
**APLICABILIDADE DA ELETROQUIMIOTERAPIA NA MEDICINA
VETERINÁRIA – REVISÃO DE LITERATURA**

Marcos Vinicius Souza¹

Patrick Eugênio Luz²

Kaique Marques Rodrigues dos Passos³

Nazilton de Paula Reis Filho⁴

RESUMO

A eletroquimioterapia consiste na aplicação de pulsos elétricos com alta intensidade e curta duração, por meio de um aparelho no qual se cria eletroporos na membrana celular, fazendo com que o quimioterápico entre nas células tumorais e gere apoptose celular. Sempre terá um quimioterápico associado a eletroporação, sendo a bleomicina ou a cisplatina os principais fármacos utilizados. A eletroquimioterapia pode ser utilizada como monoterapia, associada a cirurgia ou como adjuvante a cirurgia para diminuir a probabilidade de ser ter uma recidiva local, após a exérese tumoral com margens comprometidas. O procedimento pode ser empregado a neoplasias epiteliais, mesenquimais e células redondas. Desta forma a presente revisão de literatura teve como objetivo principal, estudar a aplicação e o uso da eletroquimioterapia em cães e gatos, assim como expor suas vantagens e desvantagens, para que Médicos Veterinários e outros profissionais da área, possam se atualizar sobre a técnica e servindo de base para estudos futuros, sobre essa nova modalidade de tratamento antitumoral, que vem crescendo nos últimos anos.

1

Palavras-chave: bleomicina; cães; eletroporação; linfonodo.

ABSTRACT

Electrochemotherapy is based in application of high power electrical pulses and short time, through a device in which electropores are created in the cell membrane, carrying in chemotherapeutic drug to enter tumor cells and generate cell apoptosis. There will always be a chemotherapy associated with electroporation, and bleomycin or cisplatin being the main drugs used. Electrochemotherapy can be used as monotherapy, associated with surgery or as an adjuvant to surgery to reduce the possibility of a local recurrence after tumor excision with compromised margins. The procedure can be used for epithelial, mesenchymal and round cell neoplasms. In this way, the present literature review had as its main objective, to study the application and use of electrochemotherapy in dogs and cats, as well as to expose its

¹ Graduado pelo Centro Universitário Filadélfia – UniFil; Médico Veterinário Interno na NeoPet Oncologia Veterinária; E-mail: marcosv8598@gmail.com

² Prof. Msc. Centro Universitário Filadélfia – UniFil/ Universidade Estadual de Londrina – UEL; E-mail: patrick.luz@unifil.br

³ Prof. Centro Universitário Filadélfia – UniFil; Mestrando na Universidade Estadual de Londrina – UEL; E-mail: kaique.passos@unifil.br

⁴ Esp. Me. Dr. Pela Unesp Jaboticabal; Proprietário da NeoPet Oncologia Veterinária; Socio proprietário GuideVet; E-mail: nazilton@hotmail.com

advantages and mistakes, so that Veterinarians and other professionals in the area can update themselves on the technique and also serving as a basis for future studies on this new modality of antitumor treatment, which has been growing in recent years.

Keywords: bleomycin; dogs; electroporation; lymph node.

1 INTRODUÇÃO

A oncologia veterinária é uma especialidade que estuda os mais diversos tipos de alterações neoplásicas em animais. Está sempre inovando e trazendo novas possibilidades de tratamento antitumoral como a eletroquimioterapia. Tratamentos variados quanto ao tempo de tratamento, efeitos colaterais, eficácia, segurança e outras fatores, que são relevantes para a melhor opção de tratamento (SILVEIRA *et al.*, 2010).

A eletroquimioterapia (EQT) é compreendida pela combinação da eletroporação e da quimioterapia, utilizando um método em que se aplica pulsos elétricos, para que desta forma gere poros na membrana celular, fazendo com que o quimioterápico entre nas células tumorais e gere apoptose (PLASCHKE *et al.*, 2016).

A eletroquimioterapia (EQT) pode ser utilizada como monoterapia ou associada a outras modalidades de tratamento antitumoral, como para diminuir a probabilidade de se ter uma recidiva local, após da exérese tumoral cirúrgica. A EQT tem sido muito estudada e difundida na medicina veterinária nas últimas décadas, visto que possui uma boa relação custo benefício para os tutores e pacientes oncológicos, bem como um bom controle local do neoplasma, facilidade na administração e baixos efeitos colaterais (SPUGNINI; BALDI, 2019).

