

USO DE ELETROQUIMIOTERAPIA PARA AUMENTO DE MARGEM EM HEMANGIOPERICITOMA – RELATO DE CASO

SANTANA, Aline Cristina¹
MORATO, Marcelo²

RESUMO

A eletroquimioterapia caracteriza-se pela administração sistêmica ou local de fármacos antineoplásicos, através da aplicação de pulsos elétricos intensos e de curta duração, possui ação permeabilizante o que maximiza a concentração intracelular destas drogas, promovendo maior ação citotóxica. As particularidades da eletroquimioterapia incluem eficácia, facilidade de aplicação, baixa toxicidade e baixo custo, tornando-a primeira linha de tratamento em cães e gatos, para alguns tipos de neoplasias. Destaca-se na medicina veterinária como terapia adjuvante ou neoadjuvantes em casos de neoplasias em estágio avançado, a terapia compreende tratamento cirúrgico associado. Este estudo fundamenta-se na descrição de um caso de hemangiopericitoma cujo o tratamento eleito foi eletroquimioterapia adjuvante à intervenção cirúrgica excisional e reconstrutiva.

PALAVRAS-CHAVE: Sarcoma, Eletroporação, Neoplasia, Cão

1. INTRODUÇÃO

A oncologia é uma especialidade médica na qual são compreendidos estudos das enfermidades neoplásicas que dispõe de diversos protocolos, atribuídos à terapêutica antitumoral. Conquanto, tais metodologias exprimem disparidades expressivas relativas à eficácia, período de tratamento, estabilização orgânica do paciente, segurança e onerosidade (REIF, 2007).

No presente, existe um vasto arsenal de opções terapêuticas para neoplasias, os tratamentos podem ser classificados em diferentes categorias, respaldando-se nos seus objetivos e modo de ação. Constantemente, são utilizados tratamentos em associação, concomitantemente ou sequencialmente, sendo cirurgia, radiação e quimioterapia modalidades principais de tratamento (SERSA et al., 2006).

Este estudo fundamenta-se na descrição de um caso de hemangiopericitoma cujo o tratamento eleito foi eletroquimioterapia adjuvante à intervenção cirúrgica excisional e reconstrutiva.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. ELETROQUIMIOTERAPIA

A técnica de eletroquimioterapia é estabelecida como um tratamento local antineoplásico que utiliza a associação de duas técnicas: a quimioterapia e a aplicação de campos elétricos a fim de

¹ Acadêmica de Medicina Veterinária. E-mail: aline.santana_@hotmail.com

² Médico Veterinário E-mail: m_morato@hotmail.com

potencializar a ação dos fármacos quimioterápicos e induzir regressão de tumores (MARTY et al., 2006). A fundamentação desta técnica é o evento conhecido como eletroporação. (SUZUKI; et al., 2015).

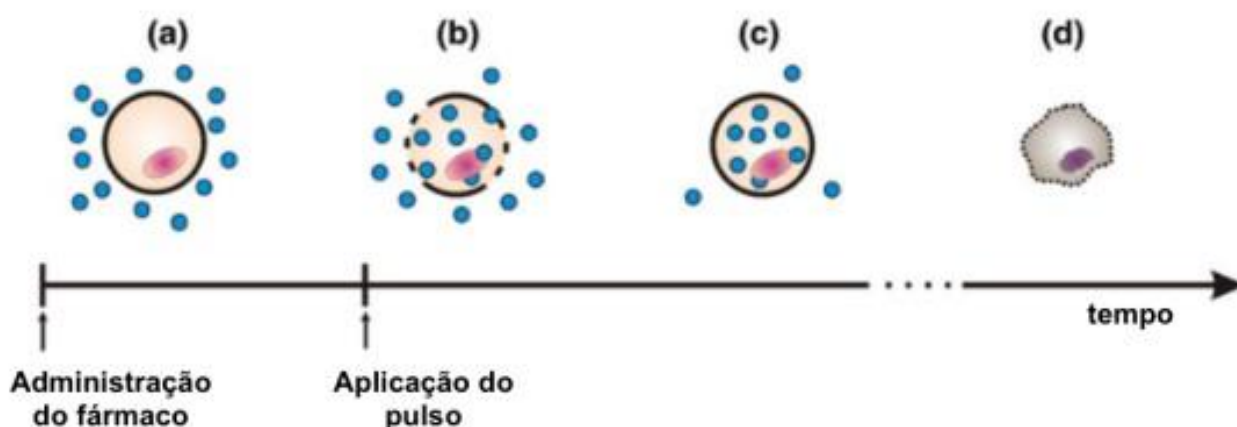
A corrente elétrica, vem sendo empregada na terapêutica antineoplásica desde meados do século dezenove (OLIVEIRA, TELLÓ, 2004). O método que compreende a administração regional de pulsos elétricos de curta duração e de alta intensidade é titulado como eletroporação. Tal conceito apresenta como particularidade inerente, a gênese de poros transitórios, seletivos e reversíveis na membrana celular, que atuam otimizando a circulação de substâncias químicas, ácidos nucleicos, anticorpos e plasmídeos, entre outros elementos, ao meio intracelular (LEBAR, et al, 2002; CHEN, et al., 2006; LARKIN, el. Al., 2007).

