacientes com tumores ulcerados, infectados e dolorosos em cuidados paliativos (Metelmann et al., 2015). Por fim, protocolos terapêuticos clínicos devem ser mais objetivamente estabelecidos, pois aumentar os parâmetros de intensidade e o tempo de exposição celular ao CAP pode influenciar diretamente seus efeitos antineoplásicos; no entanto, também pode aumentar a probabilidade de efeitos adversos (Boeckmann et al., 2020).

11 Considerações Finais

O CAP é uma terapia promissora, com versatilidade na produção de diferentes entidades, incluindo campos eletromagnéticos, radiação UV, partículas carregadas e espécies de vida curta e longa, que podem inibir a proliferação e reduzir a viabilidade de células cancerígenas de várias origens. Seu potencial para uso clínico em oncologia humana e veterinária pode ser explorado devido aos seus efeitos antineoplásicos, seletividade por células malignas e ausência de efeitos adversos sistêmicos ou locais graves. Ainda permite sua combinação com outras terapias estabelecidas, como cirurgia, quimioterapia, radioterapia, terapia fotodinâmica e eletroquimioterapia. Por fim, seu fácil manuseio e portabilidade permite tratamentos ambulatoriais e/ou cirúrgicos além de laboratoriais. Entretanto, estudos futuros são necessários para entender o papel do CAP no tratamento de paciente veterinários com câncer, uma vez que o número de ensaios é limitado, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, além de possuir gargalos metodológicos críticos.

REFERÊNCIAS

- ABU RACHED, N. *et al.* Cold Plasma Therapy in Chronic Wounds—A Multicenter, Randomized Controlled Clinical Trial (Plasma on Chronic Wounds for Epidermal Regeneration Study): Preliminary Results. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 15, p. 5121, 4 ago. 2023.
- ADAMOVICH, I. *et al.* The 2017 Plasma Roadmap: Low temperature plasma science and technology. **Journal of Physics D: Applied Physics**, v. 50, n. 32, p. 323001, 16 ago. 2017.
- ALIMOHAMMADI, M. *et al.* Cold Atmospheric Plasma Is a Potent Tool to Improve Chemotherapy in Melanoma In Vitro and In Vivo. **Biomolecules**, v. 10, n. 7, p. 1011, 8 jul. 2020.
- ALMEIDA-FERREIRA, C. *et al.* Cold atmospheric plasma for breast cancer treatment: what next? **Medical Gas Research**, v. 15, n. 1, p. 110–111, mar. 2025.
- ANKIT VERMA *et al.* Current advances in cancer treatment: A comprehensive review of therapeutic strategies and emerging innovations. **World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences**, v. 18, n. 1, p. 274–282, 30 abr. 2024.
- ARISI, M. *et al.* Cold Atmospheric Plasma (CAP) for the Treatment of Actinic Keratosis and Skin Field Cancerization: Clinical and High-Frequency Ultrasound Evaluation. **Dermatology and Therapy**, v. 11, n. 3, p. 855–866, 18 jun. 2021.
- ATTRI, P. *et al.* Plasma treatment causes structural modifications in lysozyme, and increases cytotoxicity towards cancer cells. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 182, p. 1724–1736, jul. 2021.
- BAKHTIYARI-RAMEZANI, M. *et al.* Comparative assessment of direct and indirect cold atmospheric plasma effects, based on helium and argon, on human glioblastoma: an in vitro and in vivo study. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, p. 3578, 13 fev. 2024.
- BENNETT, A. *et al.* Characterisation of a Cold Atmospheric Pressure Plasma Torch for Medical Applications: Demonstration of Device Safety. **Applied Sciences**, v. 11, n. 24, p. 11864, 14 dez. 2021.
- BISAG, A. *et al.* Plasma-activated Ringer's Lactate Solution Displays a Selective Cytotoxic Effect on Ovarian Cancer Cells. **Cancers**, v. 12, n. 2, p. 476, 18 fev. 2020.
- BISCOP *et al.* Influence of Cell Type and Culture Medium on Determining Cancer Selectivity of Cold Atmospheric Plasma Treatment. **Cancers**, v. 11, n. 9, p. 1287, 1 set. 2019.
- BOECKMANN, L. *et al.* Cold Atmospheric Pressure Plasma in Wound Healing and Cancer Treatment. **Applied Sciences**, v. 10, n. 19, p. 6898, 1 out. 2020.

