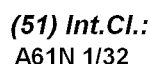




(22) Data de Depósito: 20/03/2009
(43) Data da Publicação: 21/12/2010
(RPI 2085)



(72) Inventor(es): CARLOS HENRIQUE MACIEL BRUNNER

[illegible]



**“EQUIPAMENTO E PROCESSO PARA APLICAÇÃO DE PULSOS
ELÉTRICOS DE ALTA VOLTAGEM PARA A TÉCNICA DE
ELETROQUIMIOTERAPIA POR ELETROPORAÇÃO NO TRATAMENTO DE
NEOPLASIAS”**

5 A presente patente refere-se a inédito processo e equipamento para o
tratamento de neoplasias pela aplicação de pulsos elétricos de alta voltagem, em
curtíssimo tempo, para criação do fenômeno de eletroporação pelo qual quimioterápicos
previamente aplicados penetram nas células tumorais e as destroem. O processo de
eletroquimioterapia realizado a partir do desenvolvimento desse equipamento passa a
10 ser uma técnica inovadora no tratamento de tumores, apresentando ineditismo quando a
eficácia e praticamente ausência dos efeitos indesejáveis da quimioterapia tradicional. O
equipamento, assim como a técnica, tem concepção inovadora seguindo o conceito
contemporâneo de aumento de eficácia, redução de custos dos tratamentos, redução de
efeitos colaterais, redução do tempo das sessões de tratamento. É orientado pelos mais
15 modernos preceitos de engenharia e conhecimentos médicos de forma a criar reais e
imensas vantagens de cunho técnico, econômico e de bem estar do paciente.

ESTADO DA TÉCNICA

 O câncer assola a humanidade levando à morte em muitas ocasiões. Diversas
são as formas de tratamento disponíveis na medicina como a cirurgia excisional, a
20 radioterapia, a eletroterapia ou eletrólise monopolar, a imunoterapia, a quimioterapia;
todas com maior ou menor efetividade assim como limitações e efeitos não desejados
sobre o paciente.

 A eletroterapia consiste na técnica de inserção de agulhas e ou aplicação de
placas condutoras sobre a superfície tumoral do paciente e a aplicação de corrente
25 elétrica de baixa intensidade, da ordem de 10 volts, por período de horas. A passagem
da corrente elétrica no tecido vivo, tumoral ou não, provoca intensa alteração do pH
tecidual, elevando-o no cátodo e baixando-o no ânodo, fato que provoca intensas
alterações e por fim morte celular. Se houver a aplicação de quimioterápicos
conjuntamente à aplicação da corrente elétrica ocorre efeito potencializador e é
30 chamada de eletroquimioterapia monopolar por alguns pesquisadores (PI0601668).
Esse processo conhecido pela ciência provoca a morte celular por hidrólise, destruindo
tecidos saudáveis ou neoplásicos, dependendo de onde a corrente elétrica for aplicada.
Como os efeitos são dependentes do pólo elétrico da cada eletrodo, o resultado obtido
pode variar intensamente se o cátodo for alterado para o ânodo, de forma intencional ou

acidental. No mesmo sentido a corrente é de baixa intensidade, para evitar a elevação acentuada da temperatura, o que demanda uma aplicação extremamente longa, durando por vezes horas, que leva a extremo desconforto do paciente. A passagem da corrente elétrica por período amplo tende a corroer as agulhas de implantação no tecido vivo, gerando produtos que podem ser deletérios à saúde.. Além desses fatos a eletroterapia associada à quimioterapia, pode funcionar isoladamente, assim como as drogas quimioterápicas aplicadas, também tem ação se aplicadas sem a corrente elétrica, provocando os mesmos efeitos colaterais já descritos para cada um dos fármacos conhecidos.