A eletroporação da membrana plasmática é obtida através da exposição da célula a um campo elétrico alto. As características dos pulsos elétricos e sua distribuição no tecido são fatores que determinam a eletroporação, estes fatores são controlados pela geometria dos eletrodos e tecido (SERSA et al., 2006). A permeabilização dá-se através da formação de poros na membrana celular e possui também outras aplicações na biotecnologia. A eficácia da eletroporação é variante, entre outros coeficientes, com os indicadores dos pulsos do campo elétrico exógeno, logo percebe-se a importância do desenvolvimento de novos equipamentos que viabiliza o controle de tais características (SILVA, 2011).

O emprego de pulsos elétricos nos tecidos estimula uma atenuação transitória e reversível do fluxo de sangue, o qual promove sequestro do quimioterápico para o tecido por várias horas, maximizando o tempo de ação/exposição da droga. Esta modalidade também inibe sangramento do tecido, que é relevante em casos de hemorragias decorrentes dos tumores (SERSA, et al., 2002).

A eletroquimioterapia é conhecida por reduzir o volume de fármacos quimioterápicos injetados no paciente, é capaz de provocar retenção do quimioterápico em seu sítio-alvo e reduzir a exposição sistêmica do antineoplásico, minimizando sua toxicidade e maximizando sua eficácia (SPUGNINI e PORRELLO, 2003; PARISE, et al., 2008), o conceito básico da eletroquimioterapia pode ser observado na Figura 1. Esta modalidade de tratamento esteia-se na associação de pulsos elétricos permeabilizantes com a aplicação local ou sistêmica de fármacos antineoplásicos (SPUGNINI et al. 2008; SPUGNINI et al. 2009).

Figura 1 – Conceito básico da eletroquimioterapia.



Legenda: (a) Administração do fármaco quimioterápico; (b) Formação de poros na membrana celular após a aplicação do pulso elétrico; (c) Passagem do fármaco pela membrana celular e entrada no citoplasma; (d) Morte celular. Fonte: Adaptado de Miklavcic et al., 2012.

Muitos quimioterápicos apresentam dificuldade em permear a membrana celular, devido ao fato de serem moléculas hidrofílicas. Dentre os agentes quimioterápicos, a bleomicina destaca-se, quando combinada a eletroporação, devido a sua ação amplificadora da citotoxicidade (LARKIN, 2007).

Alguns quimioterápicos, possuem pouca permeabilidade na membrana, como a bleomicina e cisplatina, devido ao fato de serem moléculas hidrofílicas, por isso a eletroquimioterapia combina a administração local e/ou sistêmica das drogas com eletropermeabilização, através de aplicação direta de pulsos elétricos em tumores (CEZAMAR, et al., 2008). Dentre os agentes quimioterápicos, a bleomicina destaca-se, quando combinada a eletroporação, devido a sua ação amplificadora da citotoxicidade (LARKIN, 2007).

Acerca do procedimento, é fácil e rápido de se realizar a eletroquimioterapia. As precisões são uma sala adequada para o procedimento e um eletroporador com eletrodos adequados para as diferentes dimensões de nódulos tumorais (SERSA et al., 2003). Podem ser tratados nódulos únicos ou múltiplos usando anestesia sistêmica (MIR et al., 2006). Os pacientes não precisam de atenção e/ou medicação especial por conta do tratamento (SERSA et al., 2003).

De acordo com a literatura consultada a eletroquimioterapia é amplamente utilizada como protocolo antineoplásico, a terapêutica possui numerosas indicações na clínica oncológica, com exceção de tumores ósseos e hematopoiéticos (TOZON, et al., 2005; SERSA et al., 2006; GIARDINO et al., 2006).

Estudos revelaram que este protocolo antineoplásico tem resultados satisfatórios, fundamentados no elevado índice de remissão neoplásica, baixo percentual de recidivas, metástases atreladas e efeitos adversos inexpressivos (TOZON, et al., 2005; SERSA et al., 2006; GIARDINO et al., 2006; PARISE, et al., 2008).

Um estudo relatou a eficácia da eletroquimioterapia intra-operatória em gatos com sarcomas de tecido mole sem margem de segurança em comparação a somente cirurgia. O tempo de recidiva foi de quatro meses para gatos abordados somente com intervenção cirúrgica, e doze meses para os animais que receberam eletroquimioterapia intra-operatória adjuvante a cirurgia. A conclusão deste estudo foi que a eletroquimioterapia foi fundamental para controle local e aumento de tempo de sobrevida dos pacientes (SPUGNINI et al. 2007; ANJOS; BRUNNER; CALAZANS, 2016).

Outro estudo desenvolvido por Spugnini et al. (2007) analisou a utilização da eletroquimioterapia durante o procedimento cirúrgico concomitante à excisão cirúrgica sem margens de segurança em cães com hemangiopericitoma na região de membros e tronco. A aplicação foi realizada por todo o leito tumoral mais um centímetro de tecido adjacente. O protocolo proporcionou remissão completa em mais de 90% dos cães, com tempo de recidiva de vinte quatro meses (SPUGNINI et al. 2007; ANJOS; BRUNNER; CALAZANS, 2016).

2.2. HEMANGIOPERICITOMA

Os hemangiopericitomas são neoplasias subcutâneas de ocorrência comum em cães. Clinicamente, são massas isoladas, multilobulares, circunscritas, de consistência firme ou gordurosa, seu tamanho varia entre 5 a 10 cm, podem apresentar-se alopecico ou ulcerado e intercorrem com maior frequência nos membros (GROSS; IHRKE; WALDER, 1992; MAZZEI et al., 2002). O hemangiopericitoma é uma qualidade de sarcoma dos tecidos moles, e corresponde a 14% das neoplasias mesenquimais (GOLDSCHMIDT, SHOFR, 1992).

