

## USO DA ELETROTERAPIA COM BLEOMICINA PARA TRATAMENTO DE TUMORES EM EQUINOS

MILENA MIOLO ANTUNES<sup>1</sup>; JOÃO PEDRO SANCHES DE ÁVILA<sup>2</sup>;  
JÚLIA ENDERLI DO NASCIMENTO<sup>3</sup>; THIAGO NUNES ALVES REIS<sup>4</sup>;  
LEANDRO AMÉRICO RAFAEL<sup>5</sup>; CARLOS EDUARDO WAYNE  
NOGUEIRA<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – milenamantunes7@gmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – joaopedrosdeavila@gmail.com

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas – julia.nascimento@vet@gmail.com

<sup>4</sup>Universidade Federal de Pelotas – thiagonunes841@gmail.com

<sup>5</sup>Universidade Federal de Pelotas - leandro\_arvet@hotmail.com

<sup>6</sup>Universidade Federal de Pelotas – cewnogueira@gmail.com

### 1. INTRODUÇÃO

As neoplasias em equinos representam um desafio clínico recorrente, com impacto significativo no bem-estar e na função produtiva dos animais acometidos. Entre os tumores mais comuns destacam-se os sarcoides, melanomas e carcinomas de células escamosas (CCE) (KNOTTENBELT; PASCOE, 2015). A bleomicina, um quimioterápico da classe dos antibióticos glicopeptídeos, vem sendo utilizada como alternativa terapêutica promissora, devido à sua capacidade de induzir quebras no DNA tumoral e promover morte celular seletiva. Embora seu uso em equinos seja considerado *off-label*, estudos demonstram bons resultados, especialmente com aplicação intralesional (STRIETZEL et al., 2016).

A electroquimioterapia é uma técnica que combina o uso da eletroporação reversível com impulsos elétricos de alta voltagem com quimioterápicos hidrofóbicos, como a bleomicina, aumentando a permeabilidade da membrana celular e facilitando a entrada do fármaco em questão. Essa associação potencializa o efeito citotóxico local da droga em sítio tumoral primário, permitindo a utilização de doses menores e minimizando os efeitos sistêmicos, auxiliando em cirurgias com margens comprometidas ou como monoterapia casos específicos (HELLER et al., 2014). Em equinos, a electroquimioterapia tem se mostrado eficaz principalmente em neoplasias grandes na qual a excisão cirúrgica com margem livre é dificultada ou com alta taxa de recidiva, apresentando bons índices de remissão, segurança terapêutica e com menores efeitos colaterais (SPUGNINI et al., 2019).

Este trabalho tem como objetivo revisar e discutir o uso da bleomicina associada à electroquimioterapia no tratamento de tumores em equinos, com ênfase na técnica utilizada, via de administração e eficácia terapêutica, relacionando os achados com os casos atendidos no setor de equinos do Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal de Pelotas (HCV–UFPel).

### 2. USO DA BLEOMICINA JUNTO À ELETROQUIMIOTERAPIA

Foram realizados seis procedimentos no setor de equinos HCV-UFPel de exérese de tumores e posterior aplicação de bleomicina. Entre os tumores, cinco eram diagnosticados como sarcoide, previamente na histopatologia, e o outro como Carcinoma de Células Escamosas (CCE). A descrição dos tumores encontra-se na tabela abaixo.

<b>Tipo de tumor</b>	<b>Características</b>	<b>Localização anatômica</b>	<b>Técnica utilizada</b>
Sarcoide	Aumento de volume fibroblástico, ulcerado, não pedunculado	Conduto auditivo	Intratumoral
Sarcoide	Aumento de volume granulomatoso, ulcerado, nodular	Metatarso	Perfusão regional associada à intratumoral
Sarcoide	Aumento de volume fibroblástico ulcerado, nodular	Metacarpo	Perfusão regional associada à intratumoral
Sarcoide	Aumento de volume granulomatoso, ulcerado, não pedunculado	Metatarso	Perfusão regional associada à intratumoral
Sarcoide	Lesão plana, não ulcerada, não pedunculado	Peito	Intratumoral
CCE	Lesão de aspecto verrucoso, pedunculado, de aspecto firme	Pênis	Intratumoral

