



UNICEPLAC

Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC

Curso de Medicina Veterinária

Trabalho de Conclusão de Curso

Eletroquimioterapia em cães – Revisão bibliográfica

Gama-DF

2019

RAFAELLA CAROLINE LIMA DE PAULA

Eletroquimioterapia em cães – Revisão bibliográfica

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Medicina Veterinária pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientadora: Profa. Me. Fabiana Sperb Volkweis.

Gama-DF

2019

RAFAELLA CAROLINE LIMA DE PAULA

Eletroquimioterapia em cães – Revisão bibliográfica

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Medicina Veterinária pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Gama, 24 de maio de 2019.

Banca Examinadora



Profa Me. Fabiana Sperb Volkweis
Orientadora



Profa. Dra. Vanessa da Silva Mustafa
Examinador



Profa. Me. Lorena Ferreira Silva
Examinador

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Aparelho eletroporador	08
Figura 2 – Adenocarcinoma hepatoide.....	11
Figura 3 – Melanoma anal.....	12
Figura 4 –Melanoma amelanico em região ocular.....	13
Figura 5 – Melanoma amelanico em cavidade oral.....	13
Figura 6 – Linfoma cutâneo epiteliotrópico.....	14
Figura 7 – Carcinoma de célula escamosas.....	16
Figura 8 – Adenoma perianal	16

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

EQT	Eletroquimioterapia.
BLM	Bleomicina.
CDDP	Cisplatina.
TNM	Tumor/ Linfonodo/ Metástase.
TVT	Tumor venéreo transmissível.
CCE	Carcinoma espinocelular.

Eletroquimioterapia em cães

Rafaella Caroline Lima de Paula¹

Fabiana Sperb Volkweis²

Resumo:

A eletroquimioterapia é um recente protocolo para a terapêutica antitumoral. Caracteriza-se pela administração de drogas citotóxicas, de baixa capacidade de permeabilização, associadas a impulsos elétricos de alta voltagem e curta duração. O uso destes protocolos associados provoca a permeabilidade transitória das células permitindo uma melhor ação do fármaco na célula cancerosa. Estudos apontam a eletroquimioterapia como uma modalidade terapêutica segura e eficaz no tratamento oncológico de animais e traz consigo benefícios como o baixo custo e a facilidade da aplicação. É uma técnica que precisa ser aprimorada e estudada, por ter sido pouco utilizada, tem-se conhecimento de apenas dois fármacos que obtiveram resultados relevantes neste tipo de tratamento. O presente trabalho tem como objetivo apresentar uma revisão de literatura sobre o uso da eletroquimioterapia em cães, abordando informações gerais sobre a técnica e a importância da mesma para a modernização dos tratamentos.

Palavras-chave: Oncologia, neoplasias, eletroporação, terapia antitumoral.

Abstract:

Electrochemotherapy is a recent protocol for antitumor therapy. It is characterized by the administration of cytotoxic drugs, with low permeabilization capacity, associated with high voltage electrical impulses and short duration. The use of these associated protocols causes the transient permeability of the cells allowing a better action of the drug in the cancer cell. Studies point to electrochemotherapy as a safe and effective therapeutic modality in the oncological treatment of animals and brings benefits such as low cost and ease of application. It is a technique that needs to be improved and studied, because it has been little used, we are aware of only two drugs that have obtained relevant results in this type of treatment. The present work aims to review the literature on the use of electrochemotherapy in dogs, addressing information about the technique and the same importance for the modernization of treatments.

Keywords: Oncology, neoplasms, electroporation, antitumor therapy.

¹Graduanda do Curso Medicina Veterinária, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac. E-mail: rafaella.limadepaula@gmail.com.

² Professora do Curso Medicina Veterinária, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Sumário

1	INTRODUÇÃO	07
2	REVISÃO DE LITERATURA	07
2.1	Definição da eletroquimioterapia	07
2.2	Fármacos mais utilizados	09
2.3	Eficácias comprovadas	10
2.3.1	Neoplasias volumosas	10
2.3.2	Neoplasias de origem epitelial ou mesenquimal em pele ou mucosas	11
2.3.3	Melanoma	11
2.3.4	Linfoma cutâneo epiteliotrópico	13
2.3.5	Mastocitoma.....	14
2.3.6	Sarcoma em cavidade oral	14
2.3.7	Tumor venéreo transmissível (TVT).....	15
2.3.8	Carcinoma espinocelular (CCE)	15
3	CONSIDERAÇÕES FINAIS	16
	REFERÊNCIAS	18

1 INTRODUÇÃO

A oncologia veterinária é uma especialidade que estuda as enfermidades neoplásicas em animais. Está em constante inovação e tem demonstrado novas possibilidades de protocolos voltados à terapêuticas antitumorais. Esses tratamentos diferem entre si quanto ao tempo de tratamento, eficácia, efeitos colaterais, reestabelecimento do paciente, segurança e tantas outras questões que são relevantes ao médico veterinário na hora de escolher qual a melhor opção para seu paciente (SILVEIRA *et al.*, 2010).

