

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

NOAMI JÚLIA VILELA TOMÁS

**ELETROQUIMIOTERAPIA NO TRATAMENTO DO CARCINOMA DE CÉLULAS
ESCAMOSAS EM GATOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Uberlândia - MG

2025

NOAMI JÚLIA VILELA TOMÁS

**ELETROQUIMIOTERAPIA NO TRATAMENTO DO CARCINOMA DE CÉLULAS
ESCAMOSAS EM GATOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
da Universidade Federal de Uberlândia como
requisito parcial para obtenção do título de
bacharel em Medicina Veterinária.

Área de concentração: Patologia Animal

Orientador: Prof. Dr^a. Alessandra Aparecida
Medeiros-Ronchi

Uberlândia – MG

2025

NOAMI JÚLIA VILELA TOMÁS

**ELETROQUIMIOTERAPIA NO TRATAMENTO DO CARCINOMA DE CÉLULAS
ESCAMOSAS EM GATOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Uberlândia como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Medicina Veterinária.

Área de concentração: Patologia Animal

Uberlândia, 22 de setembro de 2025

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Alessandra Aparecida Medeiros Ronchi - FMVZ

Prafa. Dra. Carolina Franchi João - FMVZ

Profa. Dra. Tatiane Furtado de Carvalho - FMVZ

Dedico este trabalho a minha mãe, a
responsável por tudo isso se concretizar.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, à minha mãe, Rita de Cássia, pois sem ela nada disso seria possível. É minha maior inspiração de vida e foi a primeira pessoa a acreditar em mim e no meu potencial para realizar este sonho. Cada conquista minha carrega um pedaço dela, porque tudo isso é por ela e graças a ela.

Ao meu pai, Reginaldo Tomás, por todo amor, apoio e companheirismo. Ele sempre foi meu porto seguro e parte fundamental de quem sou hoje.

Aos meus irmãos, Tracey e Brenno, que são minhas inspirações e que me apoiaram em cada passo dessa caminhada, sendo exemplo de força e dedicação.

Ao meu namorado, Alandete Araújo, meu maior incentivador diário, que está ao meu lado em todos os momentos. Ele é minha motivação constante e a pessoa com quem quero compartilhar cada conquista da minha vida!

À minha amiga Naylê, que se tornou minha casa em Uberlândia. Sua amizade foi essencial e trouxe apoio e acolhimento nos momentos que eu mais precisava.

Aos meus amigos, Vitor, Letícia, Pâmela e Gustavo, que sempre serão meu eterno grupinho da faculdade. Com eles dividi risadas, vitórias e dificuldades ao longo desses anos, tornando essa jornada ainda melhor.

Aos meus professores, que tanto contribuíram para minha formação. Em especial, à minha orientadora Alessandra Aparecida Medeiros, pela paciência e por ter caminhado comigo em cada etapa do desenvolvimento deste trabalho.

Ao professor Francisco Cláudio Mota, por todo apoio, confiança, pelas oportunidades incríveis e por todo aprendizado na área que desejo seguir.

À professora Aracelle Alves de Avila, que me acolheu tão bem no grupo de estudo de cirurgia e teriogenologia, proporcionando aprendizados que levarei para toda minha carreira.

Às professoras Carolina Franchi João e Tatiane Furtado de Carvalho, por aceitar o convite para compor minha banca e por contribuírem com meu trabalho.

Por fim, agradeço a todos que cruzaram meu caminho durante essa trajetória. Foram anos desafiadores, mas também com muitas alegrias, amizades, crescimento e momentos inesquecíveis na Universidade Federal de Uberlândia. Levo comigo não apenas uma formação acadêmica, mas memórias guardarei para sempre.

RESUMO

O carcinoma de células escamosas (CCE) é uma neoplasia maligna originada dos queratinócitos, caracterizada por seu comportamento invasivo e destrutivo. O CCE cutâneo está entre os tumores de pele mais frequentes em felinos, representando um desafio terapêutico devido ao diagnóstico frequentemente tardio, a exames complementares inadequados e à natureza agressiva da neoplasia. Nesse contexto, a eletroquimioterapia (EQT) surge como uma modalidade promissora, pois associa quimioterápicos à aplicação de pulsos elétricos que aumentam a permeabilidade celular e, consequentemente, a eficácia do tratamento. Este trabalho teve como objetivo avaliar a efetividade da EQT por meio de uma revisão sistemática. Das 135 publicações inicialmente recuperadas nas bases de dados, sete atenderam aos critérios de elegibilidade, totalizando 254 gatos com diagnóstico confirmado de CCE. Os estudos foram realizados na França (Diop et al., 2024), Itália (Spugnini et al., 2015), Brasil (Dos Anjos et al., 2020; Dos Santos et al., 2024) e Espanha (Zabala; Sanmiguel Poveda, 2024; Ferrer-Jorda; Rodríguez-Pizà, 2024). O estudo multicêntrico de Simčić et al. (2021) envolveu instituições do Brasil, Itália, Reino Unido e Estados Unidos. Os resultados evidenciam que a EQT é uma alternativa eficaz e segura para o controle do CCE em felinos. O estadiamento clínico, a presença de metástases e fatores histopatológicos, como a invasão perineural, configuram-se como determinantes prognósticos que influenciam a resposta terapêutica e a sobrevida dos animais. Apesar da elevada taxa de resposta, efeitos adversos locais foram frequentes, enquanto os sistêmicos foram incomuns, manejáveis e relacionados principalmente à técnica e ao tipo de eletrodo utilizado.

Palavras-chave: Felino. Neoplasia queratinócitos. Tratamento. Avaliação. Eletroporação.

ABSTRACT

Squamous cell carcinoma (SCC) is a malignant neoplasm originating from keratinocytes, characterized by its invasive and destructive behavior. Cutaneous SCC is among the most common skin tumors in cats, representing a therapeutic challenge due to often late diagnosis, inadequate complementary tests, and the aggressive nature of the neoplasm. In this context, electrochemotherapy (ECT) emerges as a promising modality, as it combines chemotherapy drugs with the application of electrical pulses that increase cell permeability and, consequently, the effectiveness of treatment. This study aimed to evaluate the effectiveness of ECT through a systematic review. Of the 135 publications initially retrieved from the databases, seven met the eligibility criteria, totaling 254 cats with a confirmed diagnosis of SCC. The studies were conducted in France (Diop et al., 2024), Italy (Spugnini et al., 2015), Brazil (Dos Anjos et al., 2020; Dos Santos et al., 2024), and Spain (Zabala; Sanmiguel Poveda, 2024; Ferrer-Jorda; Rodríguez-Pizà, 2024). The multicenter study by Simčič et al. (2021) involved institutions in Brazil, Italy, the United Kingdom, and the United States. The results show that EQT is an effective and safe alternative for controlling CCE in cats. Clinical staging, the presence of metastases, and histopathological factors, such as perineural invasion, are prognostic determinants that influence the therapeutic response and survival of animals. Despite the high response rate, local adverse effects were frequent, while systemic effects were uncommon, manageable, and mainly related to the technique and type of electrode used.

Keywords: Feline. Keratinocyte neoplasia. Treatment. Evaluation. Electroporation.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	10
2.1 Carcinoma de células escamosas em cães e gatos	10
2.1.1 <i>Etiologia.....</i>	10
2.1.2 <i>Diagnóstico</i>	10
2.1.3 <i>Fatores de prognóstico</i>	11
2.1.4 <i>Tratamento de CCE cutâneo.....</i>	12
2.2 Eletroquimioterapia	13
2.3 Revisão Sistemática	14
3 METODOLOGIA.....	16
3.1 Revisão Sistemática	16
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	18
4.1 Revisão Sistemática	18
4.1.1 <i>Critérios para inclusão no estudo</i>	30
4.1.2 <i>Estádio como fator de prognóstico.....</i>	31
4.1.3 <i>Tipo de tratamento.....</i>	32
4.1.4 <i>Resposta ao tratamento</i>	33
4.1.5 <i>Toxicidade e efeitos adversos.....</i>	35
5 CONCLUSÃO.....	38
REFERÊNCIAS.....	39

1 INTRODUÇÃO

Os tumores de pele e subcutâneo estão entre as neoplasias mais frequentes em cães e gatos (Tamošiūnas, *et al.*, 2022). Eles são classificados como epiteliais, mesenquimais ou de células redondas. A subdivisão adicional do estadiamento clínico ajuda a prever o comportamento biológico do tumor e o prognóstico (Morrison, 2002). O carcinoma de células escamosas (CCE) é um tumor maligno de queratinócitos muito comum nos animais domésticos. Nos gatos, é a neoplasia mais frequente da cavidade oral e do plano nasal. Este tipo de tumor é altamente invasivo e destrutivo, apresenta crescimento rápido e pode produzir metástases para linfonodos regionais, embora seja raro metástase para outros órgãos (Santos *et al.*, 2023).

Uma das maiores dificuldades de oncologistas veterinários é alcançar o controle local de tumores em pacientes afetados com tumores sólidos. Exames inadequados, diagnóstico tardio e neoplasias de crescimento rápido são frequentemente razões pelo qual os clínicos enfrentam dificuldades e frustrações em curar as neoplasias apenas com cirurgia (Spugnini *et al.*, 2016). Há três principais modalidades de tratamento para tratar o câncer: a quimioterapia, cirurgia e radioterapia. Cada vez mais, uma abordagem multimodal está sendo adotada para o tratamento (Murphy, 2006). Uma nova modalidade terapêutica que vem sendo bem explorada para altas taxas de remissão é a eletroquimioterapia (Spugnini *et al.*, 2016). Muitos estudos reportam resultados favoráveis em diferentes tipos de câncer que não possuem muitas ou nenhuma opção de tratamento (Rangel *et al.*, 2019).

A eletroquimioterapia (EQT) é um tratamento antitumoral que gera a eletropermeabilização da membrana por meio da aplicação de pulsos de campo elétrico direto nos tumores que irão induzir uma reorganização na membrana plasmática das células. Esse método combina a administração local ou sistêmica de drogas quimioterápicas, como bleomicina ou cisplatina (Cemazar *et al.*, 2008). A EQT é uma terapia local, adequada para erradicar nódulos localizados, mas, obviamente não é conveniente como tratamento único contra uma patologia disseminada (Mir, Orlowski, 1999).

O objetivo deste trabalho foi determinar por meio de uma revisão sistemática se a eletroquimioterapia gera efeitos positivos no tratamento do carcinoma de células escamosas em gatos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Carcinoma de células escamosas em cães e gatos

2.1.1 *Etiologia*

O câncer é definido como uma doença multifatorial, associada a fatores de risco, tais como mutações genéticas, fatores ambientais, agentes químicos, radiação, poluentes e fatores ambientais (Kimura, Teixeira, 2023). O carcinoma de células escamosas (CCE) é uma neoplasia maligna das células da epiderme, nas quais mostram diferenciação para queratinócitos. É considerado o tumor cutâneo mais comum em todos os animais domésticos (Goldschmidt; Goldschmidt, 2017).