Essa neoplasia manifesta-se a partir dos pericitos, que são células subendoteliais capilares localizadas, em áreas onde a pressão arterial é mais alta, como nas extremidades distais (AVALLONE, HELMBOLD, 2007). São tumores de crescimento lento que envolvem tecidos adjacentes eminências digitiformes microscópicas. A pele apresenta-se, geralmente, alopecica, hiperpigmentada e ulcerada.

São tipicamente cutâneos, e acometem principalmente as regiões de cotovelo e joelho (WALDER, GROSS, 1992). Este tipo de tumor é localmente invasivo e infiltrativo, sucedendo em margens tumorais pouco definidas, contudo é lento para formação de metástases (BROOKS, KOBOS, 1993). Nos cães, dificilmente encontram-se na órbita (BELTRAN, COLLE, 2001), no baço (OBWOLO, 1982) ou na cavidade pélvica (CHO, PARK, 2006).

O hemangiopericitoma ocorre em cães com idade entre sete a dez anos, as raças que se destacam como predisponentes são o Boxer, Pastor Alemão, Cocker Spaniel, Setter Irlandês, Fox Terrier, Collie e Beagle e não aponta predileção por gênero (GOLDSCHMIDT, et al., 1992; MAZZEI, et al., 2002; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 1995).

O diagnóstico através do exame citológico é meramente sugestivo, vulgarmente na citologia observa-se uma quantidade moderada de células individuais e um pequeno número de células agrupadas (RASKIN, 2010). O exame histopatológico exhibe a presença de redemoinhos perivasculares de células fusiformes, que precisam “impressões digitais” essa é uma característica predominante nos hemangiopericitomas, embora possa apresentar-se em outros sarcomas (SOUZA, 2005; GOLDSCHMIDT et al., 2002).

O tratamento mais adotado para esse tipo de neoplasia é a nodulectomia associada ou não a quimioterapia, radioterapia (RICHARDSON, 1985), terapia fotodinâmica (MCCAWE, et al., 2001) e a eletroquimioterapia (RANGEL, et al., 2008). A nodulectomia, baseia-se na ressecção local do tumor ou amputação de membro (FOSSUM, et al., 1988), podendo se fazer necessário o uso de retalhos cutâneos, ou uso de técnicas para reduzir a tensão da pele suturada (SWAIN, 1980).

Sarcomas de tecidos moles dos cães são classificados como neoplasias de baixo grau de malignidade, a literatura também ressalta que essa variação tumoral recidiva frequentemente após a excisão cirúrgica, e, sua capacidade de invasão aumenta após cirurgias sucessivas (GROSS, et al., 1992).

Alguns tumores sólidos, como o hemangiopericitoma (sarcoma de tecido mole), se infiltram nos tecidos contíguos tão extensamente que mesmo margens de ressecção de 1 a 2 cm não são apropriadas para certificar uma remoção completa das células tumorais. A ressecção cirúrgica desses tumores intenta remoção de toda a porção no qual o tumor está envolvido, técnica denominada ressecção em bloco (MORRIS, DOBSON, 2007). Quando estas neoplasias forem presentes em membros, é possível a remoção em bloco, pela ressecção de massa muscular e pele no espaço circundante, de maneira que o membro continue funcional. Para o procedimento reconstrutivo, a técnica recomendada é o uso dos retalhos axiais toracodorsais, sendo estes empregues para o revestimento de defeitos que envolvam ombros, membros torácicos, cotovelos, axilas e tórax (FOSSUM, et al., 1988; PAVLETIC, 2007).

Quando sucedem metástases desse tipo de tumor, presumivelmente é uma apresentação diferenciada desta neoplasia. Contudo a recidiva denota um aspecto histológico mais agressivo e podem ser similar aos fibrossarcomas (SOUZA, 2005). A associação de cirurgia à eletroquimioterapia não é garantia de que não haverá recidivas (EVANS, 1987)

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo refere-se a pesquisa exploratória do tipo relato de caso. O caso foi acompanhado durante período de estágio no Hospital Veterinário Vida Pets, situado em Cascavel, Paraná, Brasil. O paciente passou por anamnese, exame físico, foram solicitados exames complementares

hemograma e bioquímico (eritrograma, contagem de plaquetas, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, fosfatase alcalina, e gama GT) e citologia aspirativa por agulha fina (CAAF).

Após os exames primários o animal passou por procedimento cirúrgico e eletroquimioterapia. Para esse fim foi utilizado sistema de chaveamento por microcontroladores, com pulsos de tensão de amplitude máxima de 1000V à carga biológica. O chaveamento foi alcançado através de um circuito ponte H. O emprego dos estímulos elétricos foi realizado por meio de ponteiros constituídas por três partes: conectores, empunhadura e eletrodos com agulhas. O antineoplásico utilizado foi sulfato de bleomicina, obtido por meio de diluição de pó em água de injeção (1000 UI em 1,0 mL).

O paciente foi acompanhado durante todo o período de passagem pelo hospital, bem como prescrição medicamentosa e de cuidados pós-operatórios.

O trabalho fundamentou-se na pesquisa bibliográfica sobre as técnicas e tratamentos utilizados, tal como discute e corrobora eficácia e viabilidade do procedimento com autores.