- BOUCEIRO MENDES, R.; ALPALHÃO, M.; FILIPE, P. UVB phototherapy in the treatment of vitiligo: State of the art and clinical perspectives. **Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine**, v. 38, n. 3, p. 215–223, 16 maio 2022.
- BOURKE, P. et al. Microbiological interactions with cold plasma. **Journal of Applied Microbiology**, v. 123, n. 2, p. 308–324, ago. 2017.
- BRANÝ, D. *et al.* Cold Atmospheric Plasma: A Powerful Tool for Modern Medicine. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 8, p. 2932, 22 abr. 2020.
- BREHMER, F. *et al.* Alleviation of chronic venous leg ulcers with a hand-held dielectric barrier discharge plasma generator (PlasmaDerm[®] VU -2010): results of a monocentric, two-armed, open, prospective, randomized and controlled trial (NCT 01415622). **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 29, n. 1, p. 148–155, 25 jan. 2015.
- CANADY, J. *et al.* The First Cold Atmospheric Plasma Phase I Clinical Trial for the Treatment of Advanced Solid Tumors: A Novel Treatment Arm for Cancer. **Cancers**, v. 15, n. 14, p. 3688, 20 jul. 2023.
- CERNEI, N. *et al.* Current affairs in the use of medical ozone. Biological effects. Mechanisms of action. **Moldovan Journal of Health Sciences**, v. 10, n. 3, p. 65–72, set. 2023.
- CHEN, G. *et al.* Portable air-fed cold atmospheric plasma device for postsurgical cancer treatment. **Science Advances**, v. 7, n. 36, 3 set. 2021.
- CHEN, Z. *et al.* Cold atmospheric plasma delivery for biomedical applications. **Materials Today**, v. 54, p. 153–188, abr. 2022.
- CHENG, F. *et al.* Cold Plasma with Immunomodulatory Properties Has Significant Anti-Lymphoma Activities in Vitro and In Vivo. **Blood**, v. 134, n. Supplement_1, p. 5307–5307, 13 nov. 2019.
- DAESCHLEIN, G. *et al.* Comparison between cold plasma, electrochemotherapy and combined therapy in a melanoma mouse model. **Experimental Dermatology**, v. 22, n. 9, p. 582–586, 16 set. 2013.
- DAESCHLEIN. Skin and wound decontamination of multidrug-resistant bacteria by cold atmospheric plasma coagulation. **JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft**, v. 13, n. 2, p. 143–149, 16 fev. 2015.
- DE MOURA, C. E. B. et al. A combined treatment for self-traumatic chronic skin lesions associated with post-surgical neuropathic pain in a domestic cat: a pharmacological and cold atmospheric plasma approach. **Veterinary Research Communications**, v. 48, n. 5, p. 3263–3270, 12 out. 2024.