Esse pedido de patente se baseia no princípio da eletroporação que em nada corresponde à eletroterapia simples ou associada à quimioterapia. Eletroporação é um termo usado para descrever a abertura, artificialmente, de poros em células ou membranas, por elevação da voltagem através da membrana celular causada pela aplicação de campos elétricos. A aplicação de pulsos elétricos sobre uma escala de tempo de microsegundo a milissegundo é suficiente para produzir essa elevação do potencial transmembrana (CHEN, C. et al. Membrane electroporation theories: a review. **Med Biol Eng Comput**, v.44, p.5-14, 2006). O fenômeno da eletroporação provoca a indução de poros não seletivos na membrana celular, de forma transitória e reversível, sem afetar a viabilidade da célula (CIRIAL, H. C.; LÓPEZ, D. S. La electroquimioterapia: una nueva alternativa terapéutica em la oncologia. **Ver Cubana Oncol**, v.17, n.3, p.188-194, 2001), podendo ser utilizada para a introdução de drogas, DNA, anticorpos e plasmídeos dentro da célula (CHEN, C. et al. Membrane electroporation theories: a review. **Med Biol Eng Comput**, v.44, p.5-14, 2006). Nesse contexto surge a eletroquimioterapia, em 1987, por estudos de M. Okino que se utiliza do fenômeno da eletroporação para a penetração do quimioterápico nas células causando a morte do tecido tumoral. Eletroquimioterapia é, portanto a combinação da administração de agentes antineoplásicos e da aplicação localizada de pulsos elétricos em tumores in vivo (LEBAR, M. A. et al. Optimisation of pulse parameters in vitro for in vivo electrochemotherapy. **Anticancer Res**, v.22, p.1731-1736, 2002), aumentando a concentração intracelular da droga antitumoral e por consequência sua toxicidade celular (SERSA, G. et al. Electrochemotherapy of tumours. **Radiol Oncol**, v.40, p.163-174, 2006).

Um dos maiores problemas no tratamento do câncer é aplicar a quantidade suficiente de droga para ter efeito citotóxico efetivo (SERSA, G. et al.

Electrochemotherapy with cisplatin: potentiation of local cisplatin antitumour effectiveness by application of electric pulses in cancer patients. **European Journal of Cancer**, v.34, n.8, p.1213-1218, 1998). Isso é alcançado com a técnica da eletroporação que promove a passagem de agentes químicos para dentro da célula através do uso de pulsos elétricos (HORIUCHI, A. et al. Enhancement of anti-tumour effect of bleomycin by low-voltage in vivo electroporation: a study of human uterine leiomyosarcomas in nude mice. **Int J Cancer**, v.88, p.640-644, 2000). O fenômeno da eletroporação para o transporte de drogas através da membrana celular provoca a indução de poros não seletivos na membrana, de forma transitória e reversível, sem afetar a viabilidade celular, com o conseqüente aumento da permeabilidade. Essa técnica permite a entrada mais eficiente na célula de drogas citotóxicas que não se difundem com facilidade através da membrana celular devido sua complexidade estrutural ou seu peso molecular; aumentando desta forma sua toxicidade e redução nas doses de aplicação (CIRIAL, H. C.; LÓPEZ, D. S. La electroquimioterapia: una nueva alternativa terapéutica em la oncología. **Ver Cubana Oncol**, v.17, n.3, p.188-194, 2001).

De acordo com Miklavcic e Kotnik (MIKLAVCIC, D.; KOTNIK, T. Eletroporation for electrochemotherapy and gene therapy. **Bioelectromagnetic Medicine**, New York, p.637-656, 2004), uma exposição do tecido suficientemente forte a um campo elétrico, conduz a uma formação de poros hidrofílicos, em que os lipídeos são reorientados de maneira que suas cabeças hidrofílicas fiquem enfrentando os poros, enquanto suas caudas hidrofóbicas permaneçam escondidas dentro da membrana. A eletroporação induz a uma desorganização da bicamada de lipídeo do extrato córneo presente na membrana celular (DUJARDIN, N. et al. In vivo assessment of skin electroporation using square wave pulses. **Journal of Controlled Release**, v.79, p.219-227, 2002).