Em meados do século XIX impulsos elétricos começaram a ser utilizados na terapêutica antitumoral. A administração regional de impulsos elétricos breves e de alta intensidade foi denominada como eletroporação. Esta tem como objetivo, aumentar a permeabilidade da célula, otimizando assim a circulação de substâncias químicas entre os meios intra e extra celular (LARKIN *et al.*, 2007).

A eletroquimioterapia é a associação da eletroporação com a administração de antineoplásicos tendo como objetivo aumentar a concentração intracelular do fármaco antineoplásico, elevando a resposta terapêutica do animal ao tratamento oncológico (SILVEIRA *et al.*, 2010).

O objetivo deste trabalho é abordar as principais informações sobre a eletroquimioterapia, comprovações de sua eficácia e a importância deste tratamento para atualização da oncologia veterinária, baseado no que se é descrito na literatura a respeito do tema.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Definição da eletroquimioterapia

A eletroporação consiste na administração regional de pulsos elétricos de alta intensidade e baixa duração, capaz de aumentar a permeabilidade da membrana celular, permitindo assim que vários elementos tivessem acesso ao meio intracelular com maior facilidade. (LARKIN *et al.*, 2007).

Segundo Daleck e De Nardi (2009), devem ser utilizados pulsos elétricos retangulares, de 1000 a 1300 volts, os mesmos devem durar 100 microssegundos e a corrente máxima devem atingir 16 amperes. Campos elétricos muito altos não são recomendados, visto que acarretariam na destruição da pele e tecidos adjacentes. Para a geração de tais impulsos, é utilizado aparelho próprio denominado eletroporador (figura 1).

Figura 1 – Aparelho eletroporador



Fonte:WEBER, 2017.

É de total importância ressaltar que a eletroporação não possui efeito algum no regresso do tumor caso seja utilizada sozinha, portanto é obrigatório o uso associado à fármacos quimioterápicos, para que haja êxito no tratamento (SILVEIRA *et al.*, 2010).

A eletroquimioterapia (EQT) é uma opção de tratamento para neoplasias, que propõe a aplicação via endovenosa ou intralesional de antineoplásicos associados à eletroporação. Os impulsos elétricos da eletroporação provocam a desestabilização transitória da membrana celular, originando poros que facilitam a entrada desses quimioterápicos na célula, o que aumenta a capacidade dos mesmos de destruírem as células neoplásicas. Além de trazer maior permeabilidade para a membrana celular, o uso de impulsos elétricos associado a quimioterápicos também reduz o fluxo sanguíneo no local do tumor, ocasionando hipóxia e maior acidez no meio extracelular, facilitando assim a necrose do tecido tumoral (SILVEIRA *et al.*, 2010; GUIDUCE, 2011).

A diminuição do fluxo sanguíneo, também prolonga a permanência do quimioterápico no seu local de ação, ocasionando uma melhor eficácia do mesmo. A retenção do quimioterápico em seu sítio-alvo reduz a exposição sistêmica ao fármaco, acarretando em uma menor toxicidade e ao mesmo tempo aumentando a eficácia do protocolo (SPUGNINI, e PORRELLO, 2003; JARM *et al.*, 2010).

Essa terapia permite diminuir as doses de quimioterápicos, usados na quimioterapia tradicional, para que se reduzam os efeitos colaterais e o custo do tratamento. Mas vale ressaltar que durante o procedimento o paciente deve estar obrigatoriamente sob o efeito de anestesia geral (OLIVEIRA *et al.*, 2009; SILVEIRA *et al.*, 2010).

A eletroquimioterapia pode ser utilizada como tratamento alternativo ou complementar ao tratamento cirúrgico quando não há a possibilidade de retirada do tumor com margens de segurança ou quando o proprietário não concordar com tratamento cirúrgico. Além de apresentar um alto índice de regreção, as neoplasias tratadas com eletroquimioterapia possuem baixo percentual de reincidência e/ou metástases (MIR *et al.*, 1998; KODRE *et al.*, 2009).