4. RELATO DE CASO

Foi encaminhado ao serviço de oncologia, um canino sem raça definida, fêmea, com quatro anos de idade, pesando 7,450kg com tumoração no membro torácico esquerdo, aderido, não ulcerado e com evolução lenta, com diagnóstico citológico sugestivo de neoplasia, e solicitação para nodulectomia, para exame histopatológico e intervenção reconstrutiva (Figuras 1A e 1B). O tumor tinha evolução lenta, segundo informação do proprietário, e nas últimas semanas; cresceu de forma agressiva. Ao exame físico, a tumoração recobria a região do cotovelo esquerdo, envolvendo toda a face craniolateral e caudomedial.



Figura 1 – Canino sem raça definida, portador de hemangiopericitoma no membro torácico esquerdo. (A) Paciente com tumoração na região do membro torácico e tórax, com tumor na região do cotovelo; (B) Planejamento cirúrgico e visibilização da tumoração englobando as faces caudolateral e medial da região do cotovelo.

O paciente foi encaminhado para excisão da tumoração e reparo da ferida por meio de cirurgia reconstrutiva, utilizando retalho axial da artéria torácica dorsal para reconstrução da face cranio lateral e latero lateral do membro torácico esquerdo.

O paciente recebeu como medicação pré-anestésica (MPA) acepromazina (0,05 ml/kg), midazolam (0,1 mg/kg) e metadona (0,2 mg/kg), após o período de latência o animal foi induzido com propofol (4,0 mg/kg) e mantido em anestesia com isoflurano. Foi realizado antibioticoterapia profilática com amoxicilina com clavulanato de potássio (15 mg/kg), associada ao anti-inflamatório meloxicam (0,2 mg/kg) como agente preemptivo. O procedimento cirúrgico foi realizado após antisepsia, preparo do animal (Figura 2A) e a colocação de campo cirúrgico desde a região da articulação rádio carpiana até a região proximal da escápula e tórax, pretendendo o uso do retalho axial. A técnica cirúrgica fundamentou-se em margens de 2cm. A incisão inicial da pele foi cranialmente ao cotovelo e foi desenvolvida em direção latero caudal e medio caudal, com ligadura dos vasos e ressecção da tumoração com capsula tumoral em margem de segurança de 2cm.

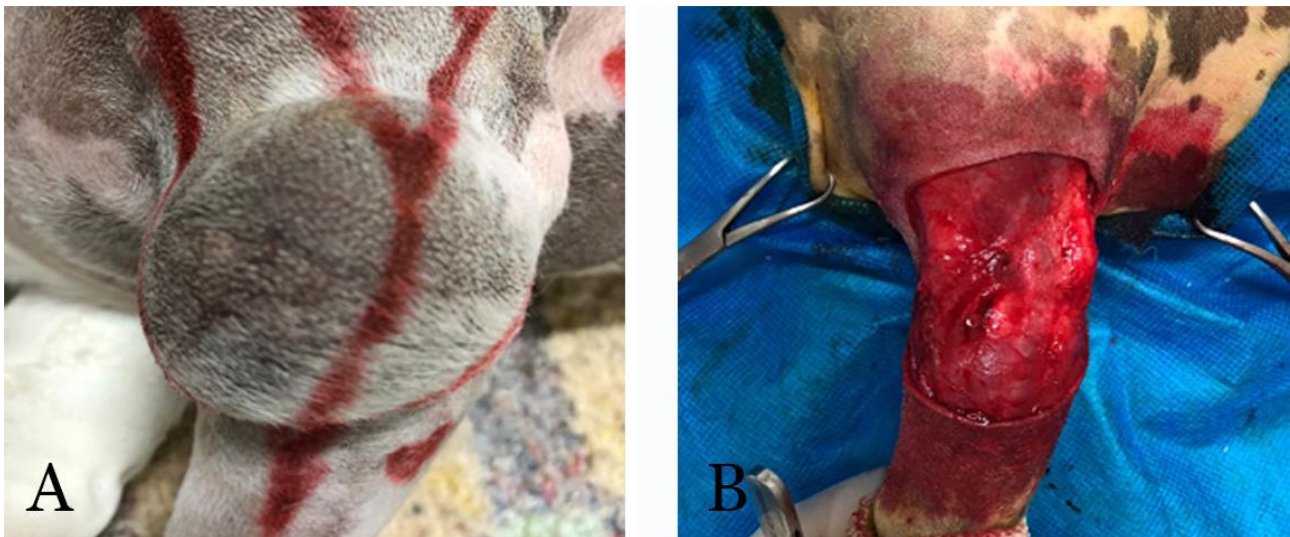


Figura 2 - Canino sem raça definida, portador de hemangiopericitoma em leito cirúrgico. (A) Preparo cirúrgico para nodulectomia e reparação plástica; (B) Leito da ferida após ressecção da tumoração.

Em seguida, foi realizado a eletroquimioterapia. A técnica consiste na aplicação de um antineoplásico sistêmico ou local e posteriormente realiza-se estimulação elétrica na ferida cirúrgica (Figura 3A). A solução de bleomicina foi administrada via endovenosa após ressecção do tumor, para aumento de margem de segurança.

Posteriormente o retalho axial foi disposto através de incisão desde a borda da espinha da escápula (figura 3B).