Deste modo, a presente revisão de literatura tem como objetivo estudar a aplicação da eletroquimioterapia em cães e gatos, assim como suas vantagens e desvantagens, servindo para que outros profissionais da área possam se atualizar sobre a técnica e como base para estudos futuros sobre esta nova modalidade de tratamento antitumoral.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 ELETROQUIMIOTERAPIA

O primeiro relato do uso de eletroquimioterapia foi descrito por Okino em 1987, no qual foi publicado um estudo descrevendo o uso de impulsos elétricos de alta tensão, após a

administração de bleomicina em ratos Donryu que possuíam carcinoma hepatocelular (OKINO, 1987).

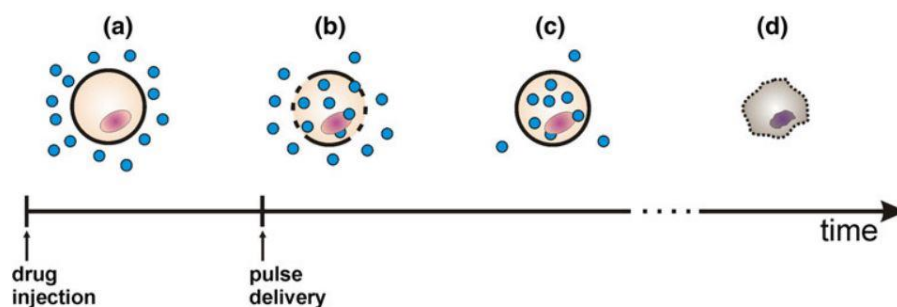
Logo após este trabalho surgiram outros, como o de Mir e colaboradores em 1991, que descobriram que o uso da bleomicina associada a eletroquimioterapia utilizando pulsos elétricos com uma intensidade mínima de 1100-1200 V/cm de campo elétrico potencializa a droga em cerca de 700 vezes (MIR *et al.*, 1991).

A eletroquimioterapia consiste na aplicação de pulsos elétricos com alta intensidade e curta duração, por meio de um aparelho no qual se cria eletroporos na membrana celular após a célula ter sido exposta a campos elétricos. Desta forma ocorre o livre trânsito de moléculas, íons e água entre o meio externo e interno da membrana celular, facilitando assim a entrada do quimioterápico na célula (SPUGNINI; BALDI, 2019).

A eletroporação só irá ocorrer quando o potencial elétrico da membrana celular alcançar valores críticos para o processo, sendo dividida em quatro fases indução, expansão, estabilização e selamento. Estas são compreendidas por indução do campo elétrico na membrana celular, o defeito criado na membrana se expande até que o campo elétrico seja cessado. Com o cessar do campo elétrico ocorre estabilização e a membrana se torna permeável, pôr fim a membrana celular é selada lentamente e assim ocorre apoptose ou necrose celular (TEISSIÉ *et al.*, 2012).

Estas fases podem ser compreendidas pela figura 1, em que se ilustra os acontecimentos com a membrana celular, antes e depois da eletroporação (MIKLAVČIČ *et al.*, 2012).

Figura 1 – (a) Administração do quimioterápico; fase de indução. (b) formação de poros na membrana celular após a eletroporação; fase de expansão/estabilização (c) Selagem da membrana citoplasmática; fase de selamento. (d) Morte celular .



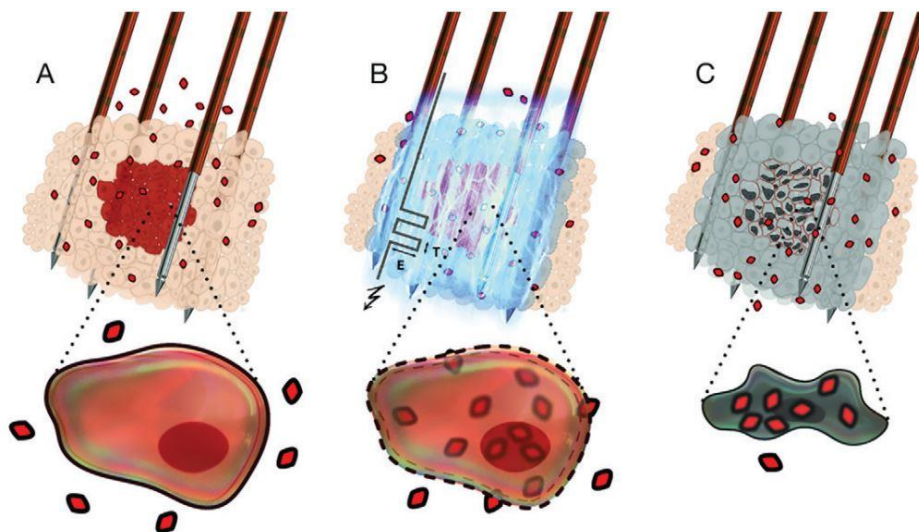
Fonte: Miklavčič *et al.* (2012).