No geral, a aparência histológica do CCE em cães e gatos é semelhante ao que acomete no homem. As células neoplásicas invadem a derme e o tecido subcutâneo. As células apresentam diferentes graus de atipia, pleomorfismo e formação de acúmulo de epitélio escamoso queratinizado. O grau de atipia, pleomorfismo e diferenciação permite que a neoplasia seja classificada pelo sistema criado por Borders para o homem (Goldschmidt, 1984).

Nos gatos o CCE é o tipo de tumor maligno mais observado. Essa neoplasia envolve geralmente as orelhas não pigmentadas e esparsas, o plano nasal e pálpebras de gatos com pelagem branca ou parcialmente branca. Acredita-se que a luz ultravioleta seja um agente mutagênico, danificando o DNA das áreas da pele permitindo o desenvolvimento do CCE. A área afetada progride para uma ulceração com profundidade coberta por uma crosta. O início do desenvolvimento do CCE, pode ser muito confundido com um machucado ou arranhadura causado por outro animal, porém, é uma lesão que não cicatriza. Qualquer lesão encontrada em áreas despigmentadas em gatos deve ser biopsiada para investigar a possibilidade de um diagnóstico de CCE (Murphy, 2006).

Dorn *et al.* (1971) verificaram evidências quantitativas da associação entre a cor de pelagem branca em gatos e o desenvolvimento do CCE na pele. Gatos brancos apresentaram um risco 13,4 vezes maior de desenvolver CCE em comparação com gatos de pelagem pigmentada. Acredita-se que esse risco aumentado esteja relacionado ao efeito carcinogênico da radiação ultravioleta (UV) na pele não pigmentada.

2.1.2 *Diagnóstico*

O diagnóstico do carcinoma de células escamosas é alcançado por biópsia excisional ou incisional com auxílio do bisturi ou punch. O exame citológico por punção aspirativa por agulha fina não é indicado, pois a maioria das lesões é muito superficial ou inflamada, não permitindo um diagnóstico confiável. Também deve-se considerar que algumas áreas podem ser displásicas enquanto outras serão CCE evidentes, por isso, várias áreas devem ser amostradas (Murphy, 2013).

A avaliação microscópica se dá pela proporção de células maduras, que são células típicas diferenciadas dos queratinócitos normais, em relação às imaturas, que são atípicas e anaplásicas e não apresentam diferenciação dos queratinócitos normais, coradas em lâminas de biopsia com hematoxilina e eosina (Bukhari *et al.*, 2015).

O exame histopatológico estabelece o diagnóstico e grau de malignidade do CEE considerando alguns parâmetros como: grau de queratinização, índice mitótico e outros critérios (Lakatos *et al.*, 2008). Ele permite a observação de detalhes celulares, uma avaliação da arquitetura tecidual neoplásica, a relação com os tecidos adjacentes, se há invasão tecidual e possível potencial metastático por meio da presença de células tumorais nos vasos linfáticos ou sanguíneos (Sanches, Torres, Guerra, 2023).

2.1.3 Fatores de prognóstico

Os fatores importantes para determinar um prognóstico para o paciente oncológico incluem o tipo e a classificação histopatológica da neoplasia, as complicações da doença, as comorbidades do paciente e resposta inicial ao tratamento (Rodrigues; Lucas, 2023).

A graduação histopatológica é um dos fatores prognósticos para a maioria das neoplasias malignas. Bukhari *et al.* (2015) propuseram um sistema de graduação para o CCE com quatro graus: I, II, III e IV. O carcinoma de células escamosas grau I é bem diferenciado e caracterizado por células neoplásicas com citoplasma eosinofílico abundante e pérolas queratínicas. O pleomorfismo nuclear e atividade mitótica são mínimos. O grau II e III são moderadamente diferenciados, onde as células neoplásicas apresentam citoplasma com menos eosinofilia, núcleo com maior pleomorfismo e hipercromasia. O CCE grau IV é pobemente indiferenciado, caracterizado pelas células com núcleo excessivamente pleomórfico, hipercromasia e atividade mitótica abundante. Geralmente, esses são tumores invasivos (Goldschmidt e Goldschmidt, 2017).

O grau de diferenciação células do CCE é um importante fator prognóstico, com tumores de grau I e II apresentando melhor prognóstico comparado aos tumores de grau maior (II e IV) (Bukhari *et al.*, 2015).

2.1.4 Tratamento de CCE cutâneo

O tratamento para o carcinoma de células escamosas é cirúrgico e a ressecção ampla proporciona controle mais eficaz da doença a longo prazo na maioria dos casos (Tellado *et al.*, 2022). Para tumores que envolvem todo o plano nasal, a excisão completa aumenta a chance de cura (Thomson, 2007).

Uma alternativa é a radioterapia, que traz bons resultados em pacientes em estágios iniciais da doença. Ambas as opções de tratamento podem ser combinadas para melhorar os resultados do tratamento (Tellado *et al.*, 2022). Quando as lesões não são tratadas, elas continuam a aumentar e tornam-se mais invasivas (Thomson, 2007). O sucesso do tratamento é dependente do estadiamento clínico, da invasão tumoral, da localização e da extensão das lesões. A excisão cirúrgica com margens limpas é crucial para o controle do tumor. No entanto, nem sempre esse objetivo é alcançado, principalmente em tumores em estágio alto (T3 e T4). Por esse motivo, têm sido aplicado inúmeras técnicas antitumorais incluindo crio cirurgia, radioterapia, terapia fotodinâmica, quimioterapia intralesional e eletroquimioterapia (Simčič *et al.*, 2021).

Com relação à quimioterapia, os medicamentos antineoplásicos usados para tratar o câncer não são seletivos, sua ação pode afetar qualquer célula do organismo que se divide rapidamente, incluindo células normais. Por isso, os efeitos colaterais da quimioterapia incluem mielossupressão, distúrbios gastrointestinais e, ocasionalmente, queda de cabelo, sendo mais frequente em cães em que o crescimento do pelo é caracterizado por uma fase anágena persistente (Morrison, 2002).

Além disso, a manutenção de níveis terapêuticos de drogas dentro dos tumores é um desafio, já que a quimioterapia sistêmica muitas vezes não é eficaz por depender de vários fatores limitantes, como o transporte do fármaco ao longo do sistema circulatório, espaço intersticial, remoção dos fármacos por capilares e a estrutura e composição tecidual onde o fármaco é distribuído. O resultado é um impedimento da terapia eficaz e aumento da toxicidade para o tecido normal (Spugnini *et al.*, 2011).

2.2 Eletroquimioterapia

A eletroquimioterapia (EQT) vem sendo extensivamente investigada como tratamento adicional para o controle local de neoplasias sólidas, por promover altas taxas de resposta com baixos efeitos colaterais. Essa técnica envolve a combinação de agentes quimioterápicos com a aplicação de pulsos elétricos que promovem a captação desses quimioterápicos pelas células tumorais (Spugnini e Baldi, 2019).

Na oncologia clínica de pequenos animais, a EQT tem sido usada principalmente para tratar os tumores superficiais localmente invasivos, como sarcomas teciduais, neoplasias perianais, carcinomas de células escamosas orais, melanomas e tumores nasais em cães (Simčič *et al.*, 2021).

Há evidências de que o efeito citotóxico da eletroquimoterapia não se limitou apenas as células tumorais, mas também teve atuação sobre as células estromais incluindo as endoteliais dos vasos sanguíneos. Isso resultou em morte celular tumoral ao redor dos vasos, contribuindo para a eficácia antitumoral (Cemazar *et al.*, 2008). Além disso, a ECT pode ser uma boa opção para tumores irrессecáveis ou em áreas com limitações anatômicas que tornem esse tratamento passível (Rangel *et al.*, 2019).

A eletroporação consiste na exposição das células a pulsos elétricos (1000 V/cm, 100 microsegundos, 8 pulsos a uma frequência de 5 kHz), os quais aumentaram a permeabilidade da membrana plasmática transitoriamente, permitindo o acesso ao citoplasma de células que normalmente seriam impermeáveis (Rangel, *et al.*, 2019). O comprimento, número e a forma dos pulsos são fatores essenciais para uma eletroporação bem-sucedida (Spugnini e Baldi, 2019). Fisiologicamente, a membrana plasmática está no potencial de repouso, equilibrado por bombas e canais iônicos. A exposição das células a um campo elétrico externo produz uma diferença no potencial transmembrana induzida e altera seu potencial de repouso, causando uma reorganização das moléculas da bicamada lipídica, o que resulta na formação de poros (Rangel *et al.*, 2019).

Algumas considerações diferenciam a EQT humana da EQT na oncologia veterinária. Dentre elas, em humanos, a eletroquimioterapia se limita a paliação de metástases cutâneas ou para tratamentos cutâneos primários. Na veterinária, a EQT é adotada como tratamento de primeira linha de tumores sólidos e de neoplasias viscerais selecionadas. A EQT veterinária pode ser paliativa, adjuvante ou neoadjuvante, e pode ser administrada simultâneo à cirurgia (Spugnini e Baldi, 2019).

As duas drogas mais utilizadas na eletroquimioterapia são a bleomicina e a cisplatina. Ambas são hidrofílicas, de membrana baixa ou não permeáveis, e seu alvo é o DNA. (Miklavčič *et al.*, 2014).

Os protocolos para se realizar a eletroquimioterapia de acordo com Spugnini e Baldi (2014), envolvem a pré-medicação anestésica com sedativos (butorfanol, medetomidina e cetamina). Após a sedação a indução e aprofundamento da anestesia são feitos com administração intravenosa de propofol ou barbitúricos. No caso de EQT intraoperatório, o paciente é anestesiado com isofurano. Quando o nível de anestesia desejado é atingido, é aplicada a injeção sistêmica ou intralesional do quimioterápico escolhido. Após um tempo determinado, geralmente 5 minutos, são administradas sequências de 8 pulsos. No meio veterinário, a linha de oito pulsos bifásicos com duração de 50 + 50 us cada, com intervalos de 1 ms, é liberado em bursts de 1300V/cm (800V/cm para intraoperatório) e frequência de 1 Hz com eletrodos paquímetro ou arranjo de agulhas. O tratamento é repetido em intervalos de 1 a 2 semanas ou até que tenha resposta completa, quando há desaparecimento de todas as lesões.

Um estudo observacional realizado com o objetivo de avaliar a eficiência da eletroquimioterapia com injeção intravenosa de bleomicina em gatos com CCE relatou que a EQT é um método de tratamento altamente eficaz e seguro para o controle local do tumor do CCE cutâneo felino, mesmo que em estágios clínicos avançados. Neste estudo, foram incluídos 11 gatos diagnosticados com CCE cutâneos, todos receberam uma única sessão de ECT, exceto um, no qual foi observado recorrência do crescimento tumoral após a primeira sessão, portanto, uma sessão adicional de ECT foi aplicada 2 meses após a primeira. No total, a remissão completa foi alcançada em 9/11 gatos (81,8%). Dois dos gatos que alcançaram a remissão completa tiveram recorrência após o tratamento e os outros 7 não tiveram sinais de crescimento tumoral recorrente (Tozon *et al.*, 2013).

