

<https://doi.org/10.31533/pubvet.v17n6e1398>

## Aspectos do emprego da eletroquimioterapia em cães e gatos: Revisão

Luciano de Paulo Moreira<sup>1</sup>, Poliana Laviola Pedrosa<sup>1</sup>, Bruno Passagem Ventura<sup>1</sup>, Jhulya de Andrade Borges Vieira<sup>1</sup>, Maria Mauri Marques<sup>1</sup>, Isabelly Santos Vale<sup>1</sup>, Tathiany Tavares Costa<sup>1</sup>, Ruslana Simonassi da Silva<sup>1</sup>, Igor Cezar Kniphoff da Cruz<sup>2</sup>, Paulo Sérgio Cruz de Andrade<sup>3</sup>, Karina Preising Aptekmann<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduando(a) da Universidade Federal do Espírito Santo. Departamento de Medicina Veterinária, Alegre – ES, Brasil.

<sup>2</sup>Professor(a) da Universidade Federal do Espírito Santo. Departamento de Medicina Veterinária, Alegre – ES, Brasil.

<sup>3</sup>Médico Veterinário do Instituto Federal do Espírito Santo - Campus de Alegre – ES, Brasil.

\*Autor para correspondência, Email: [lucianodepaulomoreira@hotmail.com](mailto:lucianodepaulomoreira@hotmail.com)

**Resumo.** Em virtude do aumento da longevidade de cães e gatos, distúrbios de caráter senil têm sido mais recorrentes, como as neoplasias. A fim de se obter melhores resultados na terapêutica oncológica, surge a eletroquimioterapia (EQT) como tratamento localizado de tumores, que associa fármacos quimioterápicos a impulsos elétricos. Dessa forma, objetiva-se discutir os aspectos terapêuticos do emprego da EQT em animais de companhia, com destaque no melanoma oral, mastocitoma cutâneo e carcinoma de células escamosas. A EQT se caracteriza por apresentar eletroporação com intensidade de alta voltagem, tempo de aplicação ultracurto, com uso associado de quimioterápicos, como a bleomicina e cisplatina, para promoção de apoptose e necrose tecidual. É de extrema importância se ater a particularidades de cada espécie, a via de administração, o tamanho tumoral, a dosagem e os efeitos colaterais dos fármacos. Efeitos secundários imunológicos e vasculares, por lesão ao tecido endotelial e vasoconstrição, são apontados de forma benéfica no controle tumoral. Distintos eletrodos com diferentes configurações e recomendações de utilização podem ser empregados, como eletrodos em placa ou eletrodos agulha lineares, ou hexagonal. A técnica de EQT promete menores efeitos colaterais e intervenção menos invasiva, quando comparado com procedimento cirúrgico e radioterapia.

**Palavras chave:** Eletroporação, neoplasia, oncologia

## *Aspects of the use of electrochemotherapy in dogs and cats: Review*

**Abstract.** Due to the increased longevity of dogs and cats, senile disorders have been more recurrent, such as neoplasms. In order to obtain better results in cancer therapy, electrochemotherapy (ECT) appears as a localized treatment of tumors, which associates chemotherapy drugs with electrical impulses. Thus, this study aims to discuss the therapeutic aspects of the use of ECT in companion animals, with emphasis on oral melanoma, cutaneous mastocytoma and squamous cell carcinoma. ECT is characterized by electroporation with high voltage intensity and ultra-short application time, with the associated use of chemotherapeutics such as bleomycin and cisplatin, to promote apoptosis and tissue necrosis. It is extremely important to stick to the particularities of each species, the route of administration, tumor size, dosage and side effects of drugs. Immunological and vascular secondary effects, due to damage to the endothelial tissue and vasoconstriction, are considered beneficial in tumor control. Different electrodes with different configurations and recommendations for use can be utilized, such as plate electrodes, or linear or hexagonal needle electrodes. The ECT technique promises fewer side effects and less invasive intervention when compared with surgical procedure and radiotherapy.

**Keywords:** Electroporation, neoplasm, oncology

## Introdução

Em razão dos avanços referentes à prevenção, diagnóstico e tratamento de distintas doenças, culminou-se na maior longevidade de cães e gatos, e este cenário atualmente auxilia na maior ocorrência de distúrbios geriátricos, como as neoplasias. Segundo [Daleck et al. \(2016\)](#), este processo patológico é considerado uma das principais causas de morte tanto em pessoas quanto em animais domésticos, e com isso, as pesquisas se intensificaram para estabelecer a patogenia, a prevenção, o diagnóstico e o tratamento das neoplasias que mais acometem os animais domésticos

Procedimentos cirúrgicos, quimioterapia e radioterapia se inserem como modalidades terapêuticas convencionais aplicáveis em neoplasias. Entretanto, destaca-se a toxicidade proveniente de quimioterápicos antineoplásicos, em função de sua atuação não ser exclusivamente em tecidos neoplásicos, mas também em tecidos que se encontram em renovação constante. Desordens hepáticas, renais, cardiotoxicidade, anemia, êmese, diarreia e hipersensibilidade podem ser citadas como possíveis efeitos colaterais desta classe medicamentosa ([Fernandes & Nardi, 2016](#)).

Os procedimentos cirúrgicos podem apresentar resultados insatisfatórios em razão da possibilidade de recidivas locais, além de processo metastático em linfonodos regionais ou distantes. Além disso, estudos experimentais demonstraram que a ressecção cirúrgica do neoplasma primário se correlaciona com crescimento do índice do surgimento de processos metastáticos ([Daleck et al., 2016](#)). Ainda, se destaca os efeitos negativos a respeito da radioterapia e que surgem de curto a longo prazo após o tratamento neoplásico, sendo fibrose, necrose e perda da função tecidual local como as principais complicações ([Abreu, 2019](#)). Nesse cenário, surge a eletroquimioterapia (EQT) como tratamento localizado de tumores superficiais, que associa fármacos quimioterápicos a impulsos elétricos de forte intensidade, que provocam eletroporação reversível da membrana das células e que possibilita a passagem do quimioterápico para células do tecido neoplásico ([Brunner, 2016](#); [Otero et al., 2021](#); [Rangel et al., 2008](#)). Os impactos antitumorais da EQT se baseiam na apoptose celular imunogênica, com consequência na eliminação de células neoplásicas clonogênicas. Logo, esta técnica tem sido utilizada como monoterapia ou combinada para a terapêutica de neoplasmas superficiais ([Vail, 2007](#)).