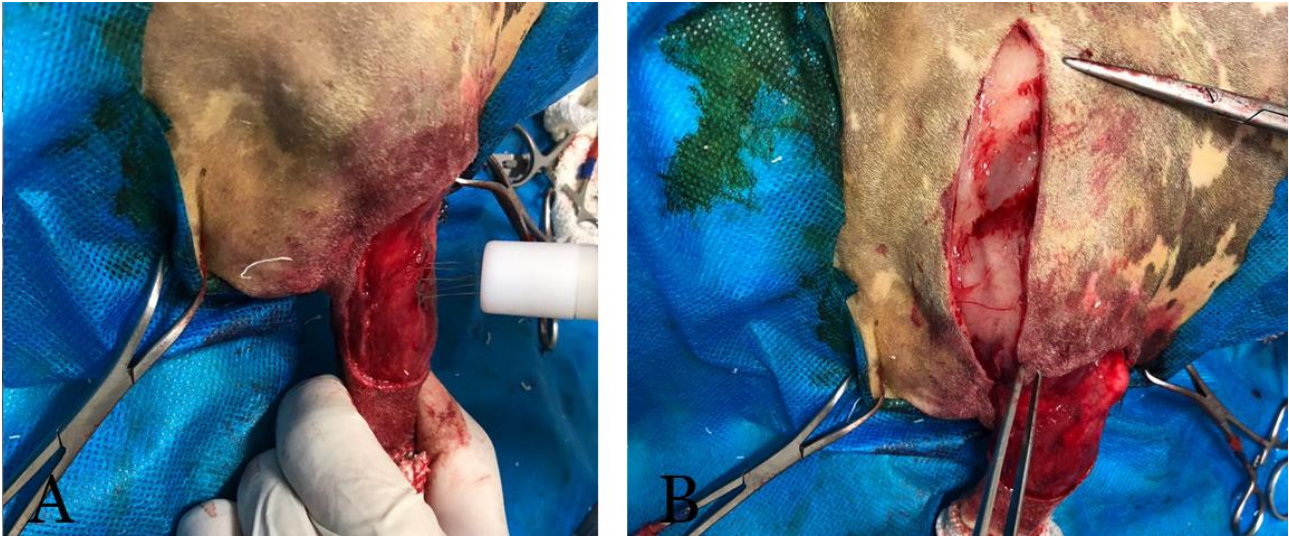


Figura 3 - Canino sem raça definida, portador de hemangiopericitoma: etapas da técnica eletroquimioterapia e retalho axial. (A) Realização do procedimento de eletroporação; (B) Incisão na pele caudal a espinha da escápula para o preparo do retalho axial da artéria torácica dorsal.

O retalho foi solto até a articulação do ombro e depois rotacionado sobre o leito receptor; a região do cotovelo e antebraço onde fora resseccionado o nódulo (Figura 4A). A zona adjacente ao leito do tecido doador foi divulsionada para a síntese primária da ferida cirúrgica resultante (Figura 4B). Foi realizada sutura subcutânea, com fio absorvível microfilamentoso 3-0, fixando as bordas do retalho ao leito receptor (Figura 4C).

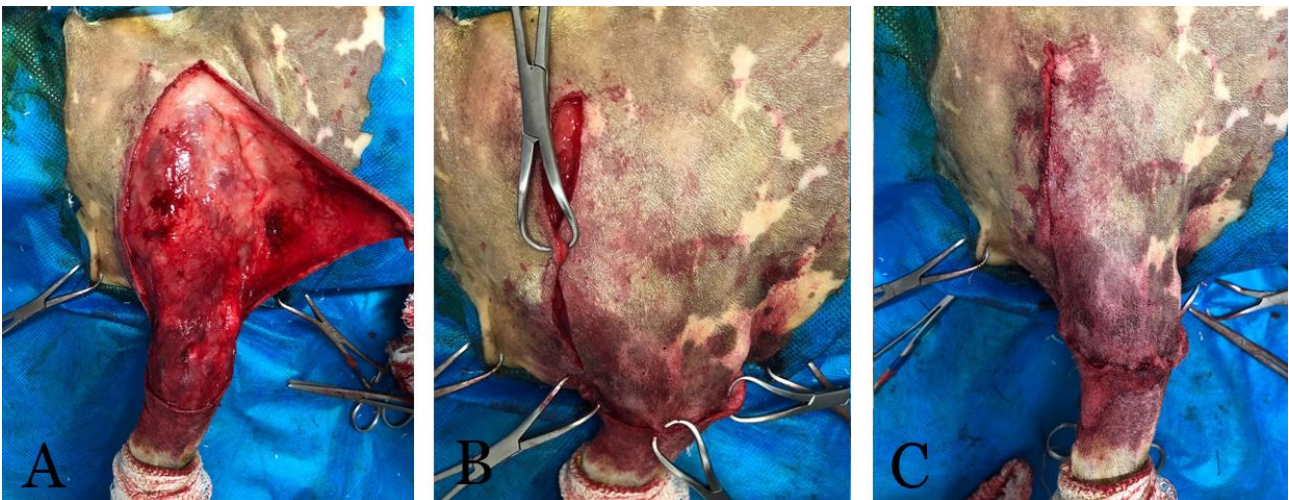


Figura 4 - Canino sem raça definida, portador de hemangiopericitoma: etapas da técnica eletroquimioterapia e retalho axial da artéria torácica dorsal. (A) Divulsão e liberação do retalho axial até próximo a articulação do ombro; (B) Retalho rotacionado para a região do antebraço (local da excisão do tumor), recobrando a região lateral, caudal e medial; (C) Retalho axial fixado e contido ao leito receptor e sutura subcutânea com fio absorvível 3-0 com pontos contínuos intradérmicos.