2.3 Revisão Sistemática

O uso de revisões tem se tornado cada vez mais comum não apenas na área da saúde humana, mas também na agropecuária e na medicina veterinária, como ferramenta para a tomada de decisões baseadas em evidências. Um dos principais desafios dessa prática é o gerenciamento do grande volume de estudos publicados anualmente. Além disso, as revisões narrativas tradicionais muitas vezes não são facilmente adaptáveis a casos específicos e podem se tornar obsoletas com o surgimento de novas evidências científicas (Sargent e O'Connor, 2013). Nesse contexto, a tomada de decisões baseada em evidências se destaca como uma

característica importante e eficaz da prática clínica veterinária. As revisões sistemáticas surgem como um método estruturado que visa reunir e analisar um conjunto de estudos relevantes para responder a uma questão clínica ou de saúde pública (Sargent e O'Connor, 2020).

As revisões sistemáticas seguem etapas metodológicas rigorosas e bem definidas, que envolvem a identificação, avaliação crítica e síntese das evidências disponíveis. Portanto, uma revisão sistemática trata-se de uma abordagem estruturada que visa compilar resultados de múltiplos estudos que investigam a mesma questão de pesquisa. Para garantir a validade dos resultados, a seleção dos estudos a serem incluídos deve ser feita com base em critérios previamente estabelecidos, aplicados de forma uniforme a todas as citações identificadas nas bases de dados (Sargent e O'Connor, 2013).

3 METODOLOGIA

3.1 Revisão Sistemática

Foram selecionados, na literatura científica, estudos que avaliaram a eficácia da eletroquimioterapia no tratamento do carcinoma de células escamosas (CCE) em gatos. Para isso, utilizou-se a estratégia PICO (*Population, Intervention, Comparison and Outcomes*), com uma estratégia de busca estruturada, combinando descritores MeSH (Medical Subject Headings) e palavras-chave livres. A estratégia de busca definida foi: (((cat OR feline OR gatos OR felinos) AND (electrochemotherapy OR "electro-chemotherapy" OR eletroquimioterapia)) AND (chemotherapy OR surgery OR controle OR tratamento convencional)).

Essa busca foi aplicada em 26 de junho de 2025 nas bases de dados PubMed e Google Scholar. Os filtros utilizados incluíram: ocorrência nos campos título-resumo-palavra-chave, artigos publicados nos últimos 10 anos e idiomas português, inglês e espanhol. Foram incluídos relatos de caso, mas não foram considerados trabalhos de conclusão de curso, dissertações de mestrado e teses de doutorado. Os resultados obtidos na busca foram submetidos a uma triagem individual, realizada por meio da leitura dos títulos e resumos dos estudos identificados. Foram incluídos os trabalhos que atendiam aos seguintes critérios de elegibilidade: (i) abordar o CCE como neoplasia de interesse; (ii) avaliar modalidades terapêutica em gatos; e (iii) apresentar descrição do tratamento com eletroquimioterapia. Apenas os estudos que preencheram esses critérios foram selecionados para compor a amostra dessa revisão. A figura 1 apresenta o Fluxograma descrevendo o processo de revisão sistemática

A resposta de todos os estudos foi definida da seguinte forma: Remissão completa (RC): desaparecimento de todas as lesões-alvo; Resposta parcial (RP): redução de pelo menos 30% do tumor; Doença progressiva (DP): surgimento de novas lesões ou aumento de pelo menos 20% no diâmetro das lesões-alvo; Doença estável (DE): ausência de redução suficiente para ser considerada RP ($\geq 30\%$) e de aumento suficiente para ser classificada como DP ($\geq 20\%$) (NGUYN *et al.*, 2015).

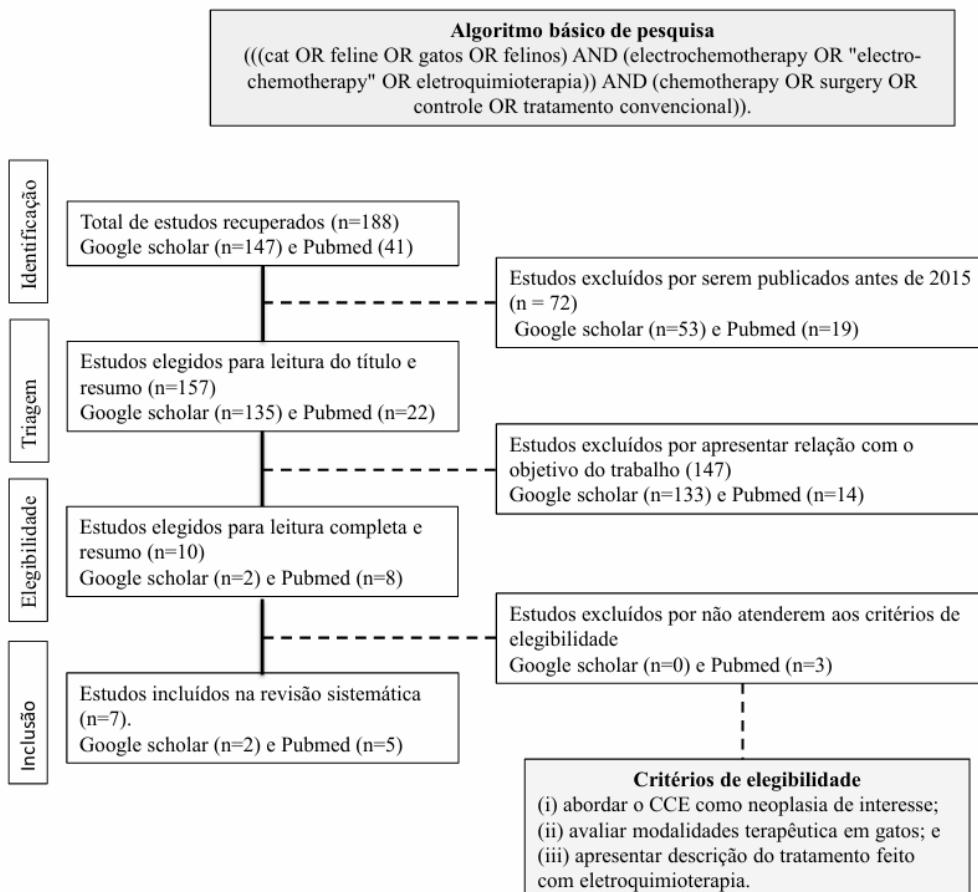


Figura 1 - Fluxograma descrevendo o processo de revisão sistemática.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Revisão Sistemática

Dos 135 estudos recuperados nas bases de dados, sete atenderam aos critérios de elegibilidade e foram incluídos nesta revisão sistemática. Juntos, os estudos totalizam uma população de 254 gatos com diagnóstico deCCE. Os estudos foram conduzidos na França (Diop *et al.*, 2024), Itália (Spugnini *et al.*, 2015), Brasil (Dos Anjos *et al.*, 2020; Dos Santos *et al.*, 2024) e Espanha (Zabala; Sanmiguel Poveda, 2024; Ferrer-Jorda; Rodríguez-Pizà, 2024). O trabalho de Simčič *et al.* (2021) foi o único estudo multicêntrico, envolvendo instituições no Brasil, Itália, Reino Unido e Estados Unidos.

As principais informações extraídas de cada estudo, incluindo autores, tipo de estudo, número de animais analisados, quimioterápicos utilizados e parâmetros da eletroquimioterapia, estão detalhadas na Tabela 1. O número de animais com resposta completa (RC), resposta parcial (RP), doença progressiva (DP) e doença estável (DE) está apresentado na Tabela 2. Já os efeitos adversos, taxa de resposta objetiva/global, intervalo livre de doença, recorrência e tempo de sobrevida estão descritos na Tabela 3.

Tabela 1 – Revisão Sistemática sobre eletroquimioterapia em gatos acometidos por CCE no período de 2015 a 2025. Dados referentes aos resultados dos autores, tipo de estudo e país realizado, número de animais analisados, quimioterápicos utilizados e parâmetros da eletroquimioterapia

Autores		Local do CCE	N	animais	Quimioterápicos utilizados	Parâmetros da Eletroquimioterapia
		estudo e país		analizados		
DIOP et al., 2024	Multicêntrico, prospectivo.	Realizado em: França.	44 gatos: 36 lesões	44 de 36 lesões diagnosticados ou com CCE (sem tratamento imediatamente após uma dose de 40–50mg/m2 de carboplatina IT (dependendo da função renal). Grupo carboplatina IV: administração IV de 180210mg/m2 de carboplatina. Grupo Bleomicina IV: 15mg/m2 de bleomicina IV.	Grupo carboplatina IV+IT: 150–200 mg/m2 de carboplatina radioterapia cirurgia).	Pulsos elétricos (8 pulsos de 100 µs de duração, relação de amplitude para distância do eletrodo de 1000–1300 V/cm e frequência de 5 KHz) por meio de dois eletrodos paralelos em forma de L ou eletrodos de agulha (duas fileiras paralelas de duas agulhas de aço inoxidável, com 10 mm de comprimento e 4 mm de distância uma da outra). Lesões superficiais: Eletrodos em forma de L. Lesões mais profundas ou espessas: eletrodos de agulha. Pulsos elétricos foram administrados 8 minutos após a injeção intravenosa de quimioterapia. Grupo carboplatina intravenosa e intramuscular: a injeção intramuscular de carboplatina foi realizada imediatamente antes da aplicação do pulso elétrico.

Autores	Tipo de estudo	Local do CCE	N animais analisados	Quimioterápicos utilizados	Parâmetros da Eletroquimioterapia
FERRER-JORDA; RODRÍGUEZ-PIZÀ, 2024	Retrospectivo. Realizado em: Espanha.	Plano nasal	21 gatos diagnosticados com CCE	Bleomicina na dose de 15.000 UI/m ²	Bleomicina na dose de Cinco minutos após a administração de bleomicina, o clínico prosseguiu com a aplicação de pulsos elétricos (8 pulsos bifásicos de 100 µs) com placas e/ou agulhas (posição paralela, com 1 cm de distância entre si). Gel condutor foi utilizado em cada pulso. A relação entre voltagem e distância utilizada estava na faixa de 1000-1200 V/cm.
ZABALA; SANMIGUEL POVEDA, 2024)	Caso clínico. Realizado em: Espanha.	Plano nasal	1 gata com CCE em plano nasal, mas anteriormente submetida a otectomia para tratamento do carcinoma de células escamosas.	Bleomicina na dose de 15 mg/m ² IV	Após 8 minutos da administração de bleomicina, são aplicados os pulsos elétricos (voltagem 1.300 V, 100 microssegundos, duração 2 milissegundos, 8 pulsos por aplicação) cobrindo toda a superfície da lesão.
DOS SANTOS et al., 2024)	Estudo clínico retrospectivo. Realizado em: Brasil.	24 gatos com lesões de carcinoma de espinocelular (CCE) na cabeça. Em geral, as localizações mais afetadas foram o plano nasal (33%; 8/24) e a orelha (29%; 7/24). As demais regiões incluíram cavidade oral, lábio, cavidade nasal, pálpebra, região periocular, olho e regiões temporais e mentonianas.	24 gatos com diagnóstico de carcinoma de células escamosas, divididos em dois grupos, 33% dos gatos eram positivos para invasão perineural (PNI) (8/24), enquanto 67% eram PNI negativos (16/24).	Foi iniciada a eletroquimioterapia com administração IV de bleomicina, na dose de 15.000 UI/m ²	O protocolo estabelecido consistiu na aplicação de oito pulsos elétricos de alta voltagem, com tensão de 1.300 V/cm, frequência 5 KHz e duração de 100 µs, para cada disparo realizado. O dispositivo gerador de pulsos utilizado foi o VETCP 125®(VET CÂNCER/ IMPLASTIC, São Paulo, SP, Brasil), que é composto por duas sequências de três agulhas de aço inoxidável (1,1mm de espessura cada), equidistantes de 5mm com 3mm entre as agulhas ipsilaterais.