Além disso, em muitos casos, a EQT é menos invasiva do que o procedimento cirúrgico, provoca menos efeitos colaterais que a radioterapia e pode ser repetida caso necessário, sem o desenvolvimento de quimiorresistência ([Cemazar et al., 2008, 2018](#)). Diante do exposto, é necessário maior entendimento a respeito da técnica de EQT, a fim de se obter informações a respeito das características e sua aplicação em cães e gatos. Objetiva-se com este trabalho discutir os aspectos terapêuticos da EQT em animais de companhia, com destaque no melanoma oral, mastocitoma cutâneo e carcinoma de células escamosas.

## Caracterização da eletroquimioterapia

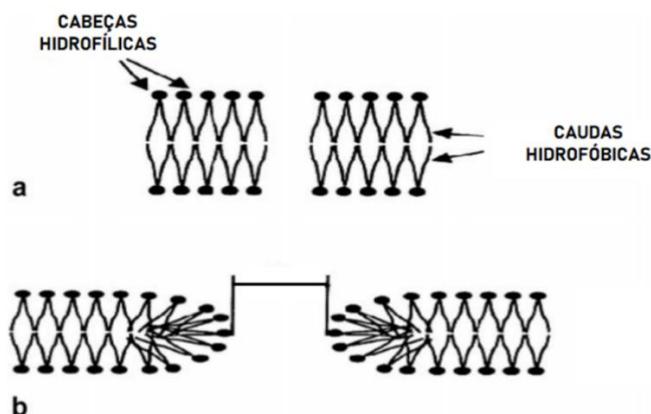
A eletroporação é um fenômeno caracterizado pela exposição celular a um campo elétrico de amplitude suficiente para promover o aumento da permeabilidade da membrana celular ([Kotnik et al., 2019](#)). A eletroporação reversível permite o aumento da permeabilidade de modo temporário, e posteriormente, as células eletroporadas autoreparam sua membrana plasmática a fim de restabelecer a homeostase. Esta modalidade é utilizada na biotecnologia e na medicina para a passagem de moléculas impermeáveis a bicamada fosfolipídica das células, como quimioterápicos na EQT ([Campana et al., 2019](#)). A técnica da EQT se caracteriza por apresentar eletroporação com intensidade de alta voltagem, tempo de aplicação ultracurto, com uso associado de quimioterápicos para promoção de apoptose e necrose tecidual. Além disso, apresenta benefícios como baixo número de seções, custo reduzido, ação efetiva e ausência ou baixa ocorrência de efeitos colaterais ([Brunner, 2016](#)).

O primeiro relato da utilização combinada de pulsos elétricos de alta voltagem, associado a um fármaco quimioterápico, na terapia anticancerígena, ocorreu nos estudos de [Okino & Mohri \(1987\)](#), no qual observaram redução significativa da massa tumoral a após a administração de bleomicina associada a eletroporação celular em células de carcinoma hepatocelular implantadas no subcutâneo de ratos.

O aumento da tensão transmembranar da célula ocorre no momento da exposição a um campo elétrico, em função da diferença da característica elétrica da membrana celular, citoplasma e meio extracelular. No instante em que a bicamada fosfolipídica é exposta a um diferencial no potencial limite,

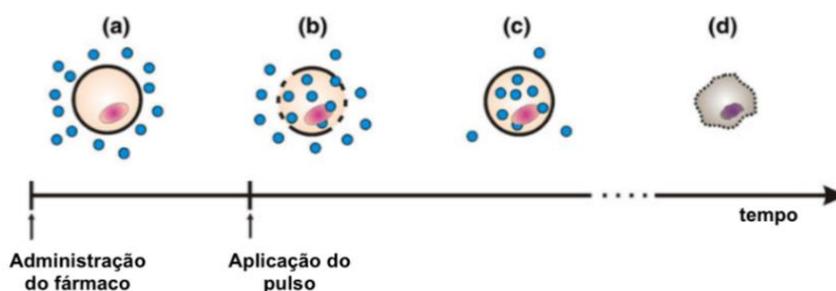
ocorre a permeabilização de sua camada e o surgimento de poros temporários e por meio do defeito da permeabilidade transitória (Spugnini et al., 2016).

A reorganização da membrana plasmática proporcionado pelos pulsos elétricos ocorre por orientação das caudas hidrofóbicas e reposicionamento das cabeças hidrofílicas, de maneira que posicionem de frente para os poros recém surgidos (Figura 1). Esta reorganização ocorre somente em células neoplásicas em função da membrana plasmática destas ter estabilidade reduzida em comparação com células saudáveis (Spugnini et al., 2016)



**Figura 1.** Reorganização da membrana plasmática após aplicação dos pulsos elétricos. (a) - Estrutura fisiológica da membrana celular indicando as cabeças hidrofílicas e caudas hidrofóbicas; (b) - Reorganização da membrana celular com a presença de poros posterior a aplicação do campo elétrico. **Fonte:** Adaptado de Giardino et al. (2006).

Por meio dos poros de permeabilização temporários, ocorre difusão simples de moléculas polares menores, estimuladas pela distinção de concentração no meio intra e extracelular. Este mecanismo que ocorre na porção externa da bicamada fosfolipídicas de células expostas a um campo elétrico promove ao aumento instantâneo e progressivo do princípio ativo no interior e, conseqüentemente, a citotoxicidade proporciona a apoptose celular (Plaschke et al., 2016). A figura 2 ilustra a ação de abertura da membrana celular desde a administração do fármaco e após a aplicação do pulso elétrico.



**Figura 2.** Processo de eletroquimioterapia. (a) - Administração do princípio ativo quimioterápico; (b) - Surgimento de poros na membrana celular posterior a aplicação do campo elétrico; (c) - Penetração do quimioterápico pela membrana celular e entrada no espaço intracelular; (d) - Morte celular. **Fonte:** Adaptado de Miklavčič et al. (2014).