2.2 TÉCNICA

Consiste na eletroporação com um aparelho específico, empregando 1.200 Volts se a distância entre os eletrodos for de 1 cm, ou 600 Volts se a distância entre os eletrodos for de 0,5 cm. Para que ocorra a eletroporação é indispensável o uso de pelo menos 1.000 V/cm, porém se utilizado acima de 1.500 V/cm, os poros se tornam irreversíveis (DALECK; NARDI, 2016).

A figura 2 demonstra os eletrodos que são introduzidos dentro e/ou arredor da neoplasia, que combinada aos pulsos elétricos aumentam a concentração intracelular de quimioterápicos nas células tumorais. Os pulsos elétricos permitem que o quimioterápico entre nas células através do processo de eletroporação, que “aprisiona” a droga em seu interior, através do processo de permeabilização da membrana. Fazendo com o que o quimioterápico seja absorvido e tenha uma citotoxicidade eficaz nas células alvo.

Figura 2 – Ação da eletroquimioterapia a nível celular.



Legenda: Em (A), o quimioterápico em vermelho ao seu redor e a célula ampliada abaixo mostra sua membrana intacta. Já em (B) podemos ver a eletroporação reversível, destacada em azul com a migração do quimioterápico para o interior celular, representado na célula ampliada abaixo. Agora em (C), podemos observar que após os pulsos elétricos, as células recuperam a integridade da membrana, porém entram em apoptose devido à absorção do quimioterápico, que estão representados pelas partículas pretas.

Fonte: Geboers *et al.* (2020).

A eletroporação ainda é aplicada por pulsos, deste modo cada pulso coloca a voltagem determinada como citado acima. Estes pulsos são determinados por quanto tempo a voltagem empregada fica estável, pode ser aplicada por segundos (s), milissegundos (ms) e

microssegundos (μ s), desta forma quando se emprega os pulsos por um período, cria-se uma onda “quadrada”, pelo fato de a voltagem dos eletrodos saírem de 0 Volts para em média 1.000 Volts rapidamente (DALECK; NARDI, 2016).

É importante salientar que cada aparelho trabalha com uma voltagem, assim como com pulsos preestabelecidos, como 4, 6 e 8 pulsos por exemplo (FIGURA 3). Cada aparelho apresenta um ciclo de pulsos em determinado tempo, que pode levar de microssegundos a segundos.

Figura 3 - Gerador de pulsos BK 100.



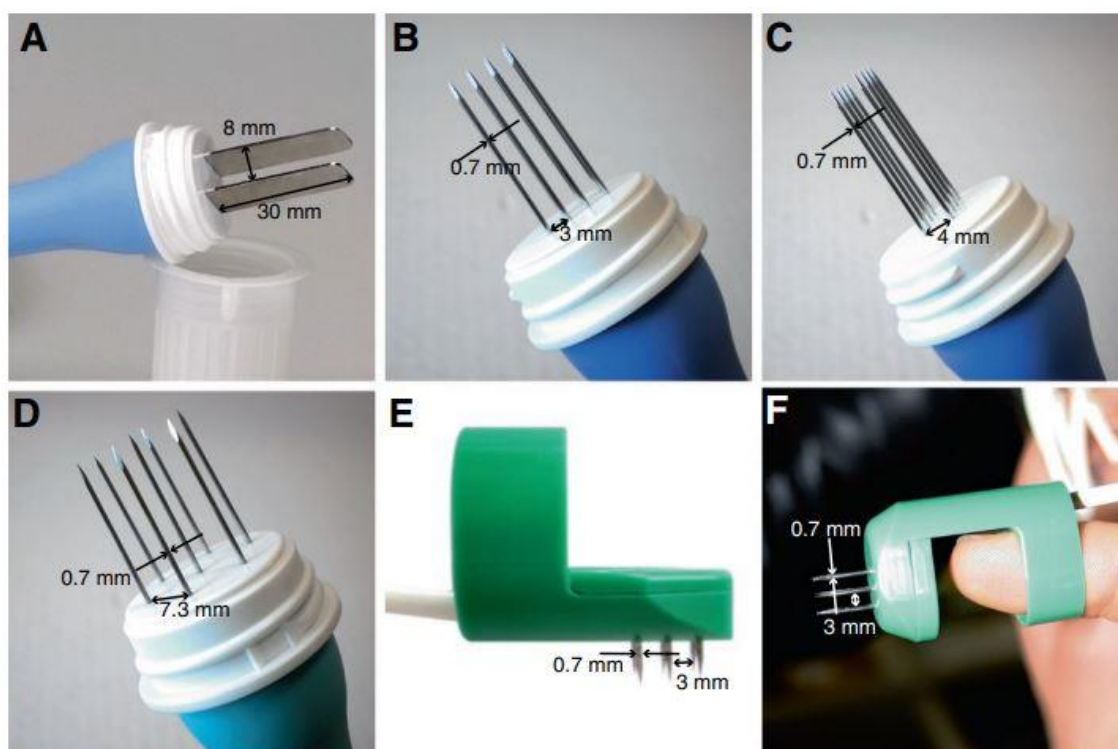
Fonte: Sloboda e Faria Júnior (2022)