As células tumorais são mais sensíveis a variações em suas microestruturas do que as células dos tecidos sãos. Quando a corrente é aplicada diretamente ao tumor a composição iônica das células, o fluido ao redor das células cancerosas e o conteúdo de água das mesmas são consideravelmente alterados, tendo como conseqüência o aumento da difusão das moléculas de água com correntes elétricas (TELLÓ, M. et al. **O uso da corrente elétrica no tratamento do câncer**. Porto Alegre: EDPUCRS, 2004. p.77-83, 2004.), surgindo assim os poros hidrofílicos (CHEN, C. et al. Membrane electroporation theories: a review. **Med Biol Eng Comput**, v.44, p.5-14, 2006). Sendo

assim, a eletroporação facilita o transporte da droga através da membrana celular por moléculas pouco ou não permeáveis e também, de preferência, drogas hidrofílicas (SERSA, G. et al. Electrochemotherapy of tumours. **Radiol Oncol**, v.40, p.163-174, 2006).

- 5 A aplicação dos pulsos elétricos aos tecidos induz transitória e reversível redução no fluxo do sangue no local da aplicação destes. A restauração do fluxo sanguíneo no tecido normal é muito mais rápida do que nos tumores, fato esse que faz com que ocorra um represamento da droga no tecido tumoral, fornecendo mais tempo para a ação do quimioterápico. Adicionalmente, este fenômeno impede o sangramento do tecido, sendo importante em situações de tumores hemorrágicos (SERSA, G. et al. Electrochemotherapy of tumours. **Radiol Oncol**, v.40, p.163-174, 2006).

- 15 Segundo Miyazaki et al (MIYAZAKI, S. et al. Possible involvement of antitumor immunity in the eradication of colon 26 induced by low-voltage electrochemotherapy with bleomycin. **Surg Today**, v.33, p.39-44, 2003), a eletroquimioterapia aumenta a resposta imune aos tumores e a infiltração de células inflamatórias nos nódulos tumorais tratados com pulsos elétricos e quimioterápico. Baseado neste fenômeno é possível que um mecanismo imune esteja envolvido na regressão do tumor após o tratamento com eletroquimioterapia.

- 20 A base física química do tratamento permite dizer que a terapia será eficaz independentemente da histologia do tumor (GIARDINO, R. et al. Electrochemotherapy a novel approach to the treatment of metastatic nodules on the skin and subcutaneous tissues. **Biomedicine e Pharmacotherapy**, v.60, p.458-462, 2006). Para o sucesso da eletroquimioterapia são necessários basicamente dois fatores: (i) efetiva distribuição da droga citotóxica em doses apropriadas no tumor e (ii) permeabilização da grande maioria das células tumorais (SATKAUSKAS, S. et al. Effectiveness of tumor electrochemotherapy as a function of electric pulse strength and duration. **Bioelectrochemistry**, v.65, p.105-111, 2005). O sucesso da eletroquimioterapia depende de uma ótima concentração da droga antineoplásica dentro do tumor durante a aplicação do pulso elétrico (AMINKOV, B.; MANOV, V. Electrochemotherapy – A novel method of treatment of malignant tumours in dog. **Bulgarian Journal of Veterinary Medicine**, v.7, n.4, p.209-213, 2004).

Segundo Gothelf, Mir e Gehl (GOTHELF, A.; MIR, L. M.; GEHL, J. Electrochemotherapy: results of cancer treatment using enhanced delivery of bleomycin by electroporation. **Cancer Treatment Reviews**, v.29, p.371-387, 2003) no tratamento

com eletroquimioterapia, o antineoplásico pode ser administrado por via intravenosa ou injeção intratumoral. A dose intravenosa administrada é similar às doses usadas no tratamento convencional de quimioterapia em superfície corpórea (m^2), já a dose intratumoral é usualmente baseada no volume do tumor em cm^3 , sendo menor que a dose intravenosa.

Os instrumentos para realização da eletroquimioterapia consistem em um gerador de pulsos elétricos e eletrodos para distribuição destes. O gerador regula o tipo de onda, a frequência do pulso e a intensidade do campo elétrico, tendo como principal objetivo gerar campos elétricos controlados. Já os eletrodos, devem delimitar a área tumoral, realizando uma distribuição instantânea do pulso elétrico no campo delimitado, o que permite uma grande variedade de voltagem, permitindo alcançar e regular o número de pulsos e duração destes (SPUGNINI, E. P.; CITRO, G.; PORRELLO, A. Rational design of new electrodes for electrochemotherapy. **Jorn Exp Clin Cancer Res**, v.24, n.2, p.245-254, 2005).