Autores	Tipo de estudo	Local do CCE	N animais analisados	Quimioterápicos utilizados	Parâmetros da Eletroquimioterapia
(SIMČIĆ et al., 2021)	Multicêntrico, retrospectivo. Realizado em Brasil, Itália, Reino Unido e EUA.	Plano nasal	61 gatos diagnosticados com CCE sem doença metastática nos linfonodos regionais ou pulmões foram incluídos no estudo.	Todos receberam dose padrão de bleomicina (15.000 UI/m ²), exceto para um gato, para o qual foi utilizada uma dosagem menor (10.000 UI/m ²)	AVC (Ashleigh Knaresborough, UK); Eletroporador: Oncovet. Frequência: 1 Hz (8 gatos) e 5000 Hz (2 gatos). Intensidade: 1200 V/cm (10 gatos). Eletrodo: Tipo N ¹² (agulhas paralelas, 6 mm de distância). VCB (Vet Câncer, São Paulo, Brasil); Eletroporadores: VET CP 125 (6 gatos) e BTX ECM 830 (20 gatos). Frequência: 5000 Hz (6 gatos) e 10 Hz (20 gatos). Intensidade: 1000 V/cm (6 gatos) e 1300 V/cm (20 gatos). Eletrodo: Tipo N ¹³ (agulhas, duas fileiras paralelas com 6–8 mm entre elas). OVG (Oncovet Group, Roma, Itália); Eletroporador: Electrovet EZ. Frequência: 500 Hz (10 gatos). Intensidade: 1200 V/cm. Eletrodo: Tipo N ¹¹ (agulhas) – 9 gatos e Tipo P ¹⁴ (placa) – 1 gato. CVM (Centro Veterinario Meranese, Itália); Eletroporador: Electrovet S13. Frequência: 1 Hz (1 gato). Intensidade: 1300 V/cm (2 gatos). Eletrodo: Tipo P ¹⁴ (placa). GVS (Guardian Veterinary Specialists, NY, EUA). Eletroporador: Cliniporator. Frequência: 5000 Hz. Intensidade: 400 V/cm. Eletrodo: Tipo N ¹² (agulhas, duas fileiras com 6 mm de distância).

Autores	Tipo de estudo e país	Local do CCE	N animais analisados	Quimioterápicos utilizados	Parâmetros	da Eletroquimioterapia
(DOS ANJOS Prospectivo, não et al.,020)	randomizado, simples-cego. Realizado em: Brasil.	Grupo padrão: plano nasal (n = 12), região palpebral (n = 5), região labial (n = 3), região periocular (n = 2), região auricular (n1). Grupo reduzido: plano nasal (n=21), região palpebral (n=10), região auricular (n=5), região periocular (n = 3), região labial (n = 1), canto medial ocular (n = 1) e região da mandíbula (n = 1)	56 gatos submetidos à ECT como única modalidade de tratamento. 22 submetidos à dose padrão da bleomicina e 34 submetidos à dose reduzida	dose padrão de bleomicina (15.000 UI/m ²) (n = 22) e GR (10.000 UI/m ²). Em ambos os grupos, 5 minutos após a administração de bleomicina, uma sequência de 8 pulsos bifásicos a uma voltagem por centímetro de 800–1300 V/cm e frequência de 1 Hz com duração de 50 + 50 µs com um interpulso de 300 µs (tempo total de tratamento por sequência, 3,2 ms) foi administrada por meio de um eletroporador clínico certificado para aplicação veterinária (Onkodisruptor, Biopulse Srl, Nápoles, Itália) usando uma placa ou um único par de eletrodos de matriz de agulhas até a cobertura completa da lesão. A decisão de usar uma placa e agulha foi baseada no tamanho do tumor; ou seja, volumes maiores foram tratados com eletrodos combinados (estágio > T2).	O protocolo de ECT foi dividido em dois grupos: ECT GP (15.000 UI/m ²) e ECT GR (10.000 UI/m ²). Em ambos os grupos, 5 minutos após a administração de bleomicina, uma sequência de 8 pulsos bifásicos a uma voltagem por centímetro de 800–1300 V/cm e frequência de 1 Hz com duração de 50 + 50 µs com um interpulso de 300 µs (tempo total de tratamento por sequência, 3,2 ms) foi administrada por meio de um eletroporador clínico certificado para aplicação veterinária (Onkodisruptor, Biopulse Srl, Nápoles, Itália) usando uma placa ou um único par de eletrodos de matriz de agulhas até a cobertura completa da lesão. A decisão de usar uma placa e agulha foi baseada no tamanho do tumor; ou seja, volumes maiores foram tratados com eletrodos combinados (estágio > T2).	

(SPUGNINI et al., 2015)	Estudo prospectivo controlado não randomizado. Realizado em: Itália.	21 com lesões de gatos carcinoma periocular e 26 com CCE com avançado cabeça.	Um total de 47 Gatos doméstico pelo foram incluídos nos estudos.	Na coorte periocular, de 21 gatos, 12 receberam bleomicina (IV na bleomicina (IV na dosagem de 15.000 mg/m2) com eletroporação e 9 receberam bleomicina isoladamente. Na coorte de carcinoma espinocelular avançado da cabeça, de 26 gatos, 14 receberam bleomicina associada à eletroporação e 12 gatos receberam bleomicina isoladamente.	No grupo ECT, 5 minutos após a administração da bleomicina, foram realizadas sequências de 8 pulsos elétricos bifásicos com duração de 50 + 50 ms cada, com frequência de 1 Hz e intervalos de 1 ms entre pulsos (tempo total de tratamento: 7,1 ms/cm2 da área tratada), foram gerados por um eletroporador portátil Chemipulse III e administrados por meio de eletrodos de calibre modificados, com 1 cm de distância entre as placas até a cobertura completa da lesão e 1 centímetro de margem. A frequência de repetição do pulso foi de 1 Hz e a frequência de repetição em rajada foi de 1 kHz.
-------------------------	--	---	--	---	---

Fonte: elaborado pelo autor, 2025.

Tabela 2 – Revisão Sistemática sobre eletroquimioterapia em gatos acometidos por CCE no período de 2015 a 2025. Dados referentes à resposta ao tratamento dos casos relatados nos estudos selecionados nesta revisão sistemática.

Autores	Animais com RC	RP	DE	DP
DIOP et al., 2024	No grupo carboplatina IV+ IT, a RC foi observada em 8/10 gatos (80%). No grupo carboplatina IV, CR foi observada em 9/11 gatos (82%). No grupo bleomicina IV, foi observada em 20/23 gatos (86,9%)	No grupo carboplatina IV+ IT: RP foi observado em 1/10 gatos (10%). Grupo carboplatina IV: RP foi observada em 1/11 gatos (9%). No grupo bleomicina IV: RP foi observada em 2/23 gatos (8,7%)	Carboplatina IV+IT: conseguiram obter uma resposta, mantendo doença estável (DE). Carboplatina IV: 1/11 gatos (9%) não tiveram resposta (DE). Bleomicina IV: nenhum gato apresentou doença estável.	Carboplatina IV+IT: 1/10 gatos (10%) não conseguiram obter uma resposta (PD) em 4 semanas após a ECT. Carboplatina IV: 1/11 gatos (9%) não conseguiram obter uma resposta (PD) em 4 semanas após a ECT. Bleomicina IV apresentou 1/23 (4,3%)

gatos que não conseguiram obter resposta.

FERRER-JORDA; RODRÍGUEZ- PIZÀ, 2024	19 gatos (90,5%) atingiram uma RC	2 gatos (9,5%) atingiram uma RP	Nenhum doença estável	apresentou doença progressiva	Nenhum apresentou
ZABALA; SANMIGUEL POVEDA, 2024)	Animal atingiu remissão completa da ferida. O local ficou uma área limpa e com bordas arredondadas.	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum
DOS SANTOS et al., 2024)	23 gatos (96%) obtiveram RC inicialmente.	apenas um obteve RP (PNI-negativo)	RP	Nenhum	Nenhum

Autores	Animais com RC	RP	DE	DP
(DOS ANJOS et al., 2020)	Grupo padrão: 10/24 lesões apresentaram remissão completa (41,6%). Ao final do período de observação (10 gatos excluídos devido à morte e os 14 gatos restantes vivos), 10/14 lesões apresentaram RC (71,43%). Grupo reduzido: 16/42 lesões apresentaram RC (38%). Ao final do período de observação (10 gatos excluídos devido à morte e os 29 gatos restantes vivos), 21/29 lesões apresentaram RC (72,41%),	Grupo padrão: 11/24 apresentaram remissão parcial (RP) (45,8%). Grupo reduzido: 26/42 apresentaram (61,90%)	Grupo padrão: 3/24 apresentaram doença estável (DE) (12,5%)	Grupo padrão: Não foi observada doença progressiva (DP), mas, no final do período de ECT. Ao final do período de observação (10 gatos de observação (10 gatos excluídos devido à morte e os 14 gatos restantes vivos), e 3/14 vivos), 1/14 apresentaram DE (7,15%). Grupo reduzido: DE não foram observados quatro semanas após a ECT. Ao final do período de observação (10 gatos excluídos devido à morte e os 29 gatos restantes vivos), 3/29 apresentaram DE (10,34%).
(SPUGNINI et al., 2015)	Nos grupos de ECT, 21/26 gatos apresentaram RC (81%) Nos grupos de bleomicina 4/21 pacientes atingiram RC (19%)	Grupos de ECT: 2 apresentaram RP (7,5%). Grupos de bleomicina: 3/21 apresentaram RP (14%)	Grupos de ECT: nenhum gato apresentou doença estável. Grupos com bleomicina: 6/21 apresentaram SD (29%)	Nos grupos ECT: 3 apresentaram DP (11,5%). Nos grupos de bleomicina: e 8/21 apresentaram DP (38%)

RC: resposta completa. RP: resposta parcial. DP: doença progressiva. DE: doença estável.