Após o término do procedimento foi avaliada a tensão tecidual ao movimento da articulação em extensão e flexão, bem como a área sintetizada e o risco de seroma pós-operatório. Os pontos da pele foram realizados em padrão simples separados com fio inabsorvível 3.0 (Figura 5A). Para

finalização do reparo cirúrgico foi empregue bandagem no membro torácico esquerdo e na região do tórax para redução de espaço morto (figura 5B).



Figura 5 - Canino sem raça definida, portador de hemangiopericitoma: fim da intervenção cirúrgica. (A) Ferida cirúrgica fechada; (B) Paciente em decúbito lateral com bandagem no tronco e membro torácico, deixando apenas os dígitos de fora para monitoração da presença de edema.

A prescrição médica pós cirúrgica foi Meloxicam (0,2 mg/kg/SID/Oral), durante cinco dias, como anti-inflamatório, Dipirone (25mg/kg/TID/Oral), durante dois dias, como agente analgésico e antibioticoterapia com Amoxicilina em associação ao Clavulanato (15 mg/kg/BID/Oral), durante sete dias. As recomendações pós cirúrgicas foram repouso, limitar o espaço físico para o paciente e a troca de bandagem a cada 48 horas.

O exame histopatológico confirmou o diagnóstico presuntivo de neoplasia. Segundo laudo o tecido em análise apresentou-se com consistência levemente firme, de aspecto multinodular e coloração esbranquiçada. O diagnóstico definitivo do exame atestou sarcoma de tecidos moles (Hemangiopericitoma), baixo grau em estágio I.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segundo relato do proprietário, o nódulo mostrou crescimento lento e contínuo, características que podem ser comuns neste tipo de neoplasia (TYLER, et al., 2009). No presente relato, o hemangiopericitoma mostrou-se na forma de um nódulo cutâneo, aderido, não ulcerado medindo cerca de 5 cm e localizado no cotovelo.

Segundo Fossum et al., (1988) o hemangiopericitoma acomete frequentemente porções mais distais dos membros onde há maior dificuldade para se obter margens cirúrgicas adequadas, e adverte nestes casos que sejam realizadas técnicas de ressecção em bloco ou até mesmo amputação

do membro. A conduta determinada neste caso foi de remoção em bloco, fato que corrobora com a técnica recomendada para esses tipos de tumores.

A nodulectomia foi realizada com margem de 2 cm em torno de toda a massa neoplásica, contudo, outros autores indicam três centímetros, ao redor da massa visível, como uma margem segura (GRAVES, et al., 1988); todavia, o paciente recebeu eletroquimioterapia adjuvante a intervenção cirúrgica para aumento de margem de segurança, o que torna a margem de segurança adotada suficiente.

Com a utilização de tratamentos adjuvantes e/ou neoadjuvantes, como a eletroquimioterapia considera-se que os efeitos danosos às células neoplásicas sejam maximizados, em contrapartida os efeitos colaterais sejam minimizados. Em virtude de que a bleomicina precisa estar contida no interior das células para causar efeitos tóxicos e por ser uma droga pouco permeável à membrana celular, sua passagem para o interior celular é dificultada, em associação a pulsos elétricos ela permeia nas células facilmente, tornando-se efetiva contra uma variedade de tumores (HELLER et al., 1998).

Por tanto a utilização da eletroquimioterapia para aumento de margem cirúrgica neste caso sugere a oportunidade de uma terapia efetiva e com menores danos colaterais quando comparado aos tratamentos convencionais já utilizados.

O campo da reconstrução cirúrgica, através das técnicas de retalhos cutâneos tem ampliado o domínio de intervenções cirúrgicas, sem hesitação de não conseguir reconstruir os tecidos locais. Promove ainda, recuperação rápida dos pacientes e com resultados corretivos bastante satisfatórios (MATERA, et al., 1998).

Neste paciente a cobertura da ferida cirúrgica foi realizada com retalho axial de artéria torácica dorsal e não houveram dificuldades durante a realização do procedimento. O retalho axial está relacionado a um seção cutânea da artéria torácodorsal, e são empregues para encobrir imperfeições que abragem ombros, membros torácicos, cotovelos (FOSSUM, et al., 1988).

A recidiva é comum após a excisão cirúrgica; contudo, com a associação de eletroquimioterapia o prognóstico é favorável (GRAVES, 1988).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Lesões cirúrgicas amplas decorrentes de neoplasias, como hemangiopericitomas, geralmente impedem a obtenção de margens cirúrgicas adequadas, a eletroquimioterapia atua coadjuvando a intervenção cirúrgica a fim de otimizar o tratamento e estabelecer eficácia, além possuir baixa

toxicidade é de fácil aplicação e baixa onerosidade, tornando-a uma opção totalmente viável e exequível.

Associado ao tratamento antineoplásico a cirurgia reconstrutiva apresenta resultado promissor na dependência da margem de segurança e do comportamento da neoplasia, faz-se necessária para que o paciente tenha uma boa recuperação, conforto e bem-estar pós-cirúrgico.