### Fármacos empregados

Para haver adequada resposta antitumoral da EQT, os parâmetros elétricos dos pulsos devem ser aplicados e selecionados de forma que causarão eletroporação reversível das membranas celulares, preferencialmente em todas as células neoplásicas. Outro aspecto a se destacar são as drogas utilizadas em combinação com a eletroporação, que devem possuir transporte limitado ou ausente por meio membrana plasmática e necessitam apresentar alta citotoxicidade no meio intracelular (Cemazar et al., 2008, 2017).

Distintos princípios ativos foram estudados *in vitro* a fim de observar a viabilidade da aplicação em combinação com a eletroporação, como danorrubicina, doxorrubicina, etoposide, paclitaxel, actinomicina D, mitomicina C, 5-fluoruracila, vimblastina, vincristina, ciclofosfamida, carboplatina, cisplatina e bleomicina, porém, apenas a cisplatina e bleomicina possuem características potenciais para a EQT (Brunner, 2016). Recentes estudos demonstram a efetividade de ambos os princípios ativos, entretanto os trabalhos publicados referentes à EQT são em grande parte voltados a pacientes humanos. Na Medicina Veterinária, é necessário se ater a peculiaridades que devem ser levadas em consideração na escolha do agente quimioterápico a ser introduzido na terapêutica (Brunner, 2016).

A cisplatina é um fármaco antineoplásico que exerce sua atividade em distintos tecidos ao realizar a ligação com DNA genômico ou DNA mitocondrial para criar lesões ou bloquear a produção de DNA e mRNA. Consequentemente, este processo promove a interrupção da replicação do DNA e ativação de vias de transdução celulares que culminam em necrose ou apoptose celular (Florea & Büsselberg, 2011). Este princípio ativo transpassa a célula por meio dos transportadores de cobre, em quantidades limitadas, e com a eletroporação ocorre aumento da concentração do fármaco intracelular e, consequentemente, a citotoxicidade de células neoplásicas (Kilari et al., 2016).

Efeitos associados a aplicação de cisplatina são a nefrotoxicidade, ototoxicidade, náusea, êmese, distúrbios neurológicos e mielossupressão. É ainda apontada como altamente tóxica para gatos, sendo o uso contraindicado nesta espécie, em que a aplicação intravenosa pode originar distúrbios agudos como edema pulmonar e efusão pleural. Em cães, é recomendado aplicar solução fisiológica para hidratação anterior a aplicação do medicamento, em sequência utilizar a cisplatina diluída, e posteriormente continuar a infusão de solução fisiológica após a utilização de fármaco, além de monitorar a produção de urina em função da nefrotoxicidade apresentada (Spinosa et al., 2017). A [tabela 1](#) apresenta as doses indicadas para a aplicação da cisplatina em cães e gatos, de acordo com os padrões operacionais de procedimentos eletroquimioterápicos para o tratamento de tumores em animais.

**Tabela 1.** Dosagem de cisplatina a ser administrada em cães e gatos de acordo com o tamanho do tumor (cm<sup>3</sup>) e via de administração via intratumoral (IT) ou intravenosa (IV)

Tamanho do tumor	Cisplatina	
	Administração IV	Administração IT
<1 cm <sup>3</sup>	Não recomendada	1 ml (1 mg)/cm <sup>3</sup>
>1 cm <sup>3</sup>	Não recomendada	0.5 – 1 ml (0.5 – 1 mg)/cm <sup>3</sup>

**Fonte:** Adaptado de [Tozon et al. \(2016\)](#).

A bleomicina é um antibiótico constituído de glicopeptídeos quelantes de metal que lisam o DNA pré sintetizado e provoca a separação da cadeia e liberação de bases livres. Essa droga se caracteriza por atuação na fase G2 do ciclo celular e da mitose, porém age em células ativas e em não em divisão (Rang et al., 2015). Em condições fisiológicas, a permeabilidade da bleomicina para o meio intracelular é lento e limitado, em função da dependência direta das proteínas transmembranares, sendo que quando o fármaco é administrado via intratumoral (IT) ou intravenosa (IV) e associado a eletroporação, a bleomicina apresenta citotoxicidade aumentada em até 700 vezes (Spugnini et al., 2016). A [tabela 2](#) apresenta as doses indicadas para a aplicação da bleomicina em cães e gatos, de acordo com os padrões operacionais de procedimentos eletroquimioterápicos para o tratamento de tumores em animais.

**Tabela 2.** Dosagem de bleomicina a ser administradas em cães e gatos de acordo com o tamanho do tumor (cm<sup>3</sup>) e via de administração via intratumoral (IT) ou intravenosa (IV)

Tamanho do tumor	Bleomicina	
	Administração IV	Administração IT
<1cm <sup>3</sup>	300 UI/Kg	0.5ml (1500 UI)/cm <sup>3</sup>
>1cm <sup>3</sup>	300 UI/Kg	0.5 - 1ml (1500 – 3000 UI)/cm <sup>3</sup>

**Fonte:** Adaptado de [Tozon et al. \(2016\)](#).

[Mali et al. \(2013\)](#) concluíram que a bleomicina apresenta maior efetividade quando aplicado IT e pode haver redução do efeito esperado da EQT com bleomicina aplicada IV em função do volume ineficiente ou com concentração inadequada do fármaco durante o procedimento, ou por baixa concentração intersticial no momento da eletroporação, entretanto, também houve redução tumoral significativa com bleomicina aplicada intravenoso. Sendo assim, a via IT é a de eleição para a EQT, em que deve ser realizada a aplicação do quimioterápico e a eletroporação em tempo adequado.

Por outro lado, ressalta-se que a ação citotóxica da bleomicina é tempo e concentração-dependente. O tempo posterior a administração do princípio ativo para a eletroporação instituída de acordo com *European Standard Operating Procedures on Electrochemotherapy* (ESOPE), independentemente da via de aplicação, é de 28 minutos para o término da aplicação dos pulsos, sendo seguida na maioria dos estudos ([Brunner, 2016](#)).