- DEZHPOUR, A. *et al.* Effects of cold atmospheric-pressure plasma in combination with doxorubicin drug against breast cancer cells in vitro and in vivo. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 209, p. 202–210, nov. 2023.
- DOMONKOS, M. *et al.* Applications of Cold Atmospheric Pressure Plasma Technology in Medicine, Agriculture and Food Industry. **Applied Sciences**, v. 11, n. 11, p. 4809, 24 maio 2021.
- DUBUC, A. *et al.* Use of cold-atmospheric plasma in oncology: a concise systematic review. **Therapeutic Advances in Medical Oncology**, v. 10, 1 jan. 2018.
- ERMAKOV, A. M. *et al.* Dose-Dependent Effects of Cold Atmospheric Argon Plasma on the Mesenchymal Stem and Osteosarcoma Cells In Vitro. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 13, p. 6797, 24 jun. 2021.
- FANG, T. *et al.* Injectable cold atmospheric plasma-activated immunotherapeutic hydrogel for enhanced cancer treatment. **Biomaterials**, v. 300, p. 122189, set. 2023.
- FOFANA, M. *et al.* Selective treatments of prostate tumor cells with a cold atmospheric plasma jet. **Clinical Plasma Medicine**, v. 17–18, p. 100098, mar. 2020.
- FREUND, E. *et al.* Physical plasma-treated saline promotes an immunogenic phenotype in CT26 colon cancer cells in vitro and in vivo. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 634, 24 jan. 2019.
- FRIEDMAN, P. C. *et al.* Successful treatment of actinic keratoses using nonthermal atmospheric pressure plasma: A case series. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 76, n. 2, p. 349–350, fev. 2017.
- GAY-MIMBRERA, J. *et al.* Clinical and Biological Principles of Cold Atmospheric Plasma Application in Skin Cancer. **Advances in Therapy**, v. 33, n. 6, p. 894–909, 2016.
- GEORGESCU, N.; LUPU, A. R. Tumoral and Normal Cells Treatment With High-Voltage Pulsed Cold Atmospheric Plasma Jets. **IEEE Transactions on Plasma Science**, v. 38, n. 8, p. 1949–1955, ago. 2010.
- GJIKI, E. *et al.* Adaptation of Operational Parameters of Cold Atmospheric Plasma for in Vitro Treatment of Cancer Cells. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 10, n. 11, p. 9269–9279, 2018.
- GRAVES, D. B. Reactive Species from Cold Atmospheric Plasma: Implications for Cancer Therapy. **Plasma Processes and Polymers**, v. 11, n. 12, p. 1120–1127, 18 dez. 2014.
- HARLEY, J. C.; SUCHOWERSKA, N.; MCKENZIE, D. R. Cancer treatment with gas plasma and with gas plasma-activated liquid: positives, potentials and problems of clinical translation. **Biophysical Reviews**, v. 12, n. 4, p. 989–1006, 2020.

- HOLANDA, A. G. A. *et al.* Use of Cold Atmospheric Plasma in the Treatment of Squamous Cell Carcinoma: in vitro Effects and Clinical Application in Feline Tumors: A Pilot Study. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 53–54, p. 100773, mar. 2023.
- ISBARY, G. *et al.* Cold atmospheric plasma devices for medical issues. **Expert Review of Medical Devices**, v. 10, n. 3, p. 367–377, 9 maio 2013.
- IZADJOO, M. *et al.* Medical applications of cold atmospheric plasma: state of the science. **Journal of Wound Care**, v. 27, n. Sup9, p. S4–S10, 1 set. 2018.
- JHA, N. *et al.* Generation and Role of Reactive Oxygen and Nitrogen Species Induced by Plasma, Lasers, Chemical Agents, and Other Systems in Dentistry. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2017, n. 1, 24 jan. 2017.
- JINNO, R. *et al.* Antitumor abscopal effects in mice induced by normal tissue irradiation using pulsed streamer discharge plasma. **Journal of Physics D: Applied Physics**, v. 55, n. 17, p. 17LT01, 28 abr. 2022.
- JUNG, J.-M. *et al.* Anticancer Effect of Cold Atmospheric Plasma in Syngeneic Mouse Models of Melanoma and Colon Cancer. **Molecules**, v. 28, n. 10, p. 4171, 18 maio 2023.
- KARKI, S. B. *et al.* Miniature Non-thermal Plasma Induced Cell Cycle Arrest and Apoptosis in Lung Carcinoma Cells. **Plasma Chemistry and Plasma Processing**, v. 40, n. 1, p. 99–117, 14 jan. 2020.
- KAUSHIK, N. *et al.* The inactivation and destruction of viruses by reactive oxygen species generated through physical and cold atmospheric plasma techniques: Current status and perspectives. **Journal of Advanced Research**, v. 43, p. 59–71, jan. 2023.
- KAUSHIK, N. K. *et al.* Cytotoxic macrophage-released tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) as a killing mechanism for cancer cell death after cold plasma activation. **Journal of Physics D: Applied Physics**, v. 49, n. 8, p. 084001, 2 mar. 2016.
- KAUSHIK. Preventing the Solid Cancer Progression via Release of Anticancer-Cytokines in Co-Culture with Cold Plasma-Stimulated Macrophages. **Cancers**, v. 11, n. 6, p. 842, 18 jun. 2019.
- KEIDAR, M. *et al.* Cold plasma selectivity and the possibility of a paradigm shift in cancer therapy. **British Journal of Cancer**, v. 105, n. 9, p. 1295–1301, 2011.
- KEIDAR, M. *et al.* Plasmas for Treating Cancer: Opportunities for Adaptive and Self-Adaptive Approaches. **Trends in Biotechnology**, v. 36, n. 6, p. 586–593, 2018.
- KEIDAR, M.; BEILIS, I. I. **Plasma Medicine**. [s.l.: s.n.].