REFERÊNCIAS

- ANJOS, D. S. DOS; BRUNNER, C. H. M.; CALAZANS, S. G. **Eletroquimioterapia- uma nova modalidade para o tratamento de neoplasias em cães e gatos.** *Investigação veterinária*, v. 15, n. 1, p. 1–9, 2016.
- AVALLONE, G., HELMBOLD, P. **The spectrum of canine cutaneous perivascular wall tumors: morphologic, phenotypic and clinical characterization.** *Veterinary Pathology*, v.44, n.5, p.607-620. 2007.
- BELTRAN, W. A., COLLE, M. A., et al. **A case of orbital hemangiopericytoma in a dog.** *Veterinary Ophthalmology*, v.4, n.4, p.255-259. 2001.
- BROOKS, J. e KOBOS, J. **Sarcoma prognosis: impact of proliferative markers.** Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology. New Orleans 1993.
- CEZAMAR, M.; TAMZALI Y., SERSA, G., TOZON, N., MIR, M., L., MIKLAVIC, D., LOWE, R., TEISSIE, J. **Electrochemotherapy in Veterinary Oncology.** *J Vet Intern Med* 2008.
- CHEN, C.; SMYE, S. W.; ROBINSON, M. P.; EVANS, J. A. **Membrane electroporation theories: a review.** *Medical and Biological Engineering and Computing*, v. 44, n. 1-2, p. 5-14, 2006.
- CHO, H. S. e PARK, N. Y. **Primary haemangiopericytoma in the pelvic cavity of a dog.** *Journal of Veterinary Medicine Series A*, v.53, n.4, p.198-201. 2006.
- CIRIAL, H. C.; LÓPEZ, D. S. **La electroquimioterapia: una nueva alternativa terapéutica en la oncología.** *Revis- ta Cubana de Oncología*, v. 17, n. 3, p. 188-194, 2001.
- CUNHA, R. M. DE C. **Avaliação dos Efeitos da Eletroquimioterapia Sobre o Desenvolvimento do Tumor Sólido de Ehrlich em Camundongos Swiss.** Dissertação de mestrado - Universidade Federal de Minas Gerais, p. 1, 2016.
- EVANS S. M. **Canine hemangiopericytoma: a retrospective analysis of response to surgery and orthovoltage radiation.** *Vet Radiol* 1987; 28(1): 13-16.
- FOSSUM TW, COUTO C. G., DEHOFF W., SMEAK D. D. **Treatment of hemangio- pericytoma in a dog using surgical excision, radiation, and a toracic pedicle skin graft.** *J Am Vet Med Assoc* 1988.
- GIARDINO, R.; FINI, M.; BONAZZI, V.; CADOSSO, R.; NICOLINI, A.; CARPI, A. **Electrochemotherapy: a novel approach to the treatment of metastatic nodules on the skin and subcutaneous tissues.** *Biomedicine and Pharmacotherapy*, v. 60, n. 8, p. 458-462, 2006.
- GOLDSCHMIDT M. H., HENDRICK M. J. **Tumors of the skin and soft tissues.** Tumors in domestic animals. 4th ed. Ames: Iowa In: Meuten D J. State; 2002.
- GOLDSCHMIDT, M. H. e SHOFR, F. S. **Canine hemangiopericytoma.** In: M. H. Goldschmidt e O. F. S. Shofer (Ed.). *Skin Tumors of the Dog and Cat.* Oxford: Pergamon Press, 1992.
- GRAVES G. M., BJORLING D. E., MAHAFFEY E. **Canine hemangiopericytoma: 23 cases (1967-1984).** *J Am Vet Med Assoc* 1988; 192(1): 99-102.

GROSS, T.L.; IHRKE P.J.; WALDER E.J. **Veterinary dermatology**. Mosby, Missouri, EUA, 1992.

HELLER, R. et al. Treatment of cutaneous and subcutaneous tumors with electrochemotherapy using intralesional bleomycin. *Cancer*, v. 83, n. 1, p. 148-157, 1998.

LARKIN, J. O.; COLLINS, C. G.; AARONS, S.; TANG-NEY, M.; WHELAN, M.; O'REILY, S.; BREATHNACH, O.; SODEN, D. M.; O'SULLIVAN, G. C. **Electrochemotherapy: aspects of preclinical development and early clinical experience**. *Annals of Surgery*, v. 245, n. 3, p. 469-479, 2007.

LEBAR, A. M.; SERSA, G.; KRANJC, S.; GROSELJ, A.; MIKLAVCIC, D. **Optimization of pulse parameters in vitro for in vivo electrochemotherapy**. *Anticancer Research*, v. 22, n. 3, p. 1731-1736, 2002.

MARTY M, et al. **Electrochemotherapy - An easy, highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases: Results of ESOPE** (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy). *European Journal of Cancer*, v. 4, n. 11, p. 3-13, 2006.

MATERA J. M., SAKUMA C. H., TATARUNAS A. C., VALENTE N. S., MICHALANY N. **Apliação de retalho cutâneo no tratamento cirúrgico do hemangiopericitoma canino**. *Ciência Rural* 1998; 28(1): 101-105.

MAZZEI, M.; MILANTA, F.; CITI, S.; LORENZI, D.; POLI, A. **Haemangiopricytoma: histological spectrum, imunohistochemical characterization and prognosis**. *Vet Dermatol*. v. 13, n. 1, p. 15-21, 2002.

MCCAW, D. L., PAYNE, J. T., et al. **Treatment of canine hemangiopericytomas with photodynamic therapy**. *Lasers in Surgery and Medicine*, v.29, p.23-26. 2001.