Fonte: elaborado pelo autor, 2025.

Tabela 3 – Revisão Sistemática sobre eletroquimioterapia em gatos acometidos por CCE no período de 2015 a 2025. Dados referentes aos efeitos adversos, taxa de resposta, taxa de resposta intervalo livre de doença, recorrência e sobrevida dos casos relatados nos estudos selecionados nesta revisão sistemática.

Autores	Efeitos adversos	Taxa de resposta		Intervalo livre de doença	de Recorrência da doença	Tempo de sobrevida
		global				
DIOP et al., 2024	Toxicidade sistêmica foi observada em 3/10 (30%), 3/11 (27%) e 3/23 (13%) dos gatos, respectivamente, nos grupos carboplatina IV+IT, carboplatina IV e bleomicina IV. As toxicidades sistêmicas foram vômitos grau I (6/9 gatos) ou hiporexia grau I (3/9). No grupo carboplatina IV+ IT, 70% (7/10) dos gatos apresentaram pelo menos um evento adverso local, incluindo descamação seca em 6/10, eritema em 3/10, edema em 2/10 e espirros em 1/10. No grupo carboplatina IV, 73% (8/11) dos gatos apresentaram pelo menos um efeito adverso local, incluindo descamação seca em 8/11. 82% (19/23) dos gatos no grupo bleomicina IV apresentaram pelo menos um efeito adverso local, incluindo espirros em 13/23, edema em 7/23 e descamação seca em 7/23.	As taxas de resposta global foram de 90,0% (carboplatina IV + IT), 90,9% (carboplatina IV) e 95,6% (bleomicina IV) e não diferiram significativamente pelo menos um evento adverso local, ($p=0,79$).	Carboplatina IV + IT.: A mediana do ILP (intervalo livre de progressão) para os gatos deste grupo não foi atingida (intervalo: 298–572 dias). Grupo carboplana	Carboplatina IV: O ILP mediano para os gatos deste grupo não foi atingido (intervalo: 88–308 dias). Bleomicina IV: O ILP mediano para os gatos neste grupo foi de 566 dias (intervalo: 325–532 dias).	Carboplatina I: foi de 2/11 (18%) gatos. Bleomicina IV: foi de 6/11 (54%) gatos.	Grupo carboplatina IV: A mediana de OST (taxa de sobrevida global) foi de 669 dias (variação: 90–1034 dias). Grupo Carboplatin IV: A mediana do OST não foi atingida neste grupo (variação: 45–356 dias). Bleomicina IV: a mediana de OST não foi atingida neste grupo (intervalo: 60–760 dias)
FERRER-JORDA; RODRÍGUEZ-PIZÀ, 2024	Eventos adversos leves foram observados em oito (38%) gatos e eventos adversos graves foram observados em 13 (62%) gatos. Dos 12 gatos com ambas as narinas afetadas, 11 (91%) apresentaram eventos adversos graves e apenas um (8%) teve complicações leves. Nove gatos restantes, sete (77%) apresentaram eventos adversos leves e dois (22%) tiveram eventos graves. Todos os pacientes apresentaram eventos adversos de grau 4 e grau 3 associados a eritema e crostas. Dois tiveram desbridamento	Taxa de resposta geral de 100%.	Aqueles gatos com uma RC tiveram uma DFI mediana de 182 dias (intervalo 128–327).	Dos gatos que ainda estavam vivos, 4/15 apresentaram recidiva local documentada por citologia. Destes quatro gatos, um foi tratado com uma sessão adicional de ECT e teve uma recidiva documentada 154 dias depois; dois	Aqueles com uma RP tiveram uma sobrevida livre de progressão medianamente de 156,5 dias (variação: 122 a 191). A sobrevida global para todos os pacientes é de 453 dias (intervalo de confiança [IC] de 95% a 286 dias para	

	regional e quatro tiveram reconstrução nasal com suturas e colocação de stents nasais. Nenhuma morte devida ao tratamento foi observada.	gatos foram submetidos a cirurgia citorreductora e ECT intraoperatória e recidiva 31 e 142 dias depois; e um gato foi tratado com fosfato de toceranib emeloxicam como terapias de resgate, que foram descontinuadas devido a eventos adversos.	acompanhamento mediano de 341 dia (variação de 191–989)
Autores	Efeitos adversos	Taxa de resposta global	Intervalo livre de doença
ZABALA; SANMIGUE L POVEDA, 2024)	Nenhum efeito adverso foi relatado.	Não foi calculado	No final do estudo animal não havia progressão da doença.
DOS SANTOS et al., 2024)	Nenhum paciente morreu devido à TEC ou à toxicidade local causada pela TEC	Taxa de resposta global inicial de 100%.	Recorrência da doença
			Tempo de sobrevida
			Quatro meses
			Animal vivo no fim do relato.
			a paciente ainda não apresenta sinais de uma possibilidade de recorrência e está com boa saúde.
			Recorrência local
			Não foi relatado
			ocorre em 13 gatos, com uma taxa de recorrência global de 54%.

(SIMČIĆ et al., 2021)	A pontuação de toxicidade do tratamento local foi ≤2 em 31/61 pacientes. Destes, 14/61 (23,0%) gatos não apresentaram toxicidade (grau 0), 2/61 gatos (3,3%) apresentaram toxicidade grau 1 e 15/61 gatos (24,6%) apresentaram toxicidade grau 2. O restante dos gatos (30/61, 49,0%) apresentou pontuação de toxicidade > 2, como segue: 4/61 (6,6%) grau 3, 16/61 (23,0%) grau 4 e 12/61 (19,7%) grau 5	A taxa de resposta geral foi de 96,7%.	Gatos com recorrência tumoral local apresentaram uma mediana de 136 dias (variação de 29 a 302 dias).	Taxa recorrência para gatos com RC RP foi de 22,5% (9/40).	O tempo de sobrevida de toda a população do estudo variou de 13 a 2.929 dias, com um MST (tempo médio de sobrevida) de 286 dias.
-----------------------	---	--	---	--	--

Autores	Efeitos adversos	Taxa de resposta global	Intervalo livre da doença	de Recorrência da doença	Tempo de sobrevida
(DOS ANJOS et al., 2020)	No grupo com dose padrão (Bleomicina 15.000UI/m ²) em 22 gatos, foram observados efeitos adversos locais, como desenvolvimento de crostas, hiporexia, ulceração, edema/obstrução nasal, edema palpebral e espirros. 2 dos gatos que apresentavam o CCE em plano nasal tiveram edema/obstrução nasal que gerou anosmia. Nos 10 gatos restantes com CEC localizado no nariz, tiveram hiporexia transitória por até 7 dias. No grupo com dose reduzida (10.000UI/m ²) foram observados os mesmos efeitos adversos locais (n = 34).	A taxa de resposta global foi 72% (RC + RP) (60-485 dias).	Grupo padrão: a média do intervalo livre de doença (IDL) foi de 240 dias (30-395 dias).	Não calculado.	foi Grupo padrão: a mediana do tempo de sobrevida global foi de 300 dias (65-610 dias). Grupo reduzido: a mediana do tempo de sobrevida global foi 210 dias (40-485 dias).
(SPUGNINI et al., 2015)	Toxicidade local: Os gatos na coorte de bleomicina periocular não apresentaram efeitos adversos locais. Na coorte de ECT para carcinoma espinocelular de células escamosas (CEC) avançado, apesar do uso de gel eletrocondutor, 4 gatos apresentaram pequenas queimaduras induzidas por eletrodos, que resultaram em áreas descoloridas de 1 cm de comprimento e 1 mm de largura. Lesões cutâneas não foram relatadas nos controles. Dois gatos no grupo de ECT para carcinoma espinocelular avançado da cabeça apresentaram inflamação local envolvendo os tecidos conjuntivos subcutâneos profundos, o que levou à compulsão por coçar. Toxicidade sistêmica: Nas coortes de ECT, a saturação de oxigênio dos pacientes permaneceu estável durante todo o procedimento. Não foi observada toxicidade hematológica nos 26 gatos do estudo de ECT, exceto por efeitos leves. Não foram detectadas toxicidades gastrointestinais e renais. Não foi observada toxicidade no grupo bleomicina	A ECT foi capaz de gerar uma taxa de resposta global em 89% dos gatos com efeitos adversos aceitáveis.	Não foi relatado	Não foi relatado	Não foi relatado

Fonte: elaborado pelo autor, 2025.

4.1.1 Critérios para inclusão no estudo

Nos estudos selecionados, todos apresentaram critérios definidos para a inclusão dos gatos nas análises. De modo geral, era exigido o diagnóstico confirmado de carcinoma de células escamosas (CCE), realizado por meio de citologia (Zabala; Sanmiguel Poveda, 2024), histopatologia (Spugnini *et al.*, 2015; Dos Santos *et al.*, 2024), ou ambos os métodos (Diop *et al.*, 2024; Simčić *et al.*, 2021; Dos Anjos *et al.*, 2020; Ferrer-Jorda; Rodríguez-Pizà, 2024).

Com o objetivo de garantir maior fidedignidade nos resultados, a maioria dos estudos optou por incluir apenas a eletroquimioterapia (ECT) como tratamento, apresentando diferenças nos quimioterápicos utilizados, doses, técnica aplicada e parâmetros elétricos empregados. Apenas Ferrer-Jorda e Rodríguez-Pizà (2024) realizaram um estudo retrospectivo que incluiu outras modalidades terapêuticas, como cirurgia citorredutora com ECT intraoperatória (dois gatos) e terapia de resgate com fosfato de toceranib associado ao meloxicam (um gato). No estudo prospectivo de Diop *et al.* (2024), os critérios de inclusão envolveram gatos cujos tutores haviam recusado tratamentos convencionais, como cirurgia ou radioterapia, e como animais que haviam sido tratados com imiquimode (quimioterápico tópico) e apresentaram recidiva ou progressão. No entanto, foram excluídos os pacientes que já haviam sido submetidos previamente à cirurgia, radioterapia ou eletroquimioterapia. Situação que também é observada no estudo de Ferrer-Jorda e Rodríguez-Pizà (2024), no qual também foram incluídos pacientes com recidiva após uso de imiquimode, com o objetivo de representar um cenário clínico real de falha terapêutica.

A ausência de metástases foi um critério presente na maioria dos estudos. Em cinco dos sete estudos, a ausência de metástase foi exigida para a inclusão dos animais nas análises. Nos demais (2/7), embora a presença de metástase não tenha sido um critério de exclusão, foi realizada avaliação clínica e por imagem para investigação de metástases à distância. O relato de caso apresentado por Zabala e Sanmiguel Poveda (2024) não estabeleceu critérios de inclusão por se tratar de um estudo clínico descritivo. No entanto, como a paciente foi submetida à radiografia torácica e não apresentava metástases evidentes, isso não comprometeu o tratamento nem sua evolução clínica. Já no estudo de Diop *et al.* (2024), embora a ausência de metástase não tenha sido um critério de inclusão, a radiografia torácica dos animais revelou ausência em todos os casos. Um dos gatos apresentava linfonodomegalia locorregional à

tomografia, e outro possuía suspensão de nódulo pulmonar, mas não houve confirmação diagnóstica, sendo classificado como T1N0Mx.