- KENARI, A. J. *et al.* Therapeutic effect of cold atmospheric plasma and its combination with radiation as a novel approach on inhibiting cervical cancer cell growth (HeLa cells). **Bioorganic Chemistry**, v. 111, p. 104892, jun. 2021.
- KIM, J. Y. *et al.* A flexible cold microplasma jet using biocompatible dielectric tubes for cancer therapy. **Applied Physics Letters**, v. 96, n. 20, 17 maio 2010.
- KIM, S. J.; CHUNG, T. H. Cold atmospheric plasma jet-generated ERONS and their selective effects on normal and carcinoma cells. **Scientific Reports**, v. 6, n. February, p. 1–14, 2016.
- KLETZSCHKUS, K. *et al.* Emission of Ultraviolet Radiation from 220 to 280 NM by a Cold Physical Plasma Generating Device. **Health Physics**, v. 119, n. 1, p. 153–159, jul. 2020.
- KOS, S. *et al.* Safety aspects of atmospheric pressure helium plasma jet operation on skin: In vivo study on mouse skin. **PLoS ONE**, v. 12, n. 4, p. 1–15, 2017.
- KUGLER, P. *et al.* Cold Atmospheric Plasma Reduces Vessel Density and Increases Vascular Permeability and Apoptotic Cell Death in Solid Tumors. **Cancers**, v. 14, n. 10, 1 maio 2022.
- KUSAKCI-SEKER, B.; DEMIRYAK-AKDEMIR, M. The effect of non-thermal atmospheric pressure plasma application on wound healing after gingivectomy. **International Wound Journal**, v. 17, n. 5, p. 1376–1383, 27 out. 2020.
- LAROUSSI, M. Cold Plasma in Medicine and Healthcare: The New Frontier in Low Temperature Plasma Applications. **Frontiers in Physics**, v. 8, 20 mar. 2020.
- LEE, J. *et al.* Anticancer effects of cold atmospheric plasma in canine osteosarcoma cells. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 12, p. 1–13, 2020.
- LI, Y. *et al.* Assessment of efficacy and safety of UV-based therapy for psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. **Annals of Medicine**, v. 54, n. 1, p. 159–169, 31 dez. 2022.
- LIEDTKE, K. R. *et al.* Non-thermal plasma-treated solution demonstrates antitumor activity against pancreatic cancer cells in vitro and in vivo. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 8319, 16 ago. 2017.
- LIMANOWSKI, R. *et al.* Preclinical Cold Atmospheric Plasma Cancer Treatment. **Cancers**, v. 14, n. 14, p. 3461, 16 jul. 2022.
- LIN, A. G. *et al.* Non-thermal plasma induces immunogenic cell death *in vivo* in murine CT26 colorectal tumors. **OncoImmunology**, v. 7, n. 9, p. e1484978, 2 set. 2018.
- LIN, L. *et al.* Non-thermal plasma inhibits tumor growth and proliferation and enhances the sensitivity to radiation in $\square$ vitro and in $\square$ vivo. **Oncology Reports**, 28 set. 2018.