Os tipos de ondas mais comumente utilizadas na eletroquimioterapia são: exponencial monofásica, monofásica retangular ou quadrada, bifásico retangular e rajadas de pulsos bifásicos (SPUGNINI, E. P.; CITRO, G.; PORRELLO, A. Rational design of new electrodes for electrochemotherapy. **Jorn Exp Clin Cancer Res**, v.24, n.2, p.245-254, 2005).

O tamanho e o tipo dos eletrodos devem ser usados baseados na intensidade do campo elétrico, na característica das lesões tumorais, no tipo de onda e na frequência desejada (SPUGNINI, E. P.; CITRO, G.; PORRELLO, A. Rational design of new electrodes for electrochemotherapy. **Jorn Exp Clin Cancer Res**, v.24, n.2, p.245-254, 2005). A quantidade dos pulsos elétricos é dada pela seguinte equação: $Q (J) = V^2 \times T (4.2 R)$, onde Q é a frequência em jaules, V é a voltagem, R é a resistência em ohms e T é a duração do período em segundos. Conseqüentemente, em termos de frequência gerada, uma eletroporação de 1,000 V/ cm por 100 microsegundos é equivalente a 25 V/ cm por 160 microsegundos (1 pulso por 160 microsegundos ou 2 pulsos por 80 microsegundos) (HORIUCHI, A. et al. Enhancement of anti-tumour effect of bleomycin by low-voltage in vivo electroporation: a study of human uterine leiomyosarcomas in nude mice. **Int J Cancer**, v.88, p.640-644, 2000).

A utilização isolada de pulsos elétricos não produz efeito sobre o desenvolvimento do tumor, é necessário combinar pulsos elétricos juntamente com

drogas quimioterápicas (MIR, L. M. Therapeutic perspectives of in vivo cell electroporation. **Bioelectrochemistry**, v.53, p.1-10, 2000).

Os resultados da eletroquimioterapia são variáveis, na combinação com bleomicina intralesional, foi observada resposta completa em 98% dos casos de carcinoma de célula basal, 81% em metástases de melanoma e 80% para sarcoma de células escamosas, tendo um total de 90,9% de respostas completas. Nenhuma complicação foi desenvolvida durante o tratamento e nenhum paciente queixou-se de dor aos pulsos elétricos, aonde foi administrado no local do tumor solução de lidocaína 1% para evitar ou diminuir a dor secundária à injeção intralesional e a inserção das agulhas do eletrodo no nódulo tumoral. As contrações musculares secundárias aos pulsos elétricos foram bem toleradas (CUEVAS, S. R. et al. Electrochemotherapy in primary and metastatic skin tumors: phase II trial using intralesional bleomycin. **Archives of Medical Res**, v.32, p.273-276, 2001).

Por tratar-se de uma alternativa terapêutica recente, os trabalhos experimentais estão sendo realizados com equipamentos específicos para eletroporação em laboratório, utilizados para inclusão de DNA, anticorpos e plasmídeos dentro da célula, nos estudos de terapias gênicas e clonagens. Dessa forma, os eletrodos e a calibração do equipamento foram adaptados ao uso em camundongos de experimentação e produziram bons resultados. Após os extensos estudos laboratoriais e inicial utilização em pacientes oncológicos, houve limitações quanto à capacidade de adaptação dos aparelhos de eletroporação de experimentação para o uso clínico, no que diz respeito à conformação dos eletrodos, calibração da intensidade de corrente, tipo de onda, tempo de duração e número de pulsos emitidos de forma a restringir drasticamente a aplicabilidade da técnica de eletroquimioterapia por eletroporação.