Para o uso da bleomicina junto à técnica de eletroquimioterapia primeiramente é feita a mensuração das dimensões da massa tumoral, medindo altura (h), largura (w) e comprimento (c) para calcular o volume (V) tumoral, esta realizada pela fórmula  $V = h \cdot w \cdot c \cdot \pi / 6$ , pelo volume indicado (em cm<sup>3</sup>) se converte para encontrar o volume da dose da Bleomicina, sendo o indicado para esse quimioterápico 250UI/cm<sup>3</sup> (ROCHA, 2022). Posteriormente, é realizada uma solução do quimioterápico com seu diluidor próprio ou água para injeção de acordo com cada marca, sendo utilizado nos casos citados o Sulfato de Bleomicina Bonar 15U ®. Após a exérese das massas tumorais é injetado o volume da bleomicina. Logo após o fim da administração é iniciado o estímulo com o aparelho de eletroquimioterapia (E-pore - Animal tech ©) pelo tempo máximo de 21 a 23 minutos, considerando o pico de ação da bleomicina. A eletroporação foi realizada utilizando o protocolo de 600V/cm para eletrodos em agulha e placa, 5HZ (padrão do aparelho E-pore) e 8 pulsos de 100μs, sendo realizado ao longo de toda extensão e margem íntima do leito cirúrgico ou do nódulo primário com a probe em sentido unidirecional ou em sentidos diferentes, evitando excesso de eletroporação pela avaliação visual e número de pulsos aplicados, sempre levando em consideração a sensibilidade de cada tecido e aplicabilidade tumoral (ROCHA, 2022).

Na eletroquimioterapia, vias de administrações podem ser associadas desde que não se exceda a dose máxima tolerada do agente utilizado. A infiltração intratumoral é o método mais utilizado em equinos, pois torna a região hipersaturada pelo agente terapêutico, sendo eficaz por reduzir o volume total aplicado, visto que por via intravenosa seria demasiadamente alto o volume e por sua vez o custo do procedimento. A aplicação simultânea de impulsos elétricos à injeção intratumoral amplia a condução da carga elétrica e por sua vez, melhor performance da eletroterapia e permeabilidade do medicamento (SPUGNINI et al., 2019; HELLER et al., 2014).

Nos pacientes acima descritos, que apresentavam lesões tumorais em membro distal (três pacientes), foram utilizada a técnica intratumoral associada à perfusão regional, a qual era confeccionada com um garrote no membro acima da região a ser eletroporada, o volume calculado pela relação de volume por área, avaliando o peso do membro, conversão deste para superfície corporal e conseguinte obtenção do volume pela dose de 15,000ui/m<sup>2</sup>, a dose é aplicada em

volume total após a remoção do mesmo volume de sangue. Por estar em restrição de fluxo hemodinâmico local devido ao garrote, a perfusão regional do quimioterápico é alta, permitindo eletroporação e o efeito desejado, sendo também eletroporado sem ultrapassar o período de 21 minutos. Após encerrado o garroteamento é cessado e finaliza-se o procedimento (TELLADO; MIR; MAGLIETTI, 2022).

### **3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A principal indicação da bleomicina em equinos tem sido para o tratamento de sarcoides, tumores cutâneos de origem fibroblástica com elevada taxa de recidiva. A administração intralesional da droga, isoladamente ou em associação com a eletroquimioterapia, tem se mostrado eficaz, com taxas de resposta completa superiores a 60%, especialmente em lesões pequenas e recentes (STRIETZEL et al., 2016). Igualmente, a perfusão regional com bleomicina tem se tornado uma alternativa promissora, especialmente em regiões distais dos membros, permitindo altas concentrações locais do fármaco e menor toxicidade sistêmica (RUBIO-MARTÍNEZ et al., 2012; BIASUTTI et al., 2021) O uso do torniquete proximal prolonga o tempo de exposição tumoral, potencializando o efeito citotóxico, sobretudo quando associado à eletroquimioterapia, que aumenta a permeabilidade celular e a eficácia local (REDDING; ELZER; ORTVED, 2022).

A eletroquimioterapia, ao promover a eletroporação reversível das células tumorais, intensifica a absorção local da bleomicina, ampliando sua eficácia antitumoral e reduzindo os danos aos tecidos adjacentes (HELLER et al., 2014). Estudos demonstram que a associação da bleomicina com a eletroquimioterapia resulta em maior taxa de regressão tumoral em comparação ao uso isolado da quimioterapia, mesmo em casos de recidiva ou localização anatômica complexa (SPUGNINI et al., 2019). Os principais efeitos adversos relatados foram locais, incluindo dor, inflamação e edema transitório, considerados manejáveis e pouco invasivos frente aos benefícios terapêuticos (STRIETZEL et al., 2016). Em alguns casos, observou-se necrose superficial no local da aplicação, geralmente autolimitada.