- LIU, D. *et al.* **Cold atmospheric pressure plasmas in dermatology: Sources, reactive agents, and therapeutic effects** *Plasma Processes and Polymers* Wiley-VCH Verlag, , 1 abr. 2020.
- LOENHOUT, J. VAN *et al.* Cold Atmospheric Plasma-Treated PBS Eliminates Immunosuppressive Pancreatic Stellate Cells and Induces Immunogenic Cell Death of Pancreatic Cancer Cells. **Cancers**, v. 11, n. 10, p. 1597, 19 out. 2019.
- LUCENA, S. *et al.* Combined Treatments with Photodynamic Therapy for Non-Melanoma Skin Cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 10, p. 25912–25933, 28 out. 2015.
- MA, Y. *et al.* Non-Thermal Atmospheric Pressure Plasma Preferentially Induces Apoptosis in p53-Mutated Cancer Cells by Activating ROS Stress-Response Pathways. **PLoS ONE**, v. 9, n. 4, p. e91947, 23 abr. 2014.
- MAHDIKIA, H. *et al.* Gas plasma irradiation of breast cancers promotes immunogenicity, tumor reduction, and an abscopal effect in vivo. **OncoImmunology**, v. 10, n. 1, 29 jan. 2021.
- MATEU-SANZ, M. *et al.* Cold atmospheric plasma enhances doxorubicin selectivity in metastatic bone cancer. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 189, p. 32–41, ago. 2022.
- METELMANN, H. *et al.* Treating cancer with cold physical plasma: On the way to evidence-based medicine. **Contributions to Plasma Physics**, v. 58, n. 5, p. 415–419, 22 jun. 2018.
- METELMANN, H.-R. *et al.* Head and neck cancer treatment and physical plasma. **Clinical Plasma Medicine**, v. 3, n. 1, p. 17–23, jun. 2015.
- METELMANN, H.-R.; WOEDTKE, T. VON; WELTMANN, K.-D. **Comprehensive Clinical Plasma Medicine**. 1. ed. Cham: Springer International Publishing, 2019.
- MILLER, V.; LIN, A.; FRIDMAN, A. Why Target Immune Cells for Plasma Treatment of Cancer. **Plasma Chemistry and Plasma Processing**, v. 36, n. 1, p. 259–268, 2016.
- MIN, T. *et al.* Therapeutic Effects of Cold Atmospheric Plasma on Solid Tumor. **Frontiers in Medicine**, v. 9, 13 maio 2022.
- MIRPOUR, S. *et al.* Cold atmospheric plasma as an effective method to treat diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 10440, 26 jun. 2020.
- MOMENI, S. *et al.* Increased radiosensitivity of melanoma cells through cold plasma pretreatment mediated by ICG. **Journal of Radiation Research**, v. 64, n. 5, p. 751–760, 22 set. 2023.