Apesar de na medicina humana haverem contraindicações do uso da técnica em pacientes com insuficiência cardíaca, renal, pulmonar, hepática, epilepsia ou metástase cerebral, devido aos efeitos colaterais dos fármacos, não há informações descritas de restrições na medicina veterinária (ANJOS; BRUNNER e CALAZANS, 2016).

2.2 Fármacos mais utilizados

Os fármacos normalmente utilizados nos protocolos de eletroquimioterapia são a bleomicina (BLM) e a cisplatina (CDDP). Estes possuem como foco o DNA e ambos possuem baixa permeabilidade celular, mas quando aplicado o impulso elétrico, a ação desses fármacos é significativamente aumentada.

Atualmente o fármaco mais utilizado é a bleomicina por sua significativa potencialização quando associada a eletroporação e citotoxicidade (MIKLAVCIC *et al.*, 2014).

O sulfato de bleomicina é um antibiótico glicopeptídico citotóxico. Ele é utilizado no tratamento de linfomas e carcinomas espinocelulares e pode ser usado no tratamento de cães e gatos. O mesmo também apresenta efeitos colaterais, que podem ser eles gastrointestinais, dermatológicos e/ou respiratórios. Pode provocar fibrose cística, acentuando os efeitos colaterais respiratórios (LANORE, 2004; RODASKI e DE NARDI, 2006).

A eletroporação aumenta em até mil vezes a citotoxicidade da bleomicina e em até setenta vezes da cisplatina (SERSA *et al.*, 1994).

A dose do fármaco para aplicação intralesional deve ser proporcional ao volume do tumor. Deve-se também levar em consideração a localização do mesmo, e se atentar ao sistema de estadiamento clínico TNM (tumor/ linfonodo/ metástase) (VAIL, 2007)

Segundo Silveira *et al* (2010), a utilização intralesional da bleomicina é eficaz e não apresenta efeitos colaterais, entretanto em casos de neoplasias volumosas ou erodo-ulceradas a via endovenosa é a via de eleição para administração do fármaco.

A cisplatina é um sal metálico citotóxico derivado da platina. É utilizada para o tratamento de várias neoplasias em cães, dentre elas o adenoma e o melanoma, porém o animal que faz uso da mesma pode apresentar efeitos colaterais. A alta citotoxicidade da Cisplatina pode causar alterações gastrointestinais, renais e hematológicas. Não é aconselhável o seu uso

em gatos. (LANORE, 2004; RODASKI e DE NARDI, 2006).

Outros medicamentos que também poderiam ser usados neste tipo de tratamento são a carboplatina e a vincristina, porém o aumento da eficácia dos mesmos associados aos impulsos elétricos é muito baixo ou inexistente (ORLOWSKI *et al.*, 1998; GEHL, SKOVSGAARD e MIR, 1998; JAROSZESKI *et al.*, 2000).

2.3 Eficácias comprovadas

Baseando-se no mecanismo de ação, a EQT possui efeito antitumoral na maioria dos tipos de neoplasias, porém sua eficácia é variável de acordo com a origem tumoral (CEMAZAR *et al.*, 2001).

Diferentes respostas podem ser observadas devido à sensibilidade das células ao fármaco, permeabilidade da membrana celular, distribuição do fármaco que está totalmente interligada a irrigação do tumor, e à imunogenicidade tumoral. Remissões significativas podem ser observadas em diferentes tipos tumorais, porém não possui eficácia em neoplasias de origem óssea e hematopoiética. Sua aplicação intralesional não apresenta boas respostas em massas volumosas e/ou erodo-ulceradas, devendo o quimioterápico ser administrado por via endovenosa, nesses casos. Em tumores de formação oriunda de tecidos fibrosos, o tratamento pode ser restrito devido à dificuldade de penetração dos eletrodos e suas agulhas, por esse motivo a passagem dos impulsos elétricos é prejudicada (MIR *et al.*, 1998; CEMAZAR *et al.*, 2001; GIARDINO *et al.*, 2006; CAMPANA *et al.*, 2009; SILVEIRA *et al.*, 2010; SEDLAR *et al.*, 2012; MALI *et al.*, 2013).

A efetividade da eletroquimioterapia também poderá ser influenciada pelo sistema imunológico, visto que devido a fatores como a dificuldade da eletroporação em alcançar todas as células, podem restar células residuais no local. Sendo estas células suficientemente baixas, o próprio sistema imune é capaz de eliminá-las, aumentando as chances de sucesso do tratamento (SERSA *et al.*, 1997; MUFTULER *et al.*, 2006).