No geral existem diversas formas de eletrodos que transferem a corrente elétrica para o tecido, porém os que são mais empregados na medicina veterinária são os em placa e em agulhas (FIGURA 4). Os eletrodos de placa são normalmente empregados a tumores superficiais, menores e circunscritos, enquanto os eletrodos em agulhas são mais amplamente utilizados por possuírem diversas agulhas, que irão perfurar o tecido/neoplasia, transmitindo os impulsos elétricos de uma agulha para outra (CAMPANA *et al.*, 2019).

Normalmente os modelos com agulhas distribuídas apresentam vantagem de cobrir uma área melhor quando comparada às agulhas de fileira única e ainda distribuem os campos elétricos de maneira homogênea, com menor risco de entrega excessiva na aplicação (MIKLAVČIČ *et al.*, 2014).

Para o início da eletroporação deve-se aguardar oito minutos, para que a droga seja distribuída pelo organismo do paciente, no caso de administração do quimioterápico por via intravenosa. Já para a via intralesional, deve-se aguardar cerca de um a dez minutos, para iniciar a eletroporação. Ambas com período máximo de realização da técnica de 28 minutos, devido ao pico farmacocinético (ESCOFFRE; ROLS; 2012).

Figura 4 – Eletrodos de geometria fixa.



Legenda: Em (A) Eletrodos de placa. (B) Eletrodos de agulha linear. (C) Eletrodos de agulha linear (vista frontal). (D) Eletrodos de agulha hexagonal. (E) Eletrodos de dedo com agulhas perpendiculares. (F) Eletrodos de dedo com agulhas axiais.

Fonte: MIKLAVČIČ *et al.* (2014)

2.3 QUIMIOTERÁPICOS EMPREGADOS NA ELETROQUIMIOTERAPIA

Sempre terá um quimioterápico associado a eletroporação, sendo a bleomicina (BLM) ou a cisplatina (CDDP) os principais fármacos utilizados. Atualmente a bleomicina é o fármaco de eleição, devido sua potencialização quando associada a eletroporação e citotoxicidade (MIKLAVČIČ *et al.*, 2014). Outros quimioterápicos, tais como vincristina, vimblastina, paclitaxel, dactinomicina, doxorrubicina, citarabina, metotrexato, gencitabina, melfalano, entre outros, possuem a potencialização muito baixa quando comparados a BLM

ou CDDP, deste modo não são rotineiramente empregadas e existem poucos estudos empregando estes fármacos há eletroquimioterapia (ANJOS; BRUNNER; CALAZANS, 2016; ESMAEILI; FRIEBE, 2019).

Esses fármacos citados anteriormente, não são frequentemente utilizados, devido a estes quimioterápicos já possuírem boa permeabilidade de membrana celular, deste modo não são potencializados com a associação a EQT. Enquanto a bleomicina e a cisplatina, não possuem boa permeabilidade de membrana, desta forma quando associadas a EQT, tem seu efeito potencializado (FERREIRA; NARDI, 2021).

Spugnini e colaboradores (2019), realizaram um estudo avaliando a eficácia da EQT com bleomicina intravenosa associada com a cisplatina intratumoral, para 30 cães com sarcomas de partes moles que haviam sido excisados cirurgicamente, sem margens ideais. Pontuaram que os efeitos colaterais foram mínimos, 26 cães não apresentaram recidiva até o fim do estudo (857 dias), apenas quatro indivíduos tiveram recidiva e um destes veio a óbito por metástase pulmonar. Com este estudo os autores concluíram que a EQT adjuvante é eficaz para tratamento de neoplasias excisadas com margens comprometidas, dando ao paciente uma grande sobrevida.