Nesse contexto, diversos pesquisadores da comunidade europeia (ESOPE) uniram seus esforços e desenvolveram um protótipo para disseminação do conhecimento e aplicação da técnica, tendo sido inclusa no programa de saúde pública de alguns desses países. Atualmente, a terapia é utilizada na China e em muitos países da Europa, principalmente na França, Itália, Alemanha e Slovênia (TELLÓ, M. et al. **O uso da corrente elétrica no tratamento do câncer**. Porto Alegre: EDPUCRS, 2004. p.77-83, 2004)

A despeito dos bons resultados obtidos, a técnica de eletroquimioterapia por eletroporação não é empregada no Brasil, por não existem aparelhos disponíveis o que

muito dificulta o acesso e novos conhecimentos a essa tão promissora alternativa de tratamento em pacientes oncológicos.

Pelo exposto, o objetivo desse equipamento é fornecer pulsos elétricos de alta intensidade e curtíssimo tempo, capazes de criar o fenômeno de eletroporação, e que permita ao quimioterápico sua ação celular. O aparelho é provido de eletrodos de diversas dimensões e formas, assim como o calibre de suas agulhas ou placas é variável para melhor acomodação à superfície tumoral.

Com intuito de tornar clara a visualização do equipamento e processo de eletroquimioterapia por eletroporação de alta voltagem no tratamento de tumores estão anexadas ilustrações as quais se fazem referências para melhor elucidar a descrição detalhada que se segue:

A figura 1 representa o esquema elétrico do equipamento;

A figura 2 representa a perspectiva frontal do equipamento

A figura 3 representa o eletrodo inserido em nódulo tumoral.

15

OBJETIVOS DA INVENÇÃO

A eletroquimioterapia por eletroporação é uma técnica médica inovadora que trará benefícios palpáveis aos pacientes em prazo de tempo bastante curto, mesmo para tumores antes sem alternativas terapêuticas viáveis.

A técnica é pouco invasiva, não necessita anestesia geral para sua aplicação, reduz drasticamente a dose de quimioterápico aplicada reduzindo os efeitos indesejáveis.

Os pulsos elétricos são aplicados em frações de segundo o que reduz as sessões de eletroquimioterapia a minutos.

A técnica não requer treinamento específico bastando a formação na área da saúde para a operação. Não necessita internação por ser de baixa invasão e ser, praticamente, isento de efeitos colaterais, podendo ser utilizado em nível ambulatorial o que permite que a técnica seja empregada até mesmo distante dos centros urbanos.

O manuseio do equipamento é bastante simples e seguro não ocorrendo o risco de contaminação por radiação como em outras técnicas.

O equipamento é extremamente portátil e leve, o que permite sua utilização fora de centros hospitalares, reduzindo drasticamente o custo dos tratamentos.

O aparelho é de simples construção permitindo um custo baixíssimo ao sistema médico e por consequência ao paciente.

Praticamente não há manutenção havendo necessidade apenas da troca dos eletrodos entre os pacientes por questões sanitárias.

O equipamento é construído com fim específico eletroquimioterapia por eletroporação, com fim clínico, possuindo parâmetros controláveis e eletrodos específicos para perfeita utilização no tratamento de tumores.

Com o desenvolvimento do equipamento desse pedido de patente, a
5 eletroquimioterapia por eletroporação passa a ser disponível no mercado nacional a um custo muito baixo, podendo ser incorporada ao arsenal terapêutico oncológico brasileiro.

DESCRIÇÃO DO EQUIPAMENTO

O equipamento desenvolvido consiste em uma fonte de corrente elétrica que é
10 fornecida sob a forma de pulsos de 100 micro segundos cada, em uma frequência previamente determinada no aparelho, e em número de pulsos regulados segundo a necessidade de cada caso. O equipamento é alimentado por uma corrente elétrica de 110 ou 220 volts e produz uma tensão de saída de 1000 volts (Fig.1). A energia elétrica é fornecida ao tecido tumoral por meio de eletrodos, de agulhas de aço inox ou placas,
15 dispostas geometricamente, com espaçamento de até 10 mm entre o ânodo e o cátodo.

PROCEDIMENTOS DE MANUSEIO

Pela análise do paciente deve ser escolhido o eletrodo que melhor se adapte as condições exigidas. Esse eletrodo deve ser acoplado no painel do equipamento por meio de encaixe do um botão de pinos.