### Efeitos vasculares e imunológicos

A EQT possui ação vascular por dois métodos distintos, mediante lesão no tecido endotelial e por vasoconstrição. A exposição da massa tumoral a uma tensão elétrica permite a captação, com maior facilidade, do quimioterápico pelas células neoplásicas, porém, a eletroporação exerce efeito secundário em células endoteliais dos vasos neoplásicos. Conseqüentemente, ocorre a apoptose endotelial e obstrução do fluxo sanguíneo para o tumor, fenômeno denominado disrupção vascular da EQT, entretanto, este mesmo fenômeno não é percebido em vasos sanguíneos de grande calibre ([Cadossi et al., 2014](#)). O efeito vasoconstritor é designado como bloqueio vascular, em que ocorre sequestro estendido do quimioterápico no tecido alvo e proporciona ação prolongada e eficiente do fármaco. As alterações vasculares promovem a vasoconstrição reflexa das arteríolas aferentes, mediada por meio do sistema nervoso simpático, ao passo que a vasoconstrição em tecido sadio ocorre de forma temporária, porém em tecido neoplásico pode durar de 12 horas a cinco dias e, por outro lado, tecido tumoral em que esta ação vasoconstritora é útil especialmente em neoplasias de caráter hemorrágico por reduzir o fluxo sanguíneo ([Impellizeri et al., 2016](#)).

Nem todas as células neoplásicas são efetivamente eliminadas durante o procedimento em função do pleomorfismo tecidual e distribuição irregular do princípio ativo ([Miklavčič et al., 2014](#)). Posteriormente ao procedimento, as células mutadas iniciam o processo de apoptose em razão das lesões irreparáveis no DNA provocadas pelo quimioterápico, porém, a EQT não promove a degeneração das proteínas de membrana, em que, caso os antígenos específicos da célula tumoral estejam presentes em sua membrana plasmática, podem ser identificados por células inflamatórias que deslocam para o local e proporciona aumento da atividade imunológica ([Cadossi et al., 2014](#)). Com isso, a competência imunológica do indivíduo é essencial para a erradicação total das células neoplásicas após a eletroporação. Em indivíduos imunodeprimidos o número de remissão tumoral posterior ao tratamento com EQT é consideravelmente menor que em organismos imunocompetentes ([Impellizeri et al., 2016](#); [Miklavčič et al., 2014](#)).

### Procedimento eletroquimioterápico

Os equipamentos utilizados neste procedimento são um gerador de pulsos e eletrodos ([Figura 3](#)), que penetram no tecido neoplásico a fim de levar tais pulsos. A máquina produtora de pulsos deve sintetizar potencial elétrico pulsátil preestabelecido de acordo com os polos dos eletrodos, sendo que a quantidade de pulsos e frequência de aplicação devem ser ajustados pelo operador, entretanto a duração dos pulsos dados milionésimos de segundo são pré-configurados ([Brunner, 2017](#)).



**Figura 3.** Gerador de pulsos para eletroquimioterapia VetCP125 com eletrodo agulha acoplado

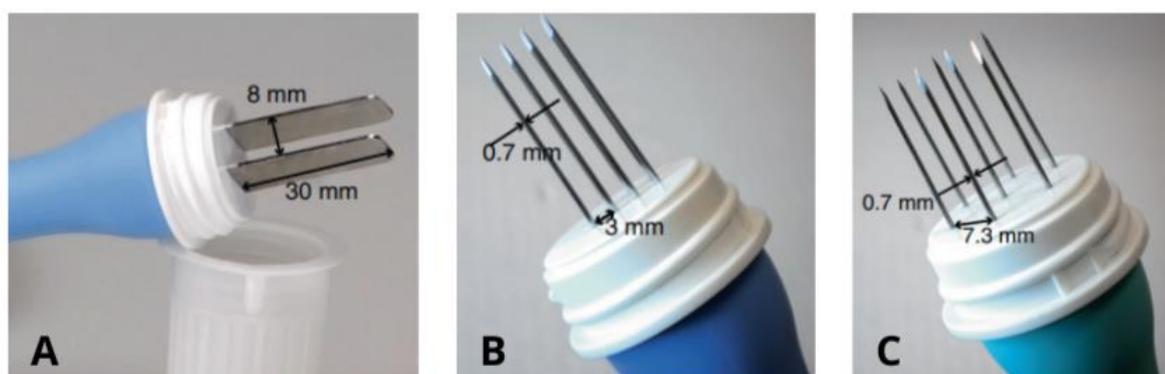
No que tange a aplicação dos pulsos elétricos, distintos eletrodos com diferentes configurações e recomendações de utilização podem ser empregados nesta técnica ([Tabela 3](#) e [Figura 4](#)). Os eletrodos

em placa são posicionados nas bordas da neoplasia a fim de que se contenha o tecido neoplásico entre as hastes, e em função desta característica, pode ser considerado menos invasivo. Por outro lado, os eletrodos em agulha devem penetrar diretamente o tecido a ser eletroporado a fim de reduzir o bloqueio causado pela pele e conseqüentemente é classificado como mais invasivo e, além disso, as agulhas devem adentrar o tumor com objetivo de se obter adequada distribuição do campo elétrico ([Impellizeri et al., 2016](#); [Miklavčič et al., 2014](#)). Caso as dimensões tumorais forem maiores que as agulhas do eletrodo, o procedimento deve iniciar a partir da periferia e proceder em direção ao córtex de forma centrípeta, a fim de se obter eletroporação de todo tecido neoplásico ([Tozon et al., 2016](#)).

**Tabela 3.** Tipo de eletrodos, configurações e indicação de uso

Eléctrodo	Tipo	Configuração	Indicação
Placa	Tipo I	Formados por duas placas que podem ter diferentes espaços entre elas	Nódulos tumorais pequenos e superficiais
Agulha	Tipo II	Com dois conjuntos paralelos de agulhas - configuração linear	Nódulos tumorais de pequeno tamanho, densos e profundos
	Tipo III	Configuração hexagonal	Nódulos tumorais densos, profundos e > 1cm de diâmetro

Fonte: [Impellizeri et al. \(2016\)](#) e [Mir \(2006\)](#).



**Figura 4.** Eletrodos empregados no procedimento eletroquimioterápico. **A** – Eletrodo linear em placa tipo I com hastes de 30mm de comprimento e distância de 8mm. **B** – Eletrodo agulha linear tipo II com agulhas medindo 0.7 mm de espessura e espaçamento de 3 mm. **C** – Eletrodo agulha linear tipo III com agulhas medindo 0.7 mm de espessura e espaçamento de 7.3 mm. Fonte: Adaptado de [Miklavčič et al. \(2014\)](#).