A presença de metástases é um fator de grande relevância, uma vez que pode interferir significativamente na resposta ao tratamento local e nos desfechos clínicos, como sobrevida e tempo de progressão da doença, sendo uma variável importante a ser controlada nos estudos que avaliam a eficácia da ECT.

4.1.2 Estadio como fator de prognóstico

O estadiamento dos estudos selecionados foi realizado com base no sistema de classificação TNM da Organização Mundial da Saúde para tumores de origem epidérmica em felinos (Owen; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 1980). Ferrer-Jorda e RodríguezPizà (2024) realizaram o estadiamento completo de todos os pacientes e, como critério de inclusão no estudo, os gatos deveriam apresentar estágio localmente avançado da doença. Os resultados foram: T3N0M0 (7 gatos) e T4N0M0 (14 gatos). Todos os animais apresentavam CCE em plano nasal e foram tratados com bleomicina na dose de 15.000 UI/m². Nenhuma toxicidade letal foi relatada, entretanto, todos os pacientes apresentaram eventos adversos de grau 3 e grau 4, associados a eritema e formação de crostas. Apesar dos eventos adversos, o estudo obteve uma taxa de resposta global de 100%, sendo que 90,5% dos gatos apresentaram resposta completa.

Dos Anjos *et al.* (2020) também relataram efeitos negativos do estágio avançado de CCE em gatos. Em seu estudo, o objetivo foi avaliar os parâmetros clínicos, o local da lesão, o estadiamento, o intervalo livre de doença e o tempo de sobrevida, comparando a dose padrão de bleomicina (15.000 UI/m²) com a dose reduzida (10.000 UI/m²) em gatos com CCE submetidos à ECT como única modalidade de tratamento. Nos gatos incluídos, 13 eram T1, quatro T2, dois T3 e três T4. Nesse estudo, foi observada diferença estatisticamente significativa no grupo de dose padronizada, com diminuição da sobrevida global, principalmente em gatos com estágios mais avançados da doença (T3 e T4) ($P = 0,004$). No entanto, no grupo de dose reduzida, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre o estágio do tumor e a sobrevida global ($P = 0,495$). Os autores concluíram que gatos com tumores grandes (T3 e T4) apresentaram redução na sobrevida global quando comparados àqueles com tumores pequenos (T1 e T2), indicando que um diagnóstico precoce e preciso é um fator importante para o prognóstico da doença.

Spugnini *et al.* (2015) realizaram um dos primeiros estudos para avaliar o efeito da eletroquimioterapia (EQT) com bleomicina no tratamento do carcinoma de células escamosas

(CCE) avançado em gatos. O estudo foi dividido em duas coortes: a primeira, com 21 gatos portadores de carcinoma periocular (17 carcinomas de células escamosas e 4 carcinomas anaplásicos), e a segunda, com 26 gatos diagnosticados com CCE avançado na região da cabeça. Na coorte periocular, os 21 gatos foram distribuídos em dois grupos: 12 receberam bleomicina (via intravenosa, na dose de 15.000 mg/m²) associada à eletroporação, e nove receberam apenas bleomicina. Já na coorte de CCE avançado na cabeça, 14 gatos receberam bleomicina associada à eletroporação e 12 receberam apenas bleomicina. Quanto ao estadiamento, na coorte periocular, entre os que receberam bleomicina com eletroporação, sete eram classificados como T2N0M0 e cinco como T3N0M0. Na coorte de CCE de cabeça, dois eram T2N0M0 e 12 T3N0M0. O critério de inclusão do estudo foi diagnóstico histopatologicamente confirmado de carcinoma periocular $\geq T2$ ou carcinoma espinocelular avançado de cabeça. Os resultados demonstraram que a EQT alcançou uma taxa de resposta global de 89% nos gatos tratados, com efeitos adversos considerados aceitáveis, indicando que a associação da eletroporação à bleomicina melhorou significativamente a eficácia do tratamento contra o CCE avançado (Spugnini *et al.*, 2015).

Em conjunto, os estudos demonstram que, mesmo em estágios mais avançados do tumor, a eletroquimioterapia é capaz de gerar uma boa resposta, embora associada a maior ocorrência de efeitos adversos. Assim, o tratamento mostra-se mais eficaz e garante melhor bem-estar animal quando aplicado em estágios iniciais. Com base nos resultados, fica evidente que o estadiamento é fundamental para estabelecer o prognóstico e definir a conduta terapêutica mais adequada. Em casos avançados de CCE, a eletroquimioterapia pode ser considerada a modalidade de tratamento de escolha, diante dos resultados favoráveis observados.

4.1.3 *Tipo de tratamento*

O tipo de tratamento adotado foi definido com base no objetivo de cada estudo. Entretanto, todos optaram pela bleomicina como quimioterápico de escolha, sendo essa a droga mais utilizada nos protocolos de eletroquimioterapia. Apenas um estudo utilizou um fármaco diferente além da bleomicina, com o objetivo de comparar os resultados obtidos em gatos com CCE tratados com ECT associada à carboplatina intravenosa + intratumoral (IV+IT), carboplatina intravenosa (IV) ou bleomicina intravenosa (IV). As doses utilizadas foram: Grupo Carboplatina IV+IT: 150–200 mg de carboplatina IV, seguida imediatamente por uma dose intratumoral de 40–50 mg/m² de carboplatina (de acordo com a função renal); Grupo Carboplatina IV: administração

intravenosa de 180–210 mg/m² de carboplatina; Grupo Bleomicina IV: 15 mg/m² de bleomicina intravenosa (Diop *et al.*, 2024).

Na maioria dos estudos, a dose utilizada de bleomicina foi de 15.000 UI/m² ou 15 mg/m², sendo ambas equivalentes, diferenciando-se apenas na unidade de medida. Apenas dois estudos empregaram doses reduzidas. Um deles (Dos Anjos *et al.*, 2020) teve como objetivo avaliar a eficácia de uma dosagem menor no tratamento do CCE em gatos, dividindo os pacientes em dois grupos: 22 animais receberam a dose padrão (15.000 UI/m²) e 34 receberam a dose reduzida (10.000 UI/m²). Os autores relataram eficácia semelhante entre as duas dosagens, sem diferenças no tempo livre de doença e na sobrevida global.

Já SIMČIČ *et al.* (2021) utilizaram a dose reduzida de bleomicina (10.000 UI/m²) em apenas um paciente, tratado no “Veterinary Oncology Services, PLLC at Guardian Veterinary Specialists” em Nova York, EUA (GVS). No artigo, os autores justificam essa escolha com base no estudo de Dos Anjos *et al.* (2020).

Portanto, os estudos que utilizaram dose reduzida de bleomicina não observaram perda de eficácia, o que sugere que doses menores podem ser uma alternativa segura em casos específicos.

De maneira geral, todos os estudos utilizaram oito pulsos elétricos mono ou bifásicos, com voltagem variando entre 1000 e 1300 V/cm. A aplicação dos pulsos ocorreu cinco minutos após a administração do fármaco (Dos Anjos *et al.*, 2020; Ferrer-Jordà & Rodríguez-Pizà, 2024; Spugnini *et al.*, 2015) ou oito minutos após a administração (Dos Santos *et al.*, 2024; Simčič *et al.*, 2021; Zabala & Sanmiguel Poveda, 2024; Diop *et al.*, 2024). A frequência também foi especificada: em protocolos clássicos, como os de Spugnini *et al.* (2015) e Dos Anjos *et al.* (2020), utilizou-se 1 Hz, enquanto outros optaram por uma frequência mais alta, de 5 Hz, como nos estudos de Dos Santos *et al.* (2024) e Diop *et al.* (2024). Considerando o ano de publicação, a frequência de 5 Hz representa um protocolo mais recente.

4.1.4 Resposta ao tratamento

Dos Santos *et al.* (2024) avaliaram a resposta ao tratamento do CCE com eletroquimioterapia em dois grupos distintos: um com invasão perineural (IPN) positiva e outro com IPN negativa. O objetivo do estudo foi investigar a IPN como um fator prognóstico e correlacionar sua presença com a recorrência local e outras variáveis clínicas em gatos, considerando que, em humanos com CCE, a presença de IPN é um indicador de malignidade, associado a pior prognóstico (Karia *et al.*, 2017). Como resultado, observou-se uma taxa de resposta global de 100%, sendo que 23 dos 24 gatos apresentaram RC e 1 dos 24 RP. Cinco dos

13 gatos que tiveram recorrência local (38,4%) apresentaram IPN negativa, com taxa de recorrência de 31% (5/16). Em contraste, todos os oito gatos IPN-positivos desenvolveram recorrência local (taxa de recorrência de 100%). De acordo com o teste de Wilcoxon, a taxa de recorrência local foi significativamente maior em gatos com IPN do que naqueles sem IPN ($p = 0,03$). Sendo assim, pode-se sugerir que a IPN tem impacto na recorrência tumoral local em gatos com CCE. Contudo, este foi o primeiro estudo a avaliar essas características em felinos, de modo que os resultados obtidos devem estimular a realização de novos trabalhos com maior tamanho amostral.

Ainda em relação à recorrência local, o estudo de Simčič *et al.* (2021), multicêntrico e retrospectivo, incluiu 61 gatos. Como resultado, verificou-se que os animais com recorrência tumoral local após RC apresentaram uma DFI mediana de 136 dias (variação de 29 a 302 dias). Dez dos 61 gatos (16,4%) que alcançaram RP (9/10) ou DE (1/10) evoluíram com progressão local, com uma PFS mediana de 65,5 dias (variação de 16 a 264 dias). Os autores também relataram fatores associados à recorrência ou progressão da doença, como: resposta ao tratamento local ($p = 0,024$), tamanho tumoral ($p = 0,004$) e pontuação de toxicidade ($p = 0,018$). Eles avaliaram apenas a toxicidade local nos gatos incluídos em seu estudo, utilizando a escala de toxicidade desenvolvida por Lowe et al. (2016), em que: 0 = ausência de toxicidade; 1 = inchaço leve; 2 = inchaço/necrose < 1 cm; 3 = inchaço grave > 1 cm; 4 = necrose profunda; e 5 = inchaço grave com perda de tecido. Como esperado, gatos que não apresentaram boa resposta ao tratamento, que tinham tumores maiores e maior toxicidade ao tratamento tiveram maior risco de recorrência e progressão da doença. A associação entre resultado terapêutico e toxicidade não havia sido descrita em estudos anteriores, sendo um achado surpreendente, já que, a análise estatística demonstrou que gatos com pontuação de toxicidade > 2 apresentaram uma probabilidade três vezes maior de desenvolver recidiva tumoral.