20 O pedal de disparo dos pulsos deve ser ligado ao aparelho através da adaptação do cabo ao console central.

O equipamento (Fig. 2) deve ser ligado à rede de alimentação local, que pode ser 110 ou 220 volts de maneira indistinta, por meio de tomada tradicional.

No painel frontal o equipamento deve ser ligado por pressão na chave identificada.
25 A lâmpada LED se acenderá e um sinal sonoro será emitido.

Deve-se definir o número de pulsos a serem aplicados no tumor e isso se faz por pressão nos botões definidos no painel frontal. A cada escolha uma lâmpada LED se acenderá identificando o número escolhido.

O paciente deve receber o quimioterápico de escolha.

30 O eletrodo deve ser aplicado sobre o tumor (Fig. 3) e os pulsos elétricos devem ser disparados. Acender-se-á uma lâmpada LED durante a entrega de cada pulso assim como um sinal sonoro será emitido.

O eletrodo deverá ser deslocado e novos pulsos disparados para cobrir toda a superfície tumoral.

O equipamento deverá ser desligado por meio do botão de controle no painel frontal.

O eletrodo deverá ser desconectado do console.

O equipamento deverá ter sua tomada removida da fonte de alimentação.

REIVINDICAÇÕES

1- “EQUIPAMENTO PARA APLICAÇÃO DE PULSOS ELÉTRICOS DE ALTA VOLTAGEM PARA A TÉCNICA DE ELETROQUIMIOTERAPIA POR ELETROPORAÇÃO NO TRATAMENTO DE NEOPLASIAS” caracterizado por

5 gerador de corrente elétrica de alta voltagem, da ordem de 1000 volts, a ser fornecida em pulsos seqüências por tempo milesimal de segundo em ondas elétricas quadradas, a ser utilizado na terapia de neoplasias. A aplicação dos pulsos elétricos utiliza eletrodo com diversos condutores elétricos, em forma de agulhas ou placas, dispostos de maneira geométrica que tocarão ou penetrarão no tecido tumoral diretamente. Os condutores
10 estarão separados entre si por distância milimétrica e conectados por cabos condutores do eletrodo ao gerador de tensão. Os pulsos devem ser emitidos em frequência conhecida e em número previamente determinado no aparelho. Cada pulso ocorre no tempo de milésimos de segundo. As seqüências de pulsos serão determinadas pelo operador do equipamento de modo prévio e o disparo será feito por acionamento de
15 mecanismo específico.

2- “PROCESSO PARA APLICAÇÃO DE PULSOS ELÉTRICOS DE ALTA VOLTAGEM PARA A TÉCNICA DE ELETROQUIMIOTERAPIA POR ELETROPORAÇÃO NO TRATAMENTO DE NEOPLASIAS”, caracterizado pela seguinte seqüência de procedimentos principais:

20 - Pela análise do paciente deve ser escolhido o eletrodo que melhor se adapte as condições exigidas.

-O eletrodo deve ser acoplado no painel do equipamento por meio de encaixe do um botão de pinos.

25 - O pedal de disparo dos pulsos deve ser ligado ao aparelho através da adaptação do cabo ao console central.

- O equipamento deve ser ligado à rede de alimentação local, que pode ser 110 ou 220 volts de maneira indistinta, por meio de tomada tradicional.

- No painel frontal o equipamento deve ser ligado por pressão na chave identificada. A lâmpada LED se acenderá e um sinal sonoro será emitido.

30 - Deve-se definir o número de pulsos a serem aplicados no tumor e isso se faz por pressão nos botões definidos no painel frontal. A cada escolha uma lâmpada LED se acenderá identificando o número escolhido

- O paciente deve receber o quimioterápico de escolha.

- O eletrodo deve ser aplicado sobre o tumor
 - Os pulsos elétricos devem ser disparados por acionamento do pedal.
 - O eletrodo deve ser deslocado e novos pulsos disparados para cobrir toda a superfície tumoral.
- 5 - Depois que toda superfície tumoral for coberta pelos pulsos elétricos o eletrodo deve ser removido de maneira definitiva.
- O equipamento deverá ser desligado por meio do botão de controle no painel.
 - O equipamento deverá ter sua tomada removida da fonte de alimentação.
 - O eletrodo deverá ser desconectado do console.