A fim de reduzir o desconforto em virtude da aplicação de pulsos elétricos e a possibilidade de estresse e movimentação do paciente, o que pode impactar no resultado do procedimento, é necessário a utilização de sedação profunda ou anestesia geral. De acordo com [Tozon et al. \(2016\)](#) que descrevem o procedimento operacional padrão de eletroquimioterapia para neoplasia de cães e gatos, para sedação profunda pode-se utilizar medetomidina ou combinação de medetomidina com butorfanol em cães. Em casos de anestesia geral, deve-se pré-mediar com acepromazina e metadona, induzir anestesia geral com propofol, ao passo que durante a anestesia, é recomendado o suporte com fluido ringer com lactato e analgesia com uma dose única de um fármaco analgésico não esteroide.

Previamente ao procedimento de EQT, é importante selecionar o quimioterápico apropriado e a via de sua administração. É necessário diluir a cisplatina (cis-diaminodicloroplatina II), se obtida na forma de pó, em água destilada na concentração de 1 mg/ml; ou caso a solução esteja preparada, pode ser empregada sem necessidade de diluição, sendo por via IT. Caso seja se eleja a bleomicina como quimioterápico de escolha, é necessário diluição em solução salina fisiológica a uma concentração de 3 mg/ml e administração por via IT ou IV. Ao administrar por via IT, o fármaco deve ser aplicado lentamente para evitar extravasamento e procedimento deve ser iniciado imediatamente; e para a administração IV, deve ser injetado em bolus com duração aproximada de 30 segundos e iniciar a aplicação de pulsos oito minutos após finalizar a aplicação ([Tozon et al., 2016](#)).

### Vantagens e desvantagens

O uso da técnica de eletroquimioterapia demonstra apresentar níveis distintos de controle tumoral, com resultados completos ou parciais mesmo empregados em aplicações únicas. Além disso, o processo

de eletroporação atinge apenas células neoplásicas, ao passo que células saudáveis não são afetadas, sendo que os eletrodos possuem capacidade de adentrar a região periférica do tumor e conseqüentemente podem ser utilizados em locais que sofreram tratamento cirúrgico ou radioterápico prévio ([Spugnini et al., 2016](#)).

Em casos em que a remissão da neoplasia não seja alcançada em sessão única, a técnica de EQT pode ser empregue novamente, em função de ser considerada um tratamento de duração curta. Em relação ao custo-benefício, possui grande vantagem em comparação com protocolos quimioterápicos em consequência da EQT se basear em única sessão na maioria dos casos ([Impellizeri et al., 2016](#)). Além disso, a eletroporação possibilita o tratamento nódulos neoplásicos em sítios anatómicos em que não há possibilidade de realizar a exérese cirúrgica, e aprofundar o efeito em locais adjacentes de vasos e nervos, sendo que se pode utilizar no tratamento de massas hemorrágicas ([Cadossi et al., 2014](#)).

A curta duração das sessões de tratamento, baixas doses citostáticas e efeitos colaterais mínimos são apontados com as principais vantagens da técnica. Além disso, é realizado ao nível ambulatorial, portanto, os pacientes não precisam ficar em monitoração prolongada após o procedimento. Atualmente, a disponibilidade de diferentes geradores de pulsos elétricos no mercado é crescente, levando também ao barateamento do preço dos geradores sem perda de confiabilidade ([Tozon et al., 2016](#)).

No que tange às desvantagens do emprego da eletroquimioterapia, o tratamento não apresenta eficácia em metástase à distância, ao passo que, em certas lesões há a necessidade de eletrodos particulares para alcançar o tecido neoplásico, e em razão da pequena variação de configuracional de eletrodos empregados na rotina, o tratamento pode ser limitado ([Spugnini et al., 2016](#)).

Distintos medicamentos formam avaliados para a utilização em associação com a técnica de eletroporação, entretanto somente dois princípios ativos (Bleomicina e Cisplatina) apresentam eficácia no procedimento, em razão de possuir característica lipofóbica, além disso, o fato de ambas as drogas citadas possuir alto custo e de difícil acesso, pode auxiliar para dificuldade a realização do procedimento de eletroquimioterapia. Outro aspecto a destacar, é a necessidade de sedação ou anestesia geral do paciente, e conseqüentemente torna o procedimento com maior duração e impossibilita a realização em ambulatorios ([Impellizeri et al., 2016](#)).

## Neoplasias aplicáveis

### *Melanoma oral*

O melanoma origina-se a partir de células epiteliais denominadas melanócitos e localiza-se principalmente na pele, cavidade oral, trato gastrointestinal e junções mucocutâneas, podendo ser induzido por exposição repetida e intensa à luz ultravioleta. No entanto, a fisiopatologia e fatores de risco para melanoma ainda não são bem esclarecidos ([Moreira et al., 2017](#); [Oliveira Júnior et al., 2022](#); [Santos et al., 2005](#)).

Distintos métodos terapêuticos encontram-se disponíveis para o tratamento de melanoma oral, em que procedimento cirúrgico é o mais utilizado, embora as complicações cirúrgicas sejam frequentes, como, por exemplo, hemorragias, infecções e deiscências de suturas. Além disso, há uma tendência do aumento na taxa de recidiva do tecido neoplásico posteriormente a ressecção cirúrgica incompleta. Avanços na terapêutica do melanoma oral tem como objetivo obter redução dos efeitos colaterais e complicações posteriores a terapia e, sobretudo, maior sobrevida ([Daleck et al., 2016](#)).

[Tellado et al. \(2020\)](#) pesquisaram sobre os fatores que impactam os resultados da aplicação da EQT em cães diagnosticados com melanoma oral e estudaram sobre o efeito de resposta local, tempo de sobrevida, qualidade de vida, tempo de progressão e tempo de sobrevida livre de doença, ao passo que os melhores resultados foram obtidos em pacientes com tumores menores que quatro cm, ausência de envolvimento ósseo e sem metástases, ou seja, ainda nos estádios iniciais da doença (estádio I e II). Tumores maiores tendem a apresentar áreas de necrose e vascularização não homogênea, afetando a distribuição do quimioterápico aplicado e dificultar a inserção do eletrodo no tecido ósseo e no tecido tumoral conjuntamente e gerar mudanças na distribuição do campo elétrico, e conseqüentemente, culminar em tratamento inadequado.