Diop *et al.* (2024) avaliaram três protocolos de quimioterapia associados à eletroquimioterapia, com o objetivo de comparar a eficácia da bleomicina (IV) com a da carboplatina (IV e IV+IT). Até a publicação desse estudo, não havia dados disponíveis sobre a segurança e eficácia da ECT com administração IT e/ou IV de carboplatina para o tratamento de CCE em felinos. Os resultados sugeriram que a eficácia da carboplatina (IV ou IV+IT) foi semelhante à da bleomicina, quando combinadas com a eletroporação. Não foram observadas diferenças significativas na taxa de resposta, no intervalo livre de doença e na sobrevida global entre os grupos. A ECT resultou em uma TRO (Taxa de Resposta Global) de 90%, 90,9% e 95,6% para os grupos carboplatina IV+IT, carboplatina IV e bleomicina IV, respectivamente.

A TRO elevada e semelhante entre os três protocolos indica que a carboplatina pode representar uma alternativa viável à bleomicina, em casos de resistência, indisponibilidade ou toxicidade deste fármaco. Esses achados reforçam que a eletroquimioterapia atua como um importante potencializador do tratamento do CCE, mesmo quando associada a diferentes quimioterápicos.

Contudo, por se tratar de um estudo pioneiro e com uma amostra relativamente pequena (44 gatos), sugere-se que novos estudos, com coortes maiores e maior tempo de seguimento, sejam realizados para confirmar esses resultados e ampliar sua aplicabilidade. Além disso, ressalta-se que a bleomicina continua sendo o fármaco mais amplamente utilizado em associação à eletroporação. Tal fato é confirmado por essa revisão, na qual todos os estudos incluídos adotaram a bleomicina em seus protocolos de tratamento do CCE, reforçando seu perfil de segurança e eficácia já comprovado.

A resposta ao tratamento do CCE localmente invasivo também foi descrita no estudo de Ferrer-Jorda e Rodríguez-Pizà (2024), no qual apenas gatos com estágio localmente avançado da doença foram incluídos (T3N0M0 ou T4N0M0). Os resultados foram excelentes, e os autores confirmaram que a eletroquimioterapia foi eficaz no tratamento do carcinoma de células escamosas do plano nasal localmente avançado, permitindo o controle da doença a longo prazo. Dezenove gatos (90,5%) apresentaram resposta completa (RC) e dois (9,5%) apresentaram resposta parcial (RP), resultando em uma taxa de resposta objetiva (TRO) de 100%.

Esses achados reforçam o impacto positivo da técnica, demonstrando a possibilidade de controle de tumores avançados, especialmente no plano nasal, uma vez que a ECT é menos invasiva quando comparada com cirurgias oncológicas que necessitam de margens amplas. Além disso, trata-se de uma alternativa que favorece a aceitação pelos responsáveis e tem um impacto positivo no bem-estar animal.

4.1.5 Toxicidade e efeitos adversos

Os efeitos adversos foram descritos em 5 dos 7 estudos selecionados, e nenhuma morte associada ao tratamento com a ECT foi mencionada. Spugnini *et al.* (2015) relataram toxicidade local na coorte de ECT para tratar CCE avançado de cabeça. Apesar do uso de gel eletrocondutor, quatro gatos apresentaram pequenas queimaduras induzidas pelos eletrodos e dois apresentaram inflamação local envolvendo os tecidos conjuntivos subcutâneos profundos, o que levou à compulsão por coçar.

De modo geral, os efeitos adversos estão relacionados principalmente ao uso dos eletrodos e não à droga em si. Dos Anjos *et al.* (2020) compararam duas doses de bleomicina

no tratamento do CCE com ECT e observaram que, em ambos os grupos (15.000 UI/m² e 10.000 UI/m²), os efeitos adversos locais foram semelhantes. Entre eles, destacaram-se o desenvolvimento de crostas, hiporexia, ulceração, edema/obstrução nasal, edema palpebral e espirros.

De forma similar, Diop *et al.* (2024) também relataram descamação seca ou úmida, ulceração, edema/obstrução nasal e espirros em 35 de 40 gatos (80%). Entretanto, diferentemente dos estudos anteriores, foram observados efeitos adversos sistêmicos, descritos em 3/10 (30%), 3/11 (27%) e 3/23 (13%) dos gatos tratados com carboplatina IV+IT, carboplatina IV e bleomicina IV, respectivamente. Esses efeitos incluíram hiporexia (3/9) e vômitos (6/9). Não foi encontrada diferença estatística quanto à ocorrência de efeitos adversos locais ou sistêmicos entre os três grupos ($p = 0,71$), sugerindo que os eventos não estão diretamente relacionados ao fármaco utilizado, mas sim à própria técnica da eletroquimioterapia.

Ferrer-Jorda e Rodríguez-Pizà (2024) descreveram os resultados e eventos adversos em 21 gatos com carcinoma espinocelular de plano nasal avançado tratados com eletroquimioterapia. A toxicidade foi classificada de acordo com os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos do VCOG (VCOG-CTCAE, versão 2) eBlanc AK *et al.*, (2021). Entre os sinais avaliados estavam dispneia, dor, anorexia e letargia. Além disso, eritema e crostas foram adicionados como parâmetros específicos do estudo, baseados nos critérios gerais definidos pelo VCOG-CTCAE. Eventos adversos leves foram considerados de grau ≤ 2 , enquanto os eventos adversos graves foram classificados como grau > 2 .

O efeito adverso mais comum, identificado em todos os pacientes, foi o desconforto local associado a eritema e crostas, já descrito em outros estudos. Gatos com toxicidade grau 4 necessitaram de intervenção: dois foram submetidos a desbridamento regional, quatro precisaram de reconstrução nasal com suturas, um necessitou da colocação de stents nasais para manutenção da permeabilidade das vias aéreas e quatro precisaram de sonda esofágica para suporte nutricional.

Apesar de não ter sido observada toxicidade letal, alguns efeitos adversos foram considerados graves. Entretanto, neste estudo, os efeitos colaterais ($p = 0,54$) não apresentaram significância estatística em relação à sobrevivência (Ferrer-Jorda e Rodríguez-Pizà, 2024). Além disso, foi relatado que o estágio avançado do tumor e o tipo de equipamento utilizado na eletroporação impactaram diretamente nos efeitos adversos. Agulhas mais grossas resultaram

em maior dano tecidual, enquanto agulhas mais finas causaram menos lesão e favoreceram uma recuperação mais rápida. O uso de placas, em vez de agulhas, também esteve associado a menor dano tecidual e a um aspecto mais saudável do tecido tratado, contudo, esse método promoveu um tratamento mais superficial e com maior taxa de recorrência.

Portanto, a escolha da técnica deve ser individualizada para cada caso. O uso de placas pode ser mais adequado em animais em estágios iniciais da doença, enquanto a utilização de agulhas pode ser a opção preferencial em casos que demandam um tratamento mais profundo e eficaz.

Simčič *et al.* (2021) avaliaram apenas a toxicidade local nos gatos incluídos em seu estudo, utilizando a escala de toxicidade desenvolvida por Lowe et al. (2016), em que: 0 = ausência de toxicidade; 1 = inchaço leve; 2 = inchaço/necrose < 1 cm; 3 = inchaço grave > 1 cm; 4 = necrose profunda; e 5 = inchaço grave com perda de tecido. Como resultado, a pontuação de toxicidade local foi ≤ 2 em 31/61 (51,0%) pacientes, sendo que 14/61 (23,0%) não apresentaram toxicidade (grau 0), 2/61 (3,3%) apresentaram toxicidade grau 1 e 15/61 (24,6%) apresentaram toxicidade grau 2. Já 30/61 (49,0%) apresentaram toxicidade > 2, sendo 4/61 (6,6%) grau 3, 16/61 (23,0%) grau 4 e 12/61 (19,7%) grau 5.

Fatores como frequência de pulso de 5000 Hz, relação entre amplitude e distância do eletrodo de 1300 V/cm e tumores > 1 cm foram associados a maior toxicidade nos pacientes. Com base na análise estatística multivariada, observou-se que gatos com pontuação de toxicidade > 2 apresentaram probabilidade três vezes maior de recorrência de um tumor (Simčič *et al.*, 2021). Esses achados sugerem que maiores níveis de toxicidade podem comprometer a eficácia do tratamento, reforçando a necessidade de estudos futuros para melhor compreensão dessa relação.

5 CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática demonstrou que a eletroquimioterapia (ECT) representa uma alternativa terapêutica eficaz e segura no tratamento do carcinoma de células escamosas (CCE) em felinos. A bleomicina foi o fármaco mais utilizado, apresentando elevadas taxas de resposta objetiva, especialmente em estágios iniciais da doença. Embora a carboplatina tenha se mostrado uma alternativa promissora em estudos recentes, a bleomicina permanece como a droga de escolha devido à sua eficácia e segurança.

O estadiamento do tumor, a presença de metástases e os resultados histopatológicos, como a invasão perineural, configuram fatores prognósticos relevantes que influenciam a resposta ao tratamento e a sobrevida dos gatos. Apesar dos resultados positivos, os efeitos adversos locais foram frequentes, enquanto os sistêmicos foram incomuns, manejáveis e relacionados principalmente à técnica aplicada e ao tipo de eletrodo utilizado.

Esta análise apresentou limitações, como o número reduzido de estudos incluídos, os tamanhos amostrais reduzidos, a heterogeneidade nos protocolos de ECT e o tempo de seguimento variável. Esses fatores restringem a extração dos resultados para a aplicação clínica em larga escala.

Em conclusão, apesar dos dados promissores e do impacto positivo da ECT no controle tumoral e no bem-estar dos animais, destaca-se a necessidade de novos estudos prospectivos, multicêntricos, com padronização de protocolos e populações maiores, a fim de confirmar a eficácia e a segurança da técnica, além de ampliar sua aplicabilidade como tratamento de rotina para o CCE em felinos.