Cemazar e Sersa (2019), publicaram um trabalho avaliando a eficácia e os avanços da EQT, nos últimos anos. Pontuaram que a técnica possui grande benefício quando comparada com outras técnicas mais invasivas ou traumáticas ao tecido local. A técnica possui bom custo-benefício, simplicidade na execução e grande aplicabilidade para os mais diversos tipos de neoplasias cutâneas. Ainda pontuaram que os quimioterápicos de eleição (bleomicina e cisplatina), possuem alvo específico no DNA e na apoptose celular. Desta forma a eletroquimioterapia combina duas modalidades de tratamento, a quimioterapia e a aplicação de pulsos elétricos, fazendo com as células neoplásicas entrem em apoptose de modo mais controlado, agindo diretamente na programação da morte celular, sem causar tantos efeitos adversos locais como comparado a outras técnicas.

2.3.1 Sulfato de Bleomicina

A droga foi descoberta por Umezawa e colaboradores, (1966), sendo isolada em cultura do fungo *Streptomyces verticillus*, que foi coletado em uma mina de carvão no Japão (GOTHELF; MIR; GEHL, 2003).

Como a bleomicina usa receptores de proteínas para penetrar a membrana celular, sua absorção é normalmente muito lenta, desta forma a perda desse receptor pelas células tumorais, é o mecanismo que prejudica a absorção do fármaco, contudo com a eletroporação que permeabiliza a membrana, torna essa captação da bleomicina pelas células 700 vezes maior do que em um tecido normal (SPUGNINI; BALDI, 2019). Daleck e De Nardi (2016) ainda pontuam que apenas 0,1% de bleomicina consegue penetrar as células sem a eletroporação.

O mecanismo de ação ocorre diretamente no DNA, realizando quebras de fitas simples e duplas. As quebras são feitas justamente na via de apoptose da célula, sendo realizadas por meio de um complexo de Cu^{2+} , que é formado a partir de sua associação a oxigênio e metais, que acabam sendo cofatores para desempenhar sua função. A fragmentação do DNA ocorre muito rapidamente, cerca de trinta segundos após a entrada da bleomicina na célula, agora se as células são multinucleadas e em grande quantidade, este processo fica mais lento, podendo durar até minutos. A citotoxicidade da bleomicina é causada por sua capacidade de quebrar DNA e RNA em mamíferos (GOTHELF; MIR; GEHL, 2003).

8

2.3.2 Cisplatina

A cisplatina (CDDP) por sua vez consegue penetrar até 50% ao interior da célula, mas com a eletroporação resulta em um maior fluxo/acúmulo do fármaco nas células, aumentando em 80 vezes a citotoxicidade do fármaco (SERSA; CEMAZAR; SNOJ, 2011). É um complexo inorgânico, que forma ligações covalentes no DNA da célula, especificamente na guanina (DALECK; NARDI, 2016).

Por sua vez a CDDP possui diversos pontos negativos, quando comparados a bleomicina: é contraindicada por via intravenosa para felinos e tem grande nefrotoxicidade, sendo que grande parte dos pacientes oncológicos são senis. Por fim esta medicação é vesicante quando em meio extravascular, podendo provocar necrose local, sendo um risco para o paciente (DALECK; NARDI, 2016).

2.3.3 Administração

Existem duas formas de administração, sendo intravenosa a de eleição, principalmente para tumores grandes e/ou ulcerados, pelo fato de que a concentração do quimioterápico é

limitada para estes, quando administrada na forma intralesional/ intratumoral. Podemos utilizar para a administração intravenosa a dose de 15 000 UI/m² de bleomicina (ESCOFFRE; ROLS, 2012). Enquanto para a aplicação intralesional recomenda-se dose de 500 UI/cm³, com concentração de 1,5 UI/mL de bleomicina ou dose de 1 mg/cm³, com concentração de 0,5 mg/mL de cisplatina, que compreende a administração do agente quimioterápico direto na neoplasia (ANJOS *et al.*, 2016).

Ferreira e De Nardi (2021) pontuam que a via intratumoral deve ser utilizada em neoplasmas com até 3cm³ e número máximo de 7 neoplasias e é indicado o início da eletroporação após 5 minutos da administração do agente antineoplásico (SPUGNINI *et al.*, 2006).

2.3.4 Efeitos colaterais

Estão intimamente ligados ao local onde é realizada a técnica, podendo apresentar dor, eritema, deiscência de pontos, retardo na cicatrização, ulceração, necrose, secreção (FERREIRA; NARDI; 2021).

9

2.4 APLICABILIDADE CLÍNICA DA ELETROQUIMIOTERAPIA

A EQT é empregada a neoplasias epiteliais, mesenquimais e de células redondas. Tais como carcinomas, sarcomas, melanomas, mastocitomas, carcinoma de células escamosas (CEE), tumores perianais e tumor venéreo transmissível (TVT) (ANJOS; BRUNNER; CALAZANS, 2016; SPUGNINI; BALDI, 2019; ANJOS; NARDI, 2020).