[Kulbacka et al. \(2017\)](#) utilizaram a combinação da EQT com cirurgia a laser de CO<sub>2</sub> para o tratamento de melanoma de cavidade oral estágio IV, com envolvimento mandibular esquerdo e metástase em linfonodo. Observaram benefícios no trans e pós-cirúrgico imediato e tardio, como hemostasia, rápida recuperação das atividades fisiológicas, diminuição da massa tumoral e áreas de necrose local e ausência de sangramento do tecido remanescente. Realizou-se a redução da maior parte do tumor com cirurgia a laser e posteriormente, sessões com administração IV e IT de bleomicina, e apesar da sobrevida de 60 dias, o protocolo combinado de eletroquimioterapia e cirurgia pode ser promissor no tratamento paliativo do melanoma, entretanto, vale ressaltar a importância de testes com a mesma terapêutica em diferentes estádios. [Suzuki et al. \(2018\)](#) descreveram a utilização da EQT, com bleomicina IV, como única modalidade terapêutica, para o tratamento de pinscher de 13 anos com formação nodular da mucosa bucal de aproximadamente 15 mm de diâmetro, diagnosticada como melanoma. Não houve recidiva nos 12 meses de monitoramento clínico. Entretanto, vale ressaltar que o animal apresentava um estágio inicial da neoplasia e que em casos mais complexos podem ocorrer resultados diferentes do relatado.

### *Mastocitoma cutâneo*

O mastocitoma cutâneo (MTC) é considerado a neoplasia cutânea maligna mais frequente em cães, representando cerca de 7-21% dos tumores cutâneos caninos. Se originam de células redondas malignas de origem hematopoiética, com grânulos repletos de inúmeras substâncias vasoativas. Os tumores afetam principalmente a derme, o subcutâneo, o baço, o fígado e os intestinos ([Tilley & Smith Junior, 2014](#)).

A eficácia da EQT aplicada como monoterapia no tratamento de mastocitoma cutâneo é comparada à eficácia do procedimento cirúrgico isolado, em que sua aplicação de forma adjuvante pós ressecção cirúrgica sem margem evidencia resultados favoráveis. O edema local é o efeito colateral mais relatado da técnica, com ocorrência em dois pacientes dos 28 tratados com essa modalidade terapêutica ([Daleck et al., 2016](#)). Em estudo retrospectivo com 51 cães diagnosticados com MTC foram classificados em grupos de tratamento (apenas EQT, EQT trans operatória, EQT adjuvante à cirurgia, cirurgia seguida de EQT). O grupo trans operatório de cães apresentou o melhor intervalo em remissão em terapias combinadas e concluiu-se que a EQT é uma técnica eficaz e flexível que pode ser usada isoladamente ou em combinação com outras terapias. Além disso, a EQT se mostrou mais eficaz em mastocitomas menores que 2 cm e em massas maiores respondem melhor quando associada à cirurgia, principalmente em locais de extremidades e cabeça, onde a cirurgia com intenção curativa envolveria mutilação funcional ([Lowe et al., 2017](#)). [Cemazar et al. \(2017\)](#) avaliaram a eficácia da EQT em cães, em associação com a vacinação *in situ* potencializada pela terapia imunogênica. Em estudo clínico em cães, utilizou-se a EQT em combinação com terapia com IL-12, e evidenciou-se que 72% dos cães obtiveram resposta completa, 11% obtiveram resposta parcial e 6% alcançaram a estabilidade da neoplasia no final do período de observação, que foi de 40 meses. Concluíram que a EQT combinada com a terapia gênica reduziu a taxa de recorrência e preveniu o desenvolvimento de metástases a distância.

### *Carcinoma de células escamosas*

O Carcinoma de Células Escamosas (CCE) é o tumor oral mais comum em gatos domésticos e o segundo tumor oral mais comum em cães ([Soltero-Rivera & Reiter, 2020](#)) e, além disso, se apresentam como aproximadamente 15% dos neoplasmas cutâneos em felinos e seu surgimento é relacionado a exposição solar crônica ([Daleck et al., 2016](#)).

O tratamento único de EQT pode ser considerada uma alternativa de tratamento para gatos com CCE, mesmo em estágios avançados quando a cirurgia não é uma opção. [Tellado et al. \(2022\)](#) compararam duas diferentes doses de bleomicina em protocolos de EQT, como única modalidade de tratamento, para CCE epitelial em gatos. Utilizou-se a dose padrão de bleomicina (15.000 UI/m<sup>2</sup>) e dose reduzida (10.000 UI/m<sup>2</sup>) e observaram que ambas as doses de bleomicina puderam alcançar a mesma taxa de resposta geral, tempo livre da doença e taxa de sobrevida global. A EQT também é uma opção terapêutica para o tratamento de CCE em cavidade oral de cães e apresenta melhores resultados em massas menores com 1-2 cm, apesar de haver casos de remissão total de tumores de até de oito cm ([Simčić et al., 2020](#)). Por outro lado, a técnica também pode ser considerada um tratamento eficaz e seguro para CCE de plano nasal em felinos e pode ser considerado um dos tratamentos de escolha, especialmente em tumores de

baixo estágio. O tamanho do tumor e resposta local ao tratamento são as variáveis que mais influenciaram o tempo de sobrevida e recorrência ou progressão tumoral e com isso, confirma-se que o diagnóstico precoce é fundamental para o sucesso terapêutico de carcinomas localmente invasivos localizados no plano nasal (Simčić et al., 2021).

De acordo com Tellado et al. (2022), a quimioterapia não é uma boa opção para o tratamento de CCE de plano nasal em função da quimiorresistência apresentada. No entanto, a EQT pode superar este aspecto, sendo eficaz no tratamento deste tipo de tecido neoplásico, em especial quando se utiliza de eletrodos de agulha fina em vias nasais, quando comparado com eletrodos padrão, reduz os tempos de anorexia, melhora a recuperação e fornece resultados semelhantes.