- MORAIS, I. D. *et al.* Preventing *Candida albicans* Contamination on Packaged Ti-6Al-4V Alloy Surfaces by Cold Atmospheric Plasma Treatment. **ACS Applied Bio Materials**, 17 fev. 2025.
- MOSZCZYŃSKA, J.; ROSZEK, K.; WIŚNIEWSKI, M. Non-Thermal Plasma Application in Medicine—Focus on Reactive Species Involvement. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 16, p. 12667, 11 ago. 2023.
- MURILLO, D. *et al.* Exploring the Use of Cold Atmospheric Plasma to Overcome Drug Resistance in Cancer. **Biomedicines**, v. 11, n. 1, p. 208, 14 jan. 2023.
- NACIRI, M.; DOWLING, D.; AL-RUBEAI, M. Differential Sensitivity of Mammalian Cell Lines to Non-Thermal Atmospheric Plasma. **Plasma Processes and Polymers**, v. 11, n. 4, p. 391–400, 19 abr. 2014.
- NAKAMURA, K. *et al.* Preclinical Verification of the Efficacy and Safety of Aqueous Plasma for Ovarian Cancer Therapy. **Cancers**, v. 13, n. 5, p. 1141, 7 mar. 2021.
- PARTECKE, L. I. *et al.* Tissue Tolerable Plasma (TTP) induces apoptosis in pancreatic cancer cells in vitro and in vivo. **BMC Cancer**, v. 12, n. 1, p. 473, 15 dez. 2012.
- PASQUAL-MELO, G. *et al.* Plasma Treatment Limits Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Development In Vitro and In Vivo. **Cancers**, v. 12, n. 7, p. 1993, 21 jul. 2020.
- PEFANI-ANTIMISIARI, K. *et al.* Synergistic effect of cold atmospheric pressure plasma and free or liposomal doxorubicin on melanoma cells. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 14788, 20 jul. 2021.
- PORAMAPIJITWAT, P. *et al.* Selective Cytotoxicity of Lung Cancer Cells—A549 and H1299—Induced by Ringer’s Lactate Solution Activated by a Non-thermal Air Plasma Jet Device, Nightingale®. **Plasma Chemistry and Plasma Processing**, v. 43, n. 4, p. 805–830, 13 jul. 2023.
- PRIVAT-MALDONADO, A. *et al.* ROS from Physical Plasmas: Redox Chemistry for Biomedical Therapy. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2019, p. 1–29, 8 out. 2019.
- QI, M. *et al.* In Vivo Metabolic Analysis of the Anticancer Effects of Plasma-Activated Saline in Three Tumor Animal Models. **Biomedicines**, v. 10, n. 3, p. 528, 23 fev. 2022.
- QIN, J. *et al.* Cold Atmospheric Plasma Activates Selective Photothermal Therapy of Cancer. **Molecules**, v. 27, n. 18, p. 5941, 13 set. 2022.
- RAI, V. *et al.* Targeted Therapies in Cancer Treatment: Unveiling the Latest Breakthroughs and Promising Approaches. **Journal for Research in Applied Sciences and Biotechnology**, v. 2, n. 6, p. 175–183, 10 jan. 2024.

REUTER, S.; WOEDTKE, T. VON; WELTMANN, K.-D. The kINPen—a review on physics and chemistry of the atmospheric pressure plasma jet and its applications. **Journal of Physics D: Applied Physics**, v. 51, n. 23, p. 233001, 13 jun. 2018.

REZA LOTFI, M. *et al.* Development and characterization of a spark plasma device designed for medical and aesthetic applications. **Heliyon**, v. 10, n. 12, p. e33042, jun. 2024.

SAADATI, F. *et al.* Comparison of Direct and Indirect cold atmospheric-pressure plasma methods in the B16F10 melanoma cancer cells treatment. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 7689, 16 maio 2018.

SCHUSTER, M. *et al.* Visible tumor surface response to physical plasma and apoptotic cell kill in head and neck cancer. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, v. 44, n. 9, p. 1445–1452, set. 2016.

SHIFANA, A. S. *et al.* A Comprehensive Review on Novel Pathways in Cancer Treatment: Clinical Applications and Future Prospects. **Current Cancer Drug Targets**, v. 24, 25 jul. 2024.

SKLIAS, K.; SOUSA, J. S.; GIRARD, P. M. Role of short- and long-lived reactive species on the selectivity and anti-cancer action of plasma treatment in vitro. **Cancers**, v. 13, n. 4, p. 1–31, 2 fev. 2021.

SOLÉ-MARTÍ, X. *et al.* Plasma-Conditioned Liquids as Anticancer Therapies In Vivo: Current State and Future Directions. **Cancers**, v. 13, n. 3, p. 452, 25 jan. 2021.

SONG, C.-H. *et al.* Cocktail of reactive species generated by cold atmospheric plasma: oral administration induces non-small cell lung cancer cell death. **Journal of Physics D: Applied Physics**, v. 54, n. 18, p. 185202, 6 maio 2021.

SONI, V. *et al.* In Vitro and In Vivo Enhancement of Temozolomide Effect in Human Glioblastoma by Non-Invasive Application of Cold Atmospheric Plasma. **Cancers**, v. 13, n. 17, p. 4485, 6 set. 2021.

TAKEDA, S. *et al.* Intraperitoneal Administration of Plasma-Activated Medium: Proposal of a Novel Treatment Option for Peritoneal Metastasis From Gastric Cancer. **Annals of Surgical Oncology**, v. 24, n. 5, p. 1188–1194, 5 maio 2017.