2.3.1 Neoplasias volumosas

Spugnini e Porrello (2003) realizaram um estudo em animais de companhia com neoplasias volumosas, porém com ausência de metástases, sem envolvimento ósseo, que não apresentassem outras condições que ameaçassem a vida, acessibilidade do tumor, dentre outras exigências. O estudo apontou a EQT como um tratamento eficaz para neoplasias volumosas, sendo elas recidivas ou não. Na maioria dos casos o tempo de remissão das neoplasias foi grande e os animais apresentaram boas respostas ao tratamento.

2.3.2 Neoplasias de origem epitelial ou mesenquimal em pele ou mucosas

Silveira *et al.* (2010), realizaram um estudo com 34 animais com neofomações solitárias que se originavam em tecido mesenquimal ou epitelial. A eletroquimioterapia com o uso de Bleomicina foi realizada nesses animais com um intervalo mensal entre uma sessão e outra até a remissão total do tumor. Os animais eram avaliados a cada sete dias e, após a remissão, eram feitos retornos bimestrais durante doze meses.

Apenas quatro dos trinta e quatro animais não apresentaram remissão ao tratamento, sendo que três desses apresentavam carcinoma espinocelular e um adenoma sebáceo. Os outros trinta, todos apresentaram remissão total, com o período variando entre uma a três sessões e esses apresentavam neoplasias como: Adenoma sebáceo, Epitelioma, plasmocitoma tegumentar, carcinoma de células basais, melanocitoma, adenocarcinoma sebáceo, adenoma hepatoide, adenocarcinoma hepatoide (figura 2), carcinoma espino celular, Melanoma amelânico (figura 4) .

Contudo, apesar de nem todos os animais terem apresentado remissão total, a EQT foi citada no artigo como um tratamento seguro e eficaz para o tratamento dessas neoplasias.

Figura 2 – Adenocarcinoma hepatoide



Fonte: SILVEIRA *et al.*, (2010).

Na imagem anterior é possível visualizar um adenocarcinoma hepatoide antes do início de suas sessões e após a remissão neoplásica, que ocorreu depois de três sessões que totalizaram 90 dias.

2.3.3 Melanoma

A eficácia da eletroquimioterapia no tratamento de tumores oriundos de melanócitos, foi descrita por autores como Spugnini *et al.*, 2007 e Silveira *et al.*, 2010.

Spugnini *et al.* (2007), realizaram um estudo em uma Yorkshire de seis anos de idade que apresentava uma massa no períneo, que a impossibilitava de defecar. No exame físico que

antecedeu o tratamento, a massa se apresentou com cerca de 10 cm, o suficiente pra obstruir o canal anal da paciente. A cadela foi submetida à EQT e após duas sessões, com um intervalo de uma semana entre elas, o tumor já havia apresentado regressão significativa (figura III). Mais duas sessões foram realizadas e em reavaliação, o tumor apresentava remissão de 50%. O animal já era capaz de defecar naturalmente e permaneceu em remissão parcial por mais dois meses, porém após esse período, o animal apresentou metástase e o proprietário optou por eutanásia. Apesar do posterior agravamento do animal ocasionado por metástase, a eletroquimioterapia foi considerada um tratamento de baixa toxicidade e capaz de permitir a restauração da continência do animal.

Silveira *et al.*, relataram o tratamento de sete animais com melanoma amelanico em região ocular, um melanoma amelanico e um melânico em cavidade oral, um melanoma melânico interdigital e dois melanocitomas palpebrais, totalizando doze pacientes com tumores originários de melanócitos. Neste estudo, todos os animais apresentaram remissão total, variando apenas o período entre uma e três sessões.

Segundo Benites e Melvielle (2003), o tratamento de melanomas por excisão cirúrgica, radioterapia ou quimioterapia apresenta baixa eficiência e torna o prognóstico do paciente ruim.

Figura 3 – Melanoma anal



Fonte: SPUGNINI *et al.*, (2007).

É possível observar na figura 3 um melanoma anal antes da eletroquimioterapia, em que a massa tumoral se encontra obstruindo o orifício anal da paciente e a remissão significativa dessa neoplasia após duas sessões de tratamento.