Dos casos atendidos no HCV – UFPel, nos tumores classificados como sarcoide, apenas um caso apresentou recidiva, sendo realizada uma segunda aplicação de bleomicina associada a eletroquimioterapia e não foram observados efeitos adversos como sensibilidade dolorosa, inflamação e edema pós operatório. Foi observada em todos os casos necrose superficial autolimitada no local da aplicação do quimioterápico, conforme esperado durante o processo de cicatrização da ferida. Já referente ao caso envolvendo o CCE o paciente apresentou edema no pós operatório imediato, com regressão em poucos dias. Contudo, apresentou recidiva aproximadamente 60 dias, o que se justifica pela remoção cirúrgica de CCE apresentar desafios significativos devido à localização anatômica frequente dessas lesões, à infiltração tecidual e à dificuldade de obtenção de margens cirúrgicas amplas e livres, o que contribui para altas taxas de recidiva (KNOTTENBELT; PASCOE, 2015).

Apesar do crescente número de relatos positivos envolvendo a bleomicina intralesional, a heterogeneidade dos protocolos e o pequeno número de estudos controlados dificultam a padronização terapêutica para a espécie equina (KNOTTENBELT; PASCOE, 2015).

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A bleomicina tem se mostrado uma alternativa viável e promissora para o tratamento de tumores em equinos, especialmente os sarcoides. Sua aplicação intralesional, principalmente quando associada à eletroquimioterapia, oferece vantagens relevantes, como maior eficácia local, menor toxicidade sistêmica e redução nas taxas de recidiva. A eletroquimioterapia potencializa os efeitos da bleomicina, possibilitando seu uso inclusive em neoplasias refratárias ou de difícil acesso. No entanto, para que essa abordagem seja amplamente recomendada, ainda são necessários estudos clínicos com maior número de casos, a fim de capacitar e padronizar a atuação dos profissionais que utilizam a técnica. Isso inclui aprofundar o conhecimento sobre a terapia, suas indicações, métodos de aplicação, eficácia, protocolos e a avaliação de longo prazo dos resultados. Análises mais robustas, considerando o número de remissões completas e os respectivos tempos livres de recidiva, permitirão gerar informações mais precisas sobre o procedimento e seus agentes terapêuticos, contribuindo para a definição de protocolos padronizados para o tratamento de tumores em equinos.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- HELLER, R.; JARM, T.; LAMPRECHT, S.; SENDER, S.; JILAVEC, M. **Electrochemotherapy: A novel approach to the treatment of sarcoids in horses.** *Veterinary Journal*, London, v. 199, n. 2, p. 258–263, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.08.015>.
- KNOTTENBELT, D. C.; PASCOE, R. R. **Tumors in horses**. 2. ed. Edinburgh: Elsevier, 2015. 406 p.
- SPUGNINI, E. P.; RICCARDI, C.; D'AVINO, A.; POMPILI, N.; FERRARI, R.; BALDI, A. **Bleomycin-based electrochemotherapy for equine sarcoids: A retrospective study.** *Veterinary and Comparative Oncology*, Hoboken, v. 17, n. 3, p. 453–460, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1111/vco.12487>.
- STRIETZEL, F. P.; DENKE, B.; WOLKEN, S.; CLAUSEN, S.; THEISS, F. **Intralesional chemotherapy with bleomycin for treatment of equine sarcoids.** *Equine Veterinary Education*, London, v. 28, n. 3, p. 154–159, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1111/eve.12385>.
- REDDING, L. E.; ELZER, E. J.; ORTVED, K. F. **Effects of regional limb perfusion technique on concentrations of antibiotic achieved at the target site: a meta-analysis.** *PLOS One*, v. 17 (art. e0265971), 2022.
- ROCHA, C.E. **Oncologia de pequenos animais e pets exóticos do diagnóstico ao tratamento.** 1. ed. Curitiba: MedVep, 2022.
- RUBIO-MARTÍNEZ, L. M.; ELMAS, C. R.; BLACK, B.; MONTEITH, G. **Clinical use of antimicrobial regional limb perfusion in horses: 174 cases (1999–2009).** *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 241, p. 1650–1658, 2012.
- TELLADO, M.; MIR, L. M.; MAGLIETTI, F. **Veterinary Guidelines for Electrochemotherapy of Superficial Tumor.** *Frontiers in Veterinary Science*, Lausanne, v. 9, n. 868989, p. 5-10, 2022.