Sua utilização não se restringe apenas ao uso isolado da técnica, mas também pode ser utilizada no transcirúrgico, junto com ressecção de determinada neoplasia e pode ser aplicada como tratamento adjuvante (FERREIRA; NARDI; 2021).

Tozon e Cemazar (2001) realizaram um estudo com 3 gatos com adenocarcinoma mamário e 7 cães com adenocarcinoma mamário, mastocitoma cutâneo, hemangioma, hemangiossarcoma, adenocarcinoma de glândula perianal e neurofibroma. Concluíram que após o tratamento de 24 neoplasmas, entre as citadas acima, 84% dos tratados obtiveram uma boa resposta ao tratamento com associação de eletroquimioterapia com cisplatina, enquanto

os animais submetidos apenas a monoquimioterapia com cisplatina, tiveram um resultado muito inferior e com duração curta no controle da doença.

Suzuki e colaboradores (2015) realizaram um estudo no qual utilizaram a eletroquimioterapia com eletrodos em placa, como tratamento para um mastocitoma cutâneo grau dois, de 5mm, em um boxer de 7 anos de idade, que não possuía demais sinais clínicos. O animal foi submetido a EQT com bleomicina e monitorado por 1174 dias (até seu óbito), onde não houve recidiva do câncer. Deste modo concluíram que a EQT é eficiente para tratamento do mastocitoma cutâneo em cães, mesmo quando o neoplasma se estende para o tecido subcutâneo.

Spugnini e colaboradores (2011) estudaram 64 gatos com sarcomas de tecidos moles excisados incompletamente, que foram tratados com EQT associada a cisplatina, adjuvante à excisão cirúrgica e com duas sessões de EQT, com início em sete dias após à cirurgia. O estudo durou 5 anos e comparou os sessenta e quatro indivíduos ao grupo controle, constituído por 14 gatos tratados somente com excisão cirúrgica. Os animais tratados com EQT obtiveram maior controle local com tempo médio de recorrência de 666 dias (considerando apenas as recidivas), contra 180 dias do grupo controle. Deste modo concluíram que a EQT é uma terapia eficaz e segura para tumores sólidos e que seu uso pode ser utilizado com estratégia de um tratamento multimodal.

Suzuki e colaboradores (2018) realizaram outro estudo no qual o animal era um pinscher de 13 anos com formação nodular espontânea de melanoma na boca, com 15mm. Foi realizado uma sessão de eletroquimioterapia associada a bleomicina, em que houve remissão completa e o paciente não apresentou recidiva tumoral no tempo em que foi acompanhado (um ano). Assim os autores concluíram que a EQT é eficiente para o tratamento de neoplasias orais.

Wichtowski e Murawa (2018), realizaram uma revisão de literatura, abordando doze trabalhos, que juntos somaram 502 humanos, o foco principal do trabalho foi avaliar a resposta do melanoma humano ao tratamento com EQT. Porém outras neoplasias também foram avaliadas, tais como sarcoma de Kaposi, leiomiossarcoma, câncer de mama, neoplasias de cabeça/pescoço e cânceres de pele primários. Concluíram que devido à sua eficácia comprovada, a EQT pode ser considerada um método de escolha no caso de contraindicações para cirurgia, radioterapia ou para neoplasias específicas como tratamento primário.

Tozon e colaboradores (2005) realizaram um estudo avaliando a eficácia da EQT para neoplasias perianais como adenomas e adenocarcinomas, quando os tutores eram contra um procedimento cirúrgico ou quimioterapia convencional. Foram avaliados 12 cães, com 26 neoplasmas de tamanhos diferentes. Foi realizado a EQT com cisplatina ou bleomicina por via intratumoral, seis neoplasias precisaram de uma segunda sessão de EQT e duas neoplasias precisaram de três a quatro sessões para obter remissão completa. No geral obtiveram boas respostas, no qual 82% de todos os neoplasmas responderam ao tratamento e apenas uma neoplasia continuou a progredir.

A figura 5 resume os trabalhos publicados, que foram citados anteriormente, no qual avaliaram o uso, eficácia e aplicação da eletroquimioterapia na medicina veterinária. Assim como um estudo oriundo da medicina, no qual os pacientes também se beneficiaram desta modalidade de tratamento antitumoral, em diversas ocasiões.

Diversos estudos pontuaram excelente taxa de resposta sem recidiva dos pacientes, alguns outros estudos não pontuaram resposta em porcentagem, mas avaliaram que o tratamento com EQT, foi eficaz, obtendo excelentes resultados quando comparados ao grupo controle.