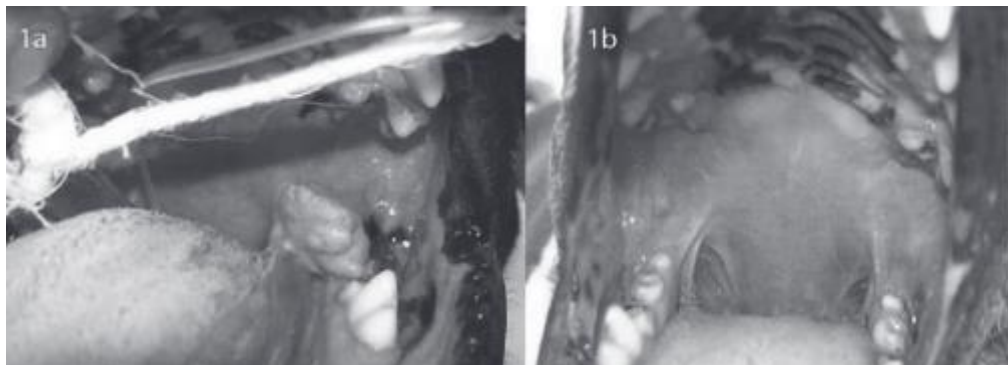
Figura 4 - Melanoma amelanico em região ocular



Fonte: SILVEIRA *et al.*, (2010).

É possível ver na figura 4 o aspecto do melanoma amelanico em região ocular antes do início do tratamento, onde o tumor obstrui totalmente a visão do olho acometido (2a) e a a remissão completa da neoplasia após três sessões eletroquimioterápicas, que totalizaram 90 dias (2b).

Figura 5 – Melanoma amelanico em cavidade oral



Fonte: SILVEIRA *et al.*, (2010).

A figura 5 mostra um melanoma amelanico em mucosa oral antes da eletroquimioterapia (1a) e após 30 dias do início do tratamento (1b), onde é possível observar a remissão parcial da neoplasia.

2.3.4 Linfoma cutâneo epiteliotrópico

Russo e Alexandrino (2018), relataram a utilização da EQT em três cães com linfoma cutâneo epiteliotrópico de linfócitos T com apresentação multifocal.

O primeiro animal era uma fêmea SRD, com lesões ulcerativas nos coxins e lesões em formato de arco em dorso, abdômen, face e mucosa oral. O segundo animal era um macho, Labrador, que apresentava lesões eritematosas em placa e nodulares por todo o corpo. Já o cão número três era uma fêmea, SRD, apresentando lesão alopecica e eritematosa em placa, em

região nasal. Inicialmente os animais foram tratados com protocolo quimioterápico a base de Lomustina, porém nenhum dos animais apresentou melhoras significativas, sendo então encaminhados para a EQT.

Todos os três animais apresentaram remissão total das lesões apresentadas, mas o primeiro deles morreu após a terceira sessão, decorrente de metástases em baço, fígado e medula. Embora tenham concluído a necessidade de mais estudos a respeito do tratamento, os autores julgaram a eletroquimioterapia como uma possível ferramenta terapêutica da doença, visto que houve a remissão clínica total nos três pacientes nos quais eles realizaram o estudo.

Figura 6 - Linfoma cutâneo epiteliotrópico



Fonte: RUSSO e ALEXANDRINO, (2018).

Observa-se na figura 6, linfoma cutâneo em coxim de aspecto ulcerativo antes do início do tratamento (A) e após a remissão tumoral que ocorreu 15 dias depois do início do tratamento.

2.3.5 Mastocitoma

Spugnini *et al.* (2006), realizaram um estudo em 28 cães que tinham mastocitomas removidos de forma incompleta. Os pacientes passaram por duas sessões de EQT, com uma semana de intervalo entre elas. A taxa de resposta foi de 85%, porém 23 animais ainda se encontravam em remissão. O autor concluiu que a eletroquimioterapia pode ser útil para o tratamento de mastocitomas em locais como períneo e cabeça, principalmente devido a serem locais de difícil acesso cirúrgico, pela necessidade de bordas de segurança.

2.3.6 Sarcoma em cavidade oral

Martins *et al.* (2015), relataram o tratamento de um cão, fêmea, SRD, de 13 anos, que pesava 16kg e apresentava um sarcoma em cavidade oral. O tratamento deste animal foi realizado através da associação da EQT com a cirurgia de ressecção do nódulo, com o intuito de evitar um procedimento mais traumático ao animal. Após 15 dias o animal já se apresentava totalmente recuperado, se alimentando bem e sem alterações patológicas locais. Após 25 semanas de sobrevida, a paciente apresentava um bom estado geral e sem sinais de recidiva.

Contudo, neste caso a EQT associada à cirurgia, se apresentou como um tratamento seguro e eficaz para este tipo de neoplasia.