MIKLAVCIC, D.; SERSA, G.; BRECELJ, E. et al. **Electrochemotherapy: technological advancements for efficient electroporation-based treatment of internal tumors**. *Medical & Biological Engineering & Computing*, v. 50, p. 1213-1225, 2012.

MIR, L. M.; GEHL, J.; SERSA, G. et al. **Standard operating procedures of the electrochemotherapy: Instructions for the use of bleomycin or cisplatin administered either systemically or locally and electric pulses delivered by the Cliniporator™ by means of invasive or non-invasive electrodes**. *European Journal of Cancer Supplements*, v. 4, p. 14-25, 2006.

MORRIS J, DOBSON J. **Oncologia em Pequenos Animais**. 5th ed. São Paulo: Roca; 2007.

OBWOLO, M. J. **Primary splenic haemangiopericytoma in a German shepherd dog**. *Journal of Comparative Pathology*, v.96, p.285-288. 1982.

OLIVEIRA, L. O.; TELLÓ, M. **Pesquisas, em nível mundial, referentes à utilização da corrente contínua no tratamento do câncer**. In: TELLÓ, M.; RAIZER, A.; BUZAID, A. C.; DOMENGE, C.; DIAS, G. A. D.; ALMAGUER, H. D.; OLIVEIRA, L. O.; FARBER, P. L.; OLIVEIRA, R. T.; SILVA, V. D. *O uso da corrente elétrica no tratamento do câncer*. 3. ed. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2004.

PARISE JR., O.; TELLÓ, M.; OLIVEIRA, L. O.; ZA- NELLA, R.; OLIVEIRA, R. T.; SILVA, C. C. F.; LEMES, A.; GIOSO, M. A.; BARBUTO, J. A.; BUZAID, A. C. **Efeito antitumoral do campo elétrico potencializando quimioterápicos: estudo no modelo animal.** Revista Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, v. 37, n. 2, p. 76-81, 2008.

PAVLETIC M. M. **Enxertos pediculados.** In: Slatter D, editor. Manual de cirurgia de pequenos animais. 3rd ed. São Paulo: Manole; 2007.

RANGEL, M. M. M., FERNANDES, N. C. C. A., et al. **Eletroquimioterapia: uma nova promessa para o tratamento de cânceres em animais.** Revista Clínica Veterinária, n.75, p.30-36. 2008.

RASKIN R. E. **Skin and subcutaneous tissues.** In: Raskin RE, Meyer DJ. **Canine and feline cytology.** A color atlas and interpretation guide. 2nd ed. St Louis: Saunders Elsevier; 2010. p. 26-76.

REIF, J. S. **The epidemiology and incidence of cancer.** In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. **Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology.** 4. ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2007.

RICHARDSON, R. C. **Solid tumors.** Veterinary Clinics of North America: small animal practice, v.15, n.3, p.557-567. 1985.

SCOTT, D. W.; MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E. **Hemangiopericitoma.** In: _____ Small Animal Dermatology. Philadelphia: Saunders, 1995.

SERSA G, KRZIC M, SENTJURC M, ET AL. **Reduced blood flow and oxygenation in SA-1 tumours after electrochemotherapy with cisplatin.** Br J Cancer, 2002.

SERSA, G.; CEMAZAR, M.; MIKLAVCIC, D.; RU- DOLF, Z. **Electrochemotherapy of tumours.** Radiology and Oncology, v. 40, n. 3, p. 163-174, 2006.

SILVA, M. D. **Desenvolvimento e avaliação de um gerador programável de pulsos monofásicos de campo elétrico para eletroporação.** Rio de Janeiro: UFRJ, 2011. 86p. Tese (Mestrado) – Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica, COPPE, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2011.

SOUZA T. M. **Estudo retrospectivo de 761 tumores cutâneos em cães** [Dissertação de mestrado]. Santa Maria: Programa de pós-graduação em Medicina Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria; 2005.

SPUGNINI EP, CITRO G, D'AVINO A, BALDI A: **Potential role of electrochemotherapy for the treatment of soft tissue sarcoma: first insights from preclinical studies in animals.** Int J Biochem Cell Biol, 2008.

SPUGNINI, E. P. A., VINCENZI B., DOTSINSKY I., NIKOLAY., MUDROV C., CITRO G., BALDI A. D., TONINI G. **Electrochemotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma in cats: A preliminary report.** The Veterinary Journal, 2009.

SUZUKI, D.O.; MARQUES, C.M.; RANGEL, M.M. **Conductive Gel Increases the Small Tumor Treatment With Electrochemotherapy Using Needle Electrodes.** Artificial Organs, v. 000, p. 1-7, 2015.

SWAIN, S. F. **Surgery of traumatized skin: management and reconstruction in the dog and cat.** Philadelphia: W. B. Saunders. 1980.

TOZON, N.; KODRE, V.; SERŠA, G.; ČEMAŽAR, M. **Effective treatment of perianal tumors in dogs with electrochemotherapy.** Anticancer Research, v. 25, n. 2A, p. 839-846, 2005.

TYLER R. D., COWELL R. L., MEINKOTH J. H. **Lesões cutâneas e subcutâneas.** In: Cowell, RL, Tyler, RD, Meinkoth, JH, Denicola, DB. Diagnóstico Citológico e Hematológico de Cães e Gatos. 3ª ed. São Paulo, MedVet, 2009:78-111.

WALDER E. J, GROSS TL. **Neoplastic diseases of the skin.** In: Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ. Veterinary dermatopathology. Philadelphia: Mos- by; 1992.