REFERÊNCIAS

- BUKHARI, Mulazim Hussain et al. Histopathological and immunohistochemistry observations based bukhari grading for squamous cell carcinoma. **Acta Medica International**, v. 2, n. 2, p. 54-60, 2015.
- CEMAZAR, M. et al. Electrochemotherapy in veterinary oncology. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 22, n. 4, p. 826-831, 2008.
- CHRISTOPHER, Mary M. et al. Use of cytology as a diagnostic method in veterinary practice and assessment of communication between veterinary practitioners and veterinary clinical pathologists. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 232, n. 5, p. 747-754, 2008.
- COGLIATI, Bruno. Capítulo 55. In: JERICÓ, Márcia M.; NETO, João Pedro de A.; KOGIKA, Márcia M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2023. P. 527-535. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527739320/>. Acesso em: 19 fev. 2024.
- DAVIS, Brian W.; OSTRANDER, Elaine A. Domestic dogs and cancer research: a breedbased genomics approach. **ILAR journal**, v. 55, n. 1, p. 59-68, 2014.
- DIOP, N. et al. Comparison of three chemotherapy protocols with electrochemotherapy for the treatment of feline cutaneous squamous cell carcinoma. *Veterinary and Comparative Oncology*, [S.I.], 2024. Publicado em: 15 jul. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1111/vco.12995>.
- DORN, C. R.; TAYLOR, D. O. N.; SCHNEIDER, R. Sunlight exposure and risk of developing cutaneous and oral squamous cell carcinomas in white cats. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 46, n. 5, p. 1073-1078, May 1971. DOI: 10.1093/jnci/46.5.1073.
- DOS ANJOS, D. S. et al. Comparison of two different doses of bleomycin in electrochemotherapy protocols for feline cutaneous squamous cell carcinoma nonsegregated from ultraviolet light exposure. *Scientific Reports*, [S.I.], v. 10, p. 18362, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75472-0>.
- DOS SANTOS, F. F. Q. et al. Perineural invasion as a predictor of local recurrence in cats with squamous cell carcinoma treated with electrochemotherapy. *Frontiers in Veterinary Science*, v. 11, 1408260, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1408260>.
- EISENHAUER, E.A.; THERASSE, P.; BOGAERTS, J.; SCHWARTZ, L.H.; SARGENT, D.; FORD, R.; DANCEY, J.; ARBUCK, S.; GWYTHON, S.; MOONEY, M.; RUBINSTEIN, L.; SHANKAR, L.; DODD, L.; KAPLAN, R.; LACOMBE, D.; VERWEIJ, J. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal Cancer*, v. 45, p.228–247, 2009
- FERRER-JORDA, E.; RODRÍGUEZ-PIZÀ, I. Description of outcome and adverse events in

21 cats with locally advanced nasal planum squamous cell carcinoma treated with electrochemotherapy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, [S.l.], 2024. DOI: <https://doi.org/10.1177/1098612X241248043>.

GARCÊS, Andreia et al. Most Frequent Feline Tumours - A Breed Approach 10-Year Retrospective Study. In: XV Congresso Hospital Veterinário de Montenegro, Santa Maria da Feira, 2019. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/331327479_MOST_FREQUENT_FELINE_TUMOURS_A_BREED_APPROACH_10-YEAR_RETROSPECTIVE_STUDY. Acesso em: 28 maio 2024.

GOLDSCHMIDT, M. H. Basal- and squamous-cell neoplasms of dogs and cats. **The American Journal of Dermatopathology**, v. 6, n. 2, p. 199-206, 1984. doi: 10.1097/00000372-198404000-00017.

GOLDSCHMIDT, Michael H.; GOLDSCHMIDT, Kyle H. Epithelial and melanocytic tumors of the skin. **Tumors in domestic animals**, p. 88-141, 2016. doi:10.1002/9781119181200.ch4.

GRAF, Ramona et al. Swiss Feline Cancer Registry 1965–2008: the influence of sex, breed and age on tumour types and tumour locations. **Journal of comparative pathology**, v. 154, n. 2-3, p. 195-210, 2016.

HARDY, WD, Jr. Hematopoietic tumors of cats. 1981.

KARIA, P. S.; MORGAN, F. C.; RUIZ, E. S.; SCHMULTS, C. D. Clinical and incidental perineural invasion of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and pooled analysis of outcomes data. *JAMA Dermatology*, v. 153, n. 8, p. 781-788, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.1680>.

KIMURA, Kátia Cristina; GÁRATE, Ana Paula; DAGLI, Maria Lúcia Zaidan. Retrospective study of neoplasms in domestic animals: a survey between 1993 and 2002 of the Service of Animal Pathology Department of Pathology School of Veterinary Medicine and Animal Science University of São Paulo Southeast Brazil. **Braz J Vet Pathol**, v. 5, n. 2, p. 60-69, 2012.

KIMURA, Kátia Cristina; TEIXEIRA, Tarso Felipe. Capítulo 57. In: JERICÓ, Márcia M.; NETO, João Pedro de A.; KOGIKA, Márcia M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2023. p. 543-546. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527739320/>. Acesso em: 19 fev. 2024.

LAKATOS, I. et al. Spontaneous skin tumors in dogs and cats, squamous carcinoma. **Bulletin UASVM**, v. 65, p. 51-54, 2008.

LEBLANC, A. K. et al. Veterinary Cooperative Oncology Group-Common Terminology Criteria for Adverse Events (VCOG-CTCAE v2) following investigational therapy in dogs and cats. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 19, n. 2, p. 311-352, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1111/vco.12677>.

LIPTAK, J.M.; FORREST, L.J. Soft Tissue Sarcomas. In: Withrow; MacEwens. Small Animal Clinical Oncology. 5th edition, Elsevier, 2013, p. 356-358.

LOWE, R.; GAVAZZA, A.; IMPELLIZERI, J. A.; SODEN, D. M.; LUBAS, G. The treatment of canine mast cell tumours with electrochemotherapy with or without surgical excision.

Veterinary and Comparative Oncology, v. 15, p. 775-784, 2016. DOI:

<https://doi.org/10.1111/vco.12177>

MACEWEN, E. Gregory. Spontaneous tumors in dogs and cats: models for the study of

cancer biology and treatment. **Cancer and Metastasis Reviews**, v. 9, p. 125-136, 1990.

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

MILLER, M. A. et al. Cutaneous neoplasia in 340 cats. **Veterinary Pathology**, v. 28, n. 5, p. 389-395, 1991.

MIR, Lluis M.; ORLOWSKI, Stéphane. Mechanisms of electrochemotherapy. **Advanced drug delivery reviews**, v. 35, n. 1, p. 107-118, 1999.

MORRINSON, Wallace B. **Cancer in dogs and cats: medical and surgical management**. Teton NewMedia, 2002.

MORRISON, Wallace B. Principles of treating chemotherapy complications. **Cancer in dogs and cats: Medical and surgical management**, p. 365-374, 2002.

MOULTON, James Edward. **Tumors in domestic animals**. Univ of California Press, 1978.

MURPHY, S. Skin neoplasia in small animals 2. Common feline tumours. In **Practice**, v. 28, n. 6, p. 320-325, 2006. DOI: 10.1136/inpract.28.6.320.

MURPHY, Suzanne. Cutaneous squamous cell carcinoma in the cat: current understanding and treatment approaches. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 15, n. 5, p. 401-407, 2013.

NGUYEN, S. M.; THAMM, D. H.; VAIL, D. M.; LONDON, C. A. Response evaluation criteria for solid tumours in dogs (v1.0): a Veterinary Cooperative Oncology Group (VCOG) consensus document. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 13, n. 3, p. 176-183, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1111/vco.12032>.

OWEN, L.; WORLD HEALTH ORGANIZATION. *TNM Classification of tumours in domestic animals*. Geneva: Veterinary Public Health Unit and WHO Collaborating Centre for Comparative Oncology, 1980.

P SPUGNINI, E. et al. Electrochemotherapy as first line cancer treatment: experiences from veterinary medicine in developing novel protocols. **Current cancer drug targets**, v. 16, n. 1, p. 43-52, 2016.

PINELLO, Katia et al. Vet-OncoNet: malignancy analysis of neoplasms in dogs and cats. **Veterinary Sciences**, v. 9, n. 10, p. 535, 2022.

RANGEL, Marcelo MM et al. Electrochemotherapy in the treatment of neoplasms in dogs and cats. **Austral journal of veterinary sciences**, v. 51, n. 2, p. 45-51, 2019.

RODRIGUES, Lucas Campos de Sá; LUCAS, Sílvia Regina Ricci. Capítulo 58. In: JERICÓ, Márcia M.; NETO, João Pedro de A.; KOGIKA, Márcia M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2023. p. 547-556. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527739320/>. Acesso em: 19 fev. 2024.

SANCHES, Daniel Soares; TORRES, Luciana Neves; GUERRA, Juliana Mariotti. Capítulo 58. In: JERICÓ, Márcia M.; NETO, João Pedro de A.; KOGIKA, Márcia M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2023. p. 566-574.

Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527739320/>. Acesso em: 19 fev. 2024.

SANTOS, Renato de L.; ALESSI, Antonio C. Capítulo 3: [Sistema Digestório]. In: **Patologia Veterinária**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2023. E-book. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527738989/>. Acesso em: 23 ago. 2024.

SIMČIĆ, P. et al. A retrospective multicentric study of electrochemotherapy in the treatment of feline nasal planum squamous cell carcinoma. *Veterinary Sciences*, [S.I.], v. 8, n. 3, p. 53, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/vetsci8030053>.

SIMČIĆ, Petra et al. A retrospective multicentric study of electrochemotherapy in the treatment of feline nasal planum squamous cell carcinoma. **Veterinary Sciences**, v. 8, n. 3, p. 53, 2021.

SPUGNINI, E. P. et al. Electroporation enhances bleomycin efficacy in cats with periocular carcinoma and advanced squamous cell carcinoma of the head. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, [S.I.], publicado em: 20 jul. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvim.13586>.

SPUGNINI, E. P., & Baldi, A. (2019). Electrochemotherapy in veterinary oncology: state-of-the-art and perspectives. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 49(5), 967-979.

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, p. 1-5, 2011.

SPUGNINI, Enrico P.; BALDI, Alfonso. Electrochemotherapy in veterinary oncology: from rescue to first line therapy. **Electroporation Protocols: Preclinical and Clinical Gene Medicine**, p. 247-256, 2014.

TAMOŠIŪNAS, Mindaugas et al. Multimodal approach of optical coherence tomography and raman spectroscopy can improve differentiating benign and malignant skin tumors in animal patients. **Cancers**, v. 14, n. 12, p. 2820, 2022.

TELLADO, Matías et al. Electrochemotherapy using thin-needle electrode improves recovery in feline nasal planum squamous cell carcinoma-a translational model. **Cancer Drug Resistance**, v. 5, n. 3, p. 595, 2022.

THOMSON, Maurine. Squamous cell carcinoma of the nasal planum in cats and dogs. **Clinical techniques in small animal practice**, v. 22, n. 2, p. 42-45, 2007.

TOZON, Natasa et al. Electrochemotherapy with intravenous bleomycin injection: an observational study in superficial squamous cell carcinoma in cats. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 16, n. 4, p. 291-299, 2014.

WILLCOX, J. L., MARKS, S. L., UEDA, Y., & SKORUPSKI, K. A. Clinical features and outcome of dermal squamous cell carcinoma in 193 dogs (1987-2017). **Veterinary Comparative Oncology**, 2019, 17(2), 130-138. doi: 10.1111/vco.12461

ZABALA, Pascual de Rojas; SANMIGUEL POVEDA, David. Electroquimioterapia en carcinoma de células escamosas felino: caso clínico. *En portada: oncología felina*, [s.l.]: CABI Digital Library, 2024. Disponível em: <https://cabidigitallibrary.org>. Acesso em: 13 jul. 2025.