Figura 5 – Estudos relacionados a eficácia e aplicação da eletroquimioterapia.

ESTUDO	Nº DE INDIVÍDUOS E ESPÉCIE	NEOPLASIAS	RESPOSTA SEM RECIDIVA EM %
Tozon e Cemazar (2001)	3 gatos 7 cães	8 tipos diferentes (epiteliais, mesenquimais e de células redondas)	84%
Tozon e colaboradores (2005)	12 cães	adenomas e adenocarcinomas perianais	82%
Spugnini e colaboradores (2011)	64 gatos	sarcomas de tecidos moles, excisados incompletamente	-
Suzuki e colaboradores (2015)	1 cão	mastocitoma cutâneo	100 %
Suzuki e colaboradores (2018)	1 cão	melanoma oral	100 %
Wichtowski e Murawa (2018)	502 humanos	5 tipos diferentes (epiteliais, mesenquimais e de células redondas)	-

Fonte: Próprio autor (2022).

3 CONCLUSÃO

Na oncologia veterinária nos deparamos com diversos tipos de situações, onde sempre é preciso inovar e desenvolver novas técnicas, para o tratamento e bom controle das mais diversas neoplasias, trazendo qualidade de vida ao paciente e também sobrevida.

A escolha da eletroquimioterapia tem sido muito empregada nos últimos anos, visto que é uma técnica eficaz, possui boa relação custo benefício quando comparada a outras técnicas, como por exemplo a de cirurgia reconstrutiva, na qual a abordagem cirúrgica pode ser agressiva para se obter as margens necessárias, tornando o procedimento mais delicado, assim como o pós operatório, tanto no controle da dor, bem como no manejo de possíveis complicações.

A janela ideal, segura e eficaz, para se realizar uma EQT está entre 800 a 1.500 V/cm. Para se ter um bom efeito deve-se sempre considerar diversos fatores, tanto relacionados a neoplasia, quanto a técnica, tais como: qual fármaco e sua concentração, tipo de neoplasia a ser eletroporada e tamanho, distribuição do campo elétrico, escolha do eletrodo, localização tumoral, via de aplicação do fármaco, tempo de início e de aplicação da técnica.

Desta forma a eletroquimioterapia é uma modalidade de tratamento oncológico, seguro, eficaz, com bom custo benefício, baixa toxicidade e poucos ou raros efeitos colaterais. Apesar de ser uma técnica já bem elucidada, esta revisão de literatura permite trazer informações importantes sobre a técnica, para que ela seja mais empregada, utilizada e desenvolvida no Brasil, onde ainda não se utiliza com tanta frequência.

REFERÊNCIAS

ANJOS, D.S.; BRUNNER, Carlos H.M.; CALAZANS, Sabryna G. Eletroquimioterapia—uma nova modalidade para o tratamento de neoplasias em cães e gatos. **Revista Investigação**, v. 15, n. 1, p. 1-9, 2016.

ANJOS, Denner Santos dos; NARDI, Andriago Barboza de. Um novo aliado contra o câncer: Eletroquimioterapia. **B. APAMVET**, p. 14-17, 2020.

CAMPANA, Luca G. *et al.* Electrochemotherapy of superficial tumors—Current status: Basic principles, operating procedures, shared indications, and emerging applications. **Seminars in oncology**, v. 46, n. 2, p. 173-191, 2019.

CEMAZAR, Maja; SERSA, Gregor. Recent advances in electrochemotherapy. **Bioelectricity**, v. 1, n. 4, p. 204-213, 2019.

DALECK, Carlos DE NARDI, Andriago. **Oncologia em cães e gatos**. 2. ed. São Paulo: Ed. Roca, 2016.

ESCOFFRE, Jean-Michel; ROLS, Marie-Pierre. Electrochemotherapy: progress and prospects. **Current pharmaceutical design**, v. 18, n. 23, p. 3406-3415, 2012.

ESMAEILI, Nazila; FRIEBE, Michael. Electrochemotherapy: A review of current status, alternative IGP approaches, and future perspectives. **Journal of healthcare engineering**, v. 2019, 2019.

FERREIRA, Marília Gabriele Prado Albuquerque; NARDI Andriago Barboza de. **Manual prático de: quimioterapia antineoplásica em cães e gatos**. São Paulo: MedVet, 2021.

GEBOERS, Bart *et al.* High-voltage electrical pulses in oncology: irreversible electroporation, electrochemotherapy, gene electrotransfer, electrofusion, and electroimmunotherapy. **Radiology**, v. 295, n. 2, p. 254-272, 2020.