2.3.7 Tumor venéreo transmissível (TVT)

Spugnini *et al.* (2008), compartilharam um estudo feito em três cães, machos, não castrados, diagnosticados com TVT e que não apresentaram resposta ao tratamento com vincristina. Os animais apresentaram resposta já na primeira sessão da EQT, visto que tiveram encolhimento tumoral e diminuição do sangramento, o que evoluiu para uma remissão completa após a segunda sessão. As respostas completas duraram de 24 a 48 meses. O autor relatou também, que todos os animais apresentaram redução do sangramento peniano, micção fisiológica dentro de cinco dias após a primeira realização do tratamento e dois deles apresentaram restauração da continência. Portanto o tratamento não foi considerado somente eficaz, mas responsável por devolver a qualidade de vida aos animais, quase que de forma imediata.

2.3.8 Carcinoma espinocelular (CCE)

Bruder (2015), descreveu o tratamento de um animal da raça Pit Bull, de dez anos, diagnosticado com carcinoma espinocelular na região do prepúcio. O animal já tinha sido submetido a dois procedimentos cirúrgicos em que as margens estavam comprometidas e a recidiva ocorreu em menos de um mês. Após as cirurgias, o animal foi submetido a quatro sessões de quimioterapia, porém novamente o tumor apresentou reincidência, além de fibrose local e estenose de prepúcio.

O animal foi submetido a uma nova cirurgia, porém associada à EQT no transoperatório, o que refletiu em uma remissão completa da neoplasia. Os autores relataram que o tratamento obteve ótima resposta e que reestabeleceu ao animal a qualidade de vida.

Já Silveira *et al.* (2010), apresentaram um estudo no qual realizaram eletroquimioterapia em sete cães com CCE. Dois localizados em região palpebral, dois em lombar, um perianal, um na caudal e um facial, porém 4 pacientes apresentaram remissão total e três não apresentaram remissão, sendo esses os pacientes com as neoplasias localizadas em face, cauda e palpebra.

A quimioterapia foi considerada por Norsworthy *et al.* (2004), um método pouco eficiente no tratamento de CCE, com baixas taxas de respostas e mínima sobrevida, porém segundo Anjos; Brunner e Calazans, (2016), a EQT pode ser considerada como primeira linha terapêutica em casos de tumores perianais e carcinoma de células escamosas (CCE), pois

promove remissão completa (figura 7 e 8).

Figura 7 – Carcinoma de células escamosas



Fonte: ANJOS, BRUNNER e CALAZANS, (2016).

Na figura 7, o autor mostrou a evolução de um cão da raça Pitbull com diagnóstico de carcinoma de células escamosas antes da EQT (A), após 21 dias (B) e após 90 dias, em remissão completa (C).

Figura 8 – Adenoma perianal



Fonte: ANJOS, BRUNNER e CALAZANS, (2016).

A Figura 8 apresenta um cão da raça Teckel com diagnóstico de adenoma perianal antes da EQT (A) e após 21 dias (B). Nota-se redução tumoral significativa em poucos dias de tratamento.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eletroquimioterapia é um procedimento seguro e eficaz e que pode ser associada a cirurgias. Em alguns casos, também é capaz de promover sozinha a remissão total da neoplasia. A técnica apresenta também outros pontos positivos como: baixa toxicidade, poucos efeitos colaterais, baixa taxa de recidiva e excelente custo benefício. Portanto, este pode ser o recurso terapêutico eleito para o tratamento de diversos pacientes, com exceção de neoplasias de

origem ósseas ou hematopoiéticas e também de neoplasias benignas que possam ser removidas em um procedimento cirurgico sem comprometer a qualidade de vida do paciente.