### Considerações finais

A técnica de EQT têm se tornado uma importante ferramenta auxiliar no tratamento de neoplasias em cães e gatos. Esta modalidade terapêutica promete menores efeitos colaterais e intervenções menos invasivas, quando comparado com procedimento cirúrgico e radioterapia. Distintos fármacos podem ser empregados no procedimento, entretanto, bleomicina e cisplatina são os principais princípios ativos utilizados em associação com a eletroporação. É necessário atentar-se para a escolha correta dos eletrodos utilizados durante o procedimento de EQT, ao passo que, eletrodos lineares em placa e eletrodos em agulha linear e hexagonal são os principais utilizados.

Em neoplasias aplicáveis, pacientes em estádios iniciais de melanoma oral se beneficiam melhor da EQT, ao passo que a técnica também se mostrou mais eficaz em mastocitomas menores que 2 cm; e massas maiores respondem melhor quando associada à cirurgia, além de eletrodos de agulha no carcinoma de células escamosas de vias nasais apresentam melhor resultado quando comparado com eletrodos padrão. No entanto, vale ressaltar que o assunto carece de estudos acerca de novas abordagens em diferentes tamanhos tumorais, dosagens de fármacos e combinações terapêuticas com outras técnicas, além de trabalhos com maiores amostras para o estabelecimento do uso sistemático da técnica.

### Referências bibliográficas

- Abreu, R. S. (2019). *Neoplasias em novos animais de companhia*. Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal. <https://doi.org/10.24873/j.rpemd.2019.09.455>
- Brunner, C. H. N. (2016). Eletroquimioterapia. In C. R. Daleck & A. B. De Nardi (Eds.), *Oncologia em cães e gatos*. Editora Roca.
- Cadossi, R., Ronchetti, M., & Cadossi, M. (2014). Locally enhanced chemotherapy by electroporation: clinical experiences and perspective of use of electrochemotherapy. *Future Oncology*, 10(5), 877–890. <https://doi.org/10.2217/fon.13.235>.
- Campana, L. G., Edhemovic, I., Soden, D., Perrone, A. M., Scarpa, M., Campanacci, L., Cemazar, M., Valpione, S., Miklavčič, D., & Mocellin, S. (2019). Electrochemotherapy—Emerging applications technical advances, new indications, combined approaches, and multi-institutional collaboration. *European Journal of Surgical Oncology*, 45(2), 92–102. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.11.023>.
- Cemazar, M., Ambrozic Avgustin, J., Pavlin, D., Sersa, G., Poli, A., Krhac Levacic, A., Tesic, N., Lampreht Tratar, U., Rak, M., & Tozon, N. (2017). Efficacy and safety of electrochemotherapy combined with peritumoral IL-12 gene electrotransfer of canine mast cell tumours. *Veterinary and Comparative Oncology*, 15(2), 641–654. <https://doi.org/10.1111/vco.12208>.
- Cemazar, M., Sersa, G., Frey, W., Miklavcic, D., & Teissié, J. (2018). Recommendations and requirements for reporting on applications of electric pulse delivery for electroporation of biological samples. *Bioelectrochemistry*, 122, 69–76. <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2018.03.005>.
- Cemazar, M., Tamzali, Y., Sersa, G., Tozon, N., Mir, L. M., Miklavcic, D., Lowe, R., & Teissie, J. (2008). Electrochemotherapy in veterinary oncology. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(4), 826–831. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-32886-7\\_107](https://doi.org/10.1007/978-3-319-32886-7_107).
- Daleck, C. R., Fonseca, C. S., & Canola, J. C. (2016). *Oncologia em cães e gatos*. Roca.
- Fernandes, S. C., & Nardi, A. D. B. N. (2016). Hemangiossarcomas. In C. R. Daleck, A. B. De Nardi, & S. Rodaski (Eds.), *Oncologia em cães e gatos* (pp. 776–796). Roca, Brasil.