GOTHELF, Anita; MIR, Lluís M.; GEHL, Julie. Electrochemotherapy: results of cancer treatment using enhanced delivery of bleomycin by electroporation. **Cancer treatment reviews**, v. 29, n. 5, p. 371-387, 2003.

MIKLAVČIČ, Damijan *et al.* Electrochemotherapy: from the drawing board into medical practice. **Biomedical engineering online**, v. 13, n. 1, p. 1-20, 2014.

MIKLAVČIČ, D. *et al.* Electrochemotherapy: technological advancements for efficient electroporation-based treatment of internal tumors. **Medical & biological engineering & computing**, v. 50, n. 12, p. 1213-1225, 2012.

MIR, Lluís M. *et al.* Electrochemotherapy potentiation of antitumour effect of bleomycin by local electric pulses. **European Journal of Cancer and Clinical Oncology**, v. 27, n. 1, p. 68-72, 1991.

OKINO, Motonori; MOHRI, Hitoshi. Effects of a high-voltage electrical impulse and an anticancer drug on in vivo growing tumors. **Japanese Journal of Cancer Research GANN**, v. 78, n. 12, p. 1319-1321, 1987.

PLASCHKE, Christina Caroline *et al.* Electrochemotherapy of mucosal head and neck tumors: a systematic review. **Acta Oncologica**, v. 55, n. 11, p. 1266-1272, 2016.

SPUGNINI, Enrico P. *et al.* Adjuvant electrochemotherapy for the treatment of incompletely resected canine mast cell tumors. **Anticancer research**, v. 26, n. 6B, p. 4585-4589, 2006.

SERSA, Gregor; CEMAZAR, Maja; SNOJ, M. Electrochemotherapy of solid tumors—preclinical and clinical experience. *In: ANNUAL INTERNATIONAL CONFERENCE OF*

THE IEEE ENGINEERING IN MEDICINE AND BIOLOGY SOCIETY, 33., 2011, Boston. **Proceedings** [...]. Boston: IEEE, 2011. p. 728-731.

SILVEIRA, Lucia Maria Guedes *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, 2010.

SLOBODA, Larissa Kelly Menezes; FARIA JÚNIOR, Domingos de. Eletroquimioterapia como tratamento adjuvante para sarcoma de aplicação felino-relato de caso. **Scientific Electronic Archives**, v. 15, n. 5, 2022.

SPUGNINI, Enrico P. *et al.* Electrochemotherapy with cisplatin enhances local control after surgical ablation of fibrosarcoma in cats: an approach to improve the therapeutic index of highly toxic chemotherapy drugs. **Journal of translational medicine**, v. 9, n. 1, p. 1-5, 2011.

SPUGNINI, Enrico P. *et al.* Adjuvant electrochemotherapy with bleomycin and cisplatin combination for canine soft tissue sarcomas: A study of 30 cases. **Open Veterinary Journal**, v. 9, n. 1, p. 88-93, 2019.

SPUGNINI, Enrico Pierluigi; BALDI, Alfonso. Electrochemotherapy in veterinary oncology: state-of-the-art and perspectives. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 49, n. 5, p. 967-979, 2019.

SUZUKI, Daniela O. H. *et al.* Numerical model of dog mast cell tumor treated by electrochemotherapy. **Artificial Organs**, v. 39, n. 2, p. 192-197, 2015.

SUZUKI, Daniela O. H. *et al.* Oral mucosa model for electrochemotherapy treatment of dog mouth cancer: ex vivo, in silico, and in vivo experiments. **Artificial Organs**, v. 42, n. 3, p. 297-304, 2018.

TEISSIÉ, J. *et al.* Drug delivery by electropulsation: Recent developments in oncology. **International journal of pharmaceuticals**, v. 423, n. 1, p. 3-6, 2012.

TOZON, Natasa; SERSA, Gregor; CEMAZAR, M. A. J. A. Electrochemotherapy: potentiation of local antitumor effectiveness of cisplatin in dogs and cats. **Anticancer research**, v. 21, n. 4, p. 2483-2488, 2001.

TOZON, Natasa *et al.* Effective treatment of perianal tumors in dogs with electrochemotherapy. **Anticancer Research**, v. 25, n. 2A, p. 839-845, 2005.

UMEZAWA, Hamao *et al.* New antibiotics, bleomycin A and B. **The Journal of antibiotics**, v. 19, n. 5, p. 200-209, 1966.

WICHTOWSKI, Mateusz; MURAWA, Dawid. Electrochemotherapy in the treatment of melanoma. **Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia**, v. 22, n. 1, p. 8-13, 2018.