TIAN, M. *et al.* Metabolome Analysis of Selective Inactivation of Human Melanoma and Normal Cells by Cold Atmospheric Plasma. **Plasma Chemistry and Plasma Processing**, v. 41, n. 2, p. 591–605, 1 mar. 2021.

TORNIN, J. *et al.* Pyruvate Plays a Main Role in the Antitumoral Selectivity of Cold Atmospheric Plasma in Osteosarcoma. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 10681, 23 jul. 2019.

- TROITSKAYA, O. *et al.* Non-Thermal Plasma Application in Tumor-Bearing Mice Induces Increase of Serum HMGB1. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 14, p. 5128, 20 jul. 2020.
- UTSUMI, F. *et al.* Effect of Indirect Nonequilibrium Atmospheric Pressure Plasma on Anti-Proliferative Activity against Chronic Chemo-Resistant Ovarian Cancer Cells In Vitro and In Vivo. **PLoS ONE**, v. 8, n. 12, p. e81576, 18 dez. 2013.
- VAQUERO, J. *et al.* Cold-Atmospheric Plasma Induces Tumor Cell Death in Preclinical In Vivo and In Vitro Models of Human Cholangiocarcinoma. **Cancers**, v. 12, n. 5, p. 1280, 19 maio 2020.
- VIJAYARANGAN, V. *et al.* New insights on molecular internalization and drug delivery following plasma jet exposures. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 589, p. 119874, nov. 2020.
- WANG, Y. *et al.* Cold atmospheric plasma sensitizes head and neck cancer to chemotherapy and immune checkpoint blockade therapy. **Redox Biology**, v. 69, p. 102991, fev. 2024.
- WELTMANN, K.-D.; WOEDTKE, T. VON. Plasma medicine—current state of research and medical application. **Plasma Physics and Controlled Fusion**, v. 59, n. 1, p. 014031, 1 jan. 2017.
- WELZ, C. *et al.* Cold Atmospheric Plasma: A Promising Complementary Therapy for Squamous Head and Neck Cancer. **PLOS ONE**, v. 10, n. 11, p. e0141827, 20 nov. 2015.
- WIRTZ, M. *et al.* Actinic keratoses treated with cold atmospheric plasma. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 32, n. 1, 31 jan. 2018.
- WU, E. *et al.* Plasma poration: Transdermal electric fields, conduction currents, and reactive species transport. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 198, p. 109–117, mar. 2023.
- YAN, D. *et al.* Toward understanding the selective anticancer capacity of cold atmospheric plasma—A model based on aquaporins (Review). **Biointerphases**, v. 10, n. 4, 1 dez. 2015.
- Yan et al. A Physically Triggered Cell Death via Transbarrier Cold Atmospheric Plasma Cancer Treatment. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 12, n. 31, p. 34548–34563, 5 ago. 2020.
- Yan et al. On the selective killing of cold atmospheric plasma cancer treatment: Status and beyond. **Plasma Processes and Polymers**, v. 18, n. 10, 21 out. 2021.
- YAN, D.; SHERMAN, J. H.; KEIDAR, M. Cold atmospheric plasma, a novel promising anti-cancer treatment modality. **Oncotarget**, v. 8, n. 9, p. 15977–15995, 2017.

YANG, Y. *et al.* Effects and Mechanisms of Non-Thermal Plasma-Mediated ROS and Its Applications in Animal Husbandry and Biomedicine. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 21, p. 15889, 2 nov. 2023.

YOSHIKAWA, N.; NAKAMURA, K.; KAJIYAMA, H. Current understanding of plasma-activated solutions for potential cancer therapy. **Free Radical Research**, v. 57, n. 2, p. 69–80, 1 fev. 2023.

ZIRNHELD, J. L. *et al.* Nonthermal Plasma Needle: Development and Targeting of Melanoma Cells. **IEEE Transactions on Plasma Science**, v. 38, n. 4, p. 948–952, abr. 2010.