REFERÊNCIAS

- ANJOS, Denner; BRUNNER, Carlos; CALAZANS, Sabryna. Eletroquimioterapia – Uma nova modalidade para o tratamento de neoplasias em cães e gatos. Franca-SP. **Revista de investigação veterinária**. Investigação, 15(1):1-9, 2016. Disponível em: <file:///C:/Users/Carlos/Downloads/1190-4448-1-PB.pdf> Acesso em: 24/mai/18.
- BENITES, Nilson; Melville, Priscilla. Tratamento homeopático de melanoma maligno em cadela. V.2. São Paulo- SP. **Cultura homeopática**. Nº 5. 2003. P. 68- 72. Disponível em: <file:///C:/Users/Carlos/Downloads/91-Article%20Text-280-1-10-20080104.pdf> Acesso em: 10/jun/2019.
- BRUDER, Doris. CARCINOMA ESPINOCELULAR – Relato de caso. 1.ed. São Paulo-SP. **Vet Câncer Oncologia e Patologia Animal**, 2015. Disponível em: <file:///C:/Users/Carlos/Downloads/AnaisdoIIEBEV-VetCancer.pdf> Acesso em: 13/abr/2019.
- CAMPANA, Luca; *et al.* Bleomycin-based electrochemotherapy: clinical outcome from a single institution's experience with 52 patients. **Annals of Surgical Oncology**. 16(1):191-9, 2009. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/23455129_Bleomycin-Based_Electrochemotherapy_Clinical_Outcome_from_a_Single_Institution's_Experience_with_52_Patients Acesso em: 15/jun/2019.
- CEMAZAR, Maja *et al.* Electrochemotherapy of tumours resistant to cisplatin: a study in a murine tumor model. **European Journal of Cancer**. 37: 11661172, 2001. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/e047/eaf17261aaf2a6db08e814bfd4f0bebe10d9.pdf> Acesso em: 24/mai/2018.
- DALECK, Carlos DE NARDI, Andriago. **Oncologia em cães e gatos**. 2.ed. São Paulo: Ed. Roca, 2009. p. 472-479.
- FERRAZ, Ricardo. RELATO DE CASO DE ELETROQUIMIOTERAPIA EM HIPERPLASIA SEBÁCEA EM CADELA. 1.ed. São Paulo-SP. **Vet Câncer Oncologia e Patologia Animal**, 2015. Disponível em: <file:///C:/Users/Carlos/Downloads/AnaisdoIIEBEV-VetCancer.pdf> Acesso em: 13/abr/2019.
- GEHL, Julie; SKOVSGAARD, Torben e MIR, Lluís. Enhancement of cytotoxicity by electroporation: an improved method for screening drugs. **EUJ Cancer**. P. 319-325, 1998. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9635922> Acesso em: 20/05/2019.
- GIARDINO, Roberto. *et al.* Electrochemotherapy a novel approach to the treatment of metastatic nodules on the skin and subcutaneous tissues. **Biomedicine & pharmacotherapy**, v. 60, n. 8, p. 458-462, 2006.
- GUIDUCE, Marcos. **Eletroquimioterapia em cães e gatos**. 1 CD-ROM. Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Medicina Veterinária) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, 2011. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/119372>. Acesso em: 20/mar/2018.
- JARM, Tomas; *et al.* Antivascular effects of electrochemotherapy: implications in treatment of bleeding metastases. **Expert Review Anticancer Therapy**. 10: 729-746, 2010. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20470005>. Acesso em: 23/mar/2019.

JAROSZESKI Mark; *et al.* Toxicity of anticancer agents mediated by electroporation in vitro. **Anticancer Drugs**. 11: 201-208, 2000. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10831279>. Acesso em: 02/mai/2018.

KODRE, Veronika; *et al.* Electrochemotherapy compared to surgery for treatment of canine mast cell tumours. Ljubljana-SL. **In vivo**, v. 23, p. 55-62, 2009. Disponível em: <http://iv.iarjournals.org/content/23/1/55.long>. Acesso em: 19/mai/2018.

LANORE, Didier. **Quimioterapia anticancerígena**. Rio de Janeiro: Editora Roca, 2004.p. 179.

LARKIN, John; *et al.* Electrochemotherapy: aspects of preclinical development and early clinical experience. **Annals of Surgery**, v. 245, n. 3, p. 469-479, 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17435555>. Acesso em: 01/mai/2018.

MALI, Barbara; *et al.* Antitumor effectiveness of electrochemotherapy: a systematic review and meta-analysis. **European Journal Surgery Oncology**. V 39, ed 1, p 4-16. 2013. Disponível em: [https://www.ejso.com/article/S0748-7983\(12\)01215-2/abstract](https://www.ejso.com/article/S0748-7983(12)01215-2/abstract). Acesso em: 24/mai/2018.

MIKLAVCIC ,Damijan; *et al.* Electrochemotherapy: from the drawing board into medical practice. **Biomedical Engineering Online**.13: 29. 2014. Disponível em: <https://biomedical-engineering-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-925X-13-29> Acesso em: 01/mai/2018

MIR, L; *et al.* Effective treatment of cutaneous and subcutaneous malignant tumours by electrochemotherapy. **Brit. J. Canc.**, v. 77, n. 12, p. 2336-2342.1998. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2150377/pdf/brjccancer00088-0282.pdf> Acesso em: 02/mai/2018.