- Florea, A.-M., & Büsselberg, D. (2011). Cisplatin as an anti-tumor drug: cellular mechanisms of activity, drug resistance and induced side effects. *Cancers*, 3(1), 1351–1371. <https://doi.org/10.3390/cancers3011351>.
- Giardino, R., Fini, M., Bonazzi, V., Cadossi, R., Nicolini, A., & Carpi, A. (2006). Electrochemotherapy a novel approach to the treatment of metastatic nodules on the skin and subcutaneous tissues. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 60(8), 458–462. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2006.07.016>.
- Impellizzeri, J., Aurisicchio, L., Forde, P., & Soden, D. M. (2016). Electroporation in veterinary oncology. *The Veterinary Journal*, 217, 18–25. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2016.05.015>.
- Kilari, D., Guancial, E., & Kim, E. S. (2016). Role of copper transporters in platinum resistance. *World Journal of Clinical Oncology*, 7(1), 106–113. <https://doi.org/10.5306/wjco.v7.i1.106>.
- Kotnik, T., Rems, L., Tarek, M., & Miklavčič, D. (2019). Membrane electroporation and electropermeabilization: mechanisms and models. *Annual Review of Biophysics*, 48(6), 63–91. <https://doi.org/10.1146/annurev-biophys-052118-115451>.
- Kulbacka, J., Paczuska, J., Rembiałkowska, N., Saczko, J., Kielbowicz, Z., Kinda, W., Liszka, B., Kotulska, M., Kos, B., & Miklavčič, D. (2017). Electrochemotherapy combined with standard and CO2 laser surgeries in canine oral melanoma. *Slovenian Veterinary Research*, 54(4), 181–186. <https://doi.org/10.26873/SVR-322-2017>.
- Lowe, R., Gavazza, A., Impellizzeri, J. A., Soden, D. M., & Lubas, G. (2017). The treatment of canine mast cell tumours with electrochemotherapy with or without surgical excision. *Veterinary and Comparative Oncology*, 15(3), 775–784. <https://doi.org/10.1111/vco.12217>.
- Mali, B., Miklavcic, D., Campana, L. G., Cemazar, M., Sersa, G., Snoj, M., & Jarm, T. (2013). Tumor size and effectiveness of electrochemotherapy. *Radiology and Oncology*, 47(1), 32–41. <https://doi.org/10.2478/raon-2013-0002>.
- Miklavčič, D., Mali, B., Kos, B., Heller, R., & Serša, G. (2014). Electrochemotherapy: from the drawing board into medical practice. *Biomedical Engineering Online*, 13, 1–20. <https://doi.org/10.1186/1475-925X-13-29>.
- Mir, L. M. (2006). Bases and rationale of the electrochemotherapy. *European Journal of Cancer Supplements*, 4(11), 38–44. <https://doi.org/10.1016/j.ejcsup.2006.08.005>.
- Moreira, M. I., Rodrigues, M. C., Silva, F. L., Araújo, B. M., Gomes, M. S., Liarte, A. de S. C., & Nunes, M. H. V. (2017). Melanoma amelanótico oral em cão jovem: Relato de caso. *Pubvet*, 11(12), 1233–1238. <https://doi.org/10.22256/pubvet.v11n12.1233-1238>
- Okino, M., & Mohri, H. (1987). Effects of a high-voltage electrical impulse and an anticancer drug on in vivo growing tumors. *Japanese Journal of Cancer Research*, 78(12), 1319–1321. <https://doi.org/10.1007/BF02470769>.
- Oliveira Júnior, A. B., Largura, A. P. T., Cota, J. M., Lemos, V. Z., Strelow, I. M., Bedoya, A. O., Garcia-Castro, A. M., & Marcolongo-Pereira, C. (2022). Melanoma amelanótico cutâneo em um cão jovem. *PUBVET*, 16(6), 1–6. <https://doi.org/10.31533/pubvet.v16n06a1127.1-6>.
- Otero, C. V. L., Duarte, E. G., Oliveira, P. P., Oliveira, T. E. de, & Lima, B. T. A. R. (2021). Eletroquimioterapia em mastocitoma canino: Relato de caso. *PUBVET*, 15(3), 1–8. <https://doi.org/10.31533/pubvet.v15n03a774.1-8>.
- Spugnini, E., Azzarito, T., Fais, S., Fanciulli, M., & Baldi, A. (2016). Electrochemotherapy as first line cancer treatment: experiences from veterinary medicine in developing novel protocols. *Current Cancer Drug Targets*, 16(1), 43–52. <https://doi.org/10.2174/156800961601151218155340>.
- Plaschke, C. C., Gothelf, A., Gehl, J., & Wessel, I. (2016). Electrochemotherapy of mucosal head and neck tumors: a systematic review. *Acta Oncologica*, 55(11), 1266–1272. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2016.1207803>.
- Rang, R., Ritter, J. M., Flower, R. J., & Henderson, G. (2015). *Rang & dale farmacologia*. Guanabara - Koogan.
- Rangel, M. M. M., Fernandes, N. C. C., Nagamine, M. K., Fukumasu, H., Oliveira, K. D., Lowe, R., Mir, L. M., Sinhorini, I. L., & Dagli, M. L. Z. (2008). Eletroquimioterapia: uma nova promessa para o tratamento de cânceres em animais. *Clínica Veterinária*, 13(75), 30–36.

- Santos, P. C. G., Costa, J. L., Miyazawa, C. R., & Shimizu, F. A. (2005). Melanoma canino. *Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária*, 6(5), 1–4.
- Simčič, P., Lowe, R., Granziera, V., Pierini, A., Torrigiani, F., & Lubas, G. (2020). Electrochemotherapy in treatment of canine oral non-tonsillar squamous cell carcinoma. A case series report. *Veterinary and Comparative Oncology*, 18(3), 428–432. <https://doi.org/10.1111/vco.12530>.
- Simčič, P., Pierini, A., Lubas, G., Lowe, R., Granziera, V., Tornago, R., Valentini, F., Alterio, G., Cochi, M., & Rangel, M. M. M. (2021). A retrospective multicentric study of electrochemotherapy in the treatment of feline nasal planum squamous cell carcinoma. *Veterinary Sciences*, 8(3), 1–16. <https://doi.org/10.3390/vetsci8030053>.
- Soltero-Rivera, M. M., & Reiter, A. M. (2020). Diseases of the oral cavity and salivary glands. In D. S. Bruyette (Ed.), *Clinical small internal medicine*. Editora Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1002/978119501237>.
- Spinosa, H. S. S., Górnjak, S. L., & Bernardi, M. M. (2017). *Farmacologia aplicada à medicina veterinária*. Koogan Guanabara.
- Suzuki, D. O. H., Berkenbrock, J. A., Frederico, M. J. S., Silva, F. R. M. B., & Rangel, M. M. M. (2018). Oral mucosa model for electrochemotherapy treatment of dog mouth cancer: ex vivo, in silico, and in vivo experiments. *Artificial Organs*, 42(3), 297–304. <https://doi.org/10.1111/aor.13003>.
- Tellado, M., Michinski, S., Impellizeri, J., Marshall, G., Signori, E., & Maglietti, F. (2022). Electrochemotherapy using thin-needle electrode improves recovery in feline nasal planum squamous cell carcinoma—a translational model. *Cancer Drug Resistance*, 5(3), 595–611. <https://doi.org/10.20517/cdr.2022.24>.
- Tellado, M. N., Maglietti, F. H., Michinski, S. D., Marshall, G. R., & Signori, E. (2020). Electrochemotherapy in treatment of canine oral malignant melanoma and factors influencing treatment outcome. *Radiology and Oncology*, 54(1), 68–78. <https://doi.org/10.2478/raon-2020-0014>.
- Tilley, L. P., & Smith Junior, F. W. (2014). *Consulta veterinária em 5 minutos*. Manole Ltda.
- Tozon, N., Tratar, U. L., Znidar, K., Sersa, G., Teissie, J., & Cemazar, M. (2016). Operating procedures of the electrochemotherapy for treatment of tumor in dogs and cats. *Journal of Visualized Experiments*, 116(e54760), 1–7. <https://doi.org/10.3791/54760>.
- Vail, D. M. (2007). Feline lymphoma and lymphoid leukemias. In S. J. Withrow & E. G. MacEwen (Eds.), *Small animal clinical oncology* (pp. 733–752). Saunders Elsevier.

**Histórico do artigo:****Recebido:** 15 de maio de 2023**Aprovado:** 28 de maio de 2023**Licenciamento:** Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0), a qual permite uso irrestrito, distribuição, reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte sejam devidamente creditados.