MARTINS, Mariana; *et al.* Eletroquimioterapia associada à nodulectomia para o tratamento de um sarcoma em cavidade oral de um cão - relato de caso. *Investigação* v. 14, n. 3, 2015. Disponível em: <http://publicacoes.unifran.br/index.php/investigacao/article/view/952> Acesso em: 25/fev/2019.

MUFTULER, Tugan; *et al.* In vivo MRI electrical impedance tomography (MREIT) of tumors. **Technology in Cancer Research and Treatment**. 5: 381- 387,2006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15560718> Acesso em: 25/fev/2019.

NORSWORTHY,Gary *et al.* **Carcinoma Escamocelular Cutâneo. O Paciente Felino: Tópicos Essenciais de Diagnóstico e Tratamento**. 2. ed. Barueri: Manole, 2004. cap.126, p. 532 526.

OLIVEIRA, L; *et al.*. **Oncologia em cães e gatos**. São Paulo: Ed. Roca, 2009. p. 600-606,

2009.

ORLOWSKI Setephane; *et al.* Transient electropermeabilization of cells in culture – increase of the cytotoxicity of anticancer drugs. **Biochemical Pharmacology**. 37: 4727-4733, 1998. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2462423> Acesso em: 02/mai/2018.

RODASKI, Suely e DE NARDI, Andrigo. **Quimioterapia antineoplásica em cães e gatos**. Curitiba: Bio editora, 2006. 200p.

RUSSO, Claudia e ALEXANDRINO, Maricy. ELETROQUIMIOTERAPIA NO LINFOMA CUTÂNEO EPITELIOTRÓPICO EM CÃES: RELATO DE TRÊS CASOS. **Onco in Rio**. Fortaleza, 2018. Disponível: http://inrio.vet.br/trabalhos/onco_in_rio_2018.pdf#page=17 Acesso em: 02/mai/2019.

SEDLAR, Ales; *et al.* Potentiation of electrochemotherapy by intramuscular IL-12 gene electrotransfer in murine sarcoma and carcinoma with different immunogenicity. **Radiology Oncology**. 46: 302-311, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3572893/pdf/rado-46-04-302.pdf>. Acesso em: 24/mai/2018.

SERSA, Gregor.; *et al.* Electrochemotherapy: Variable anti-tumor effect on different tumor models. **Bioelectrochem and Bioenerg**, v.35, p.23-27, 1994. Disponível em: <http://lbk.electroporation.net/pdfs/bb1994gs.pdf>. Acesso em: 02/mai/2018.

SILVEIRA, Lucia; *et al.* Utilização de eletroquimioterapia em neoplasias de origem epitelial ou mesenquimal localizadas em pele ou mucosas de cães. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 47, n. 1, p. 55-66, 1/fev/2010. Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/bjvras/article/view/26849/28632>. Acesso em: 07/mai/2019.

SPUGNINI, Enrico e PORRELLO, Alessandro. Potentiation of chemotherapy in companion animals with spontaneous large neoplasms by application of biphasic electric pulses. **Journal of Experimental and Clinical Cancer Research**. 22: 571–580, 2003. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/8648497_Potentiation_of_Chemotherapy_in_Companion_Animals_with_Spontaneous_Large_Neoplasms_by_Application_of_Biphasic_Electric_Pulses. Acessado em: 01/mai/2018.

SPUGNINI, Enrico; *et al.* Adjuvant electrochemotherapy for the treatment of incompletely resected canine mast cell tumors. **Anticancer Research**. 26: 4585–4589, 2006. Disponível em: <http://ar.iijournals.org/content/26/6B/4585.long>. Acesso em: 15/mar/2019.

SPUGNINI, Enrico; *et al.* Local control and distant metastasis after electrochemotherapy of a canine anal melanoma. **In Vivo**. 21: 897–899, 2007. Disponível em: <http://iv.iijournals.org/content/21/5/897.long>. Acesso em: 15/mar/2019.

SPUGNINI, Enrico; *et al.* Biphasic pulses enhance bleomycin efficacy in a spontaneous canine genital tumor model of chemoresistance: Sticker sarcoma. **J. Exp. Clin. Canc. Res.**, v.7, p.58, 2008. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2596090/>. Acesso em: 12/mar/2019.

VAIL, David e WITHROW, Stephen. J. **Tumors of the skin and subcutaneous tissues**.

Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology. 4.ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2007. p. 375-401.

WEBER, Ana. **Tratamento de mastocitoma canino com inibidor de tirosino quinase e uso da eletroquimioterapia no tratamento de carcinoma espino celular oral em cão.** Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Medicina Veterinária) – Universidade de Tuiuti do Paraná, 2017.