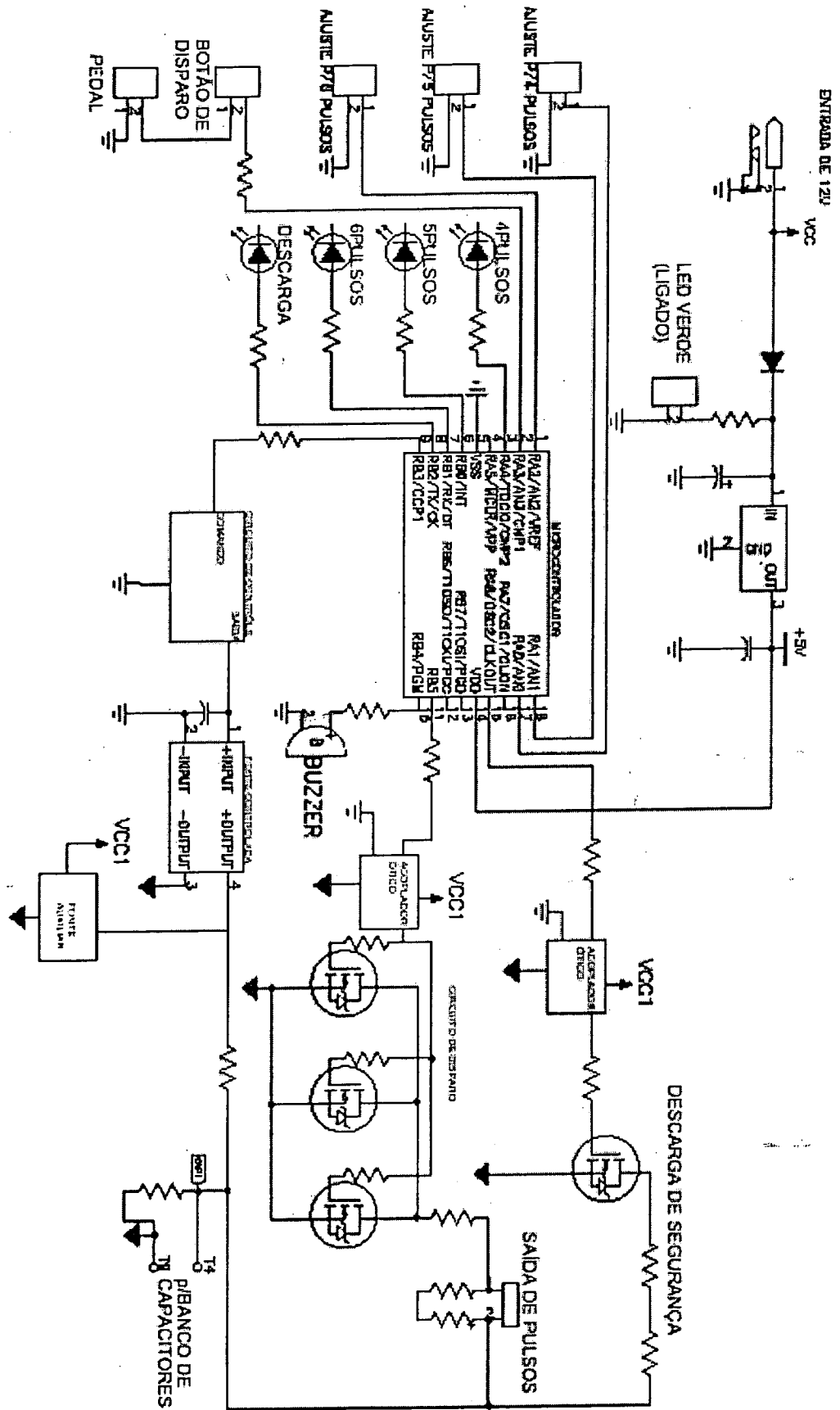


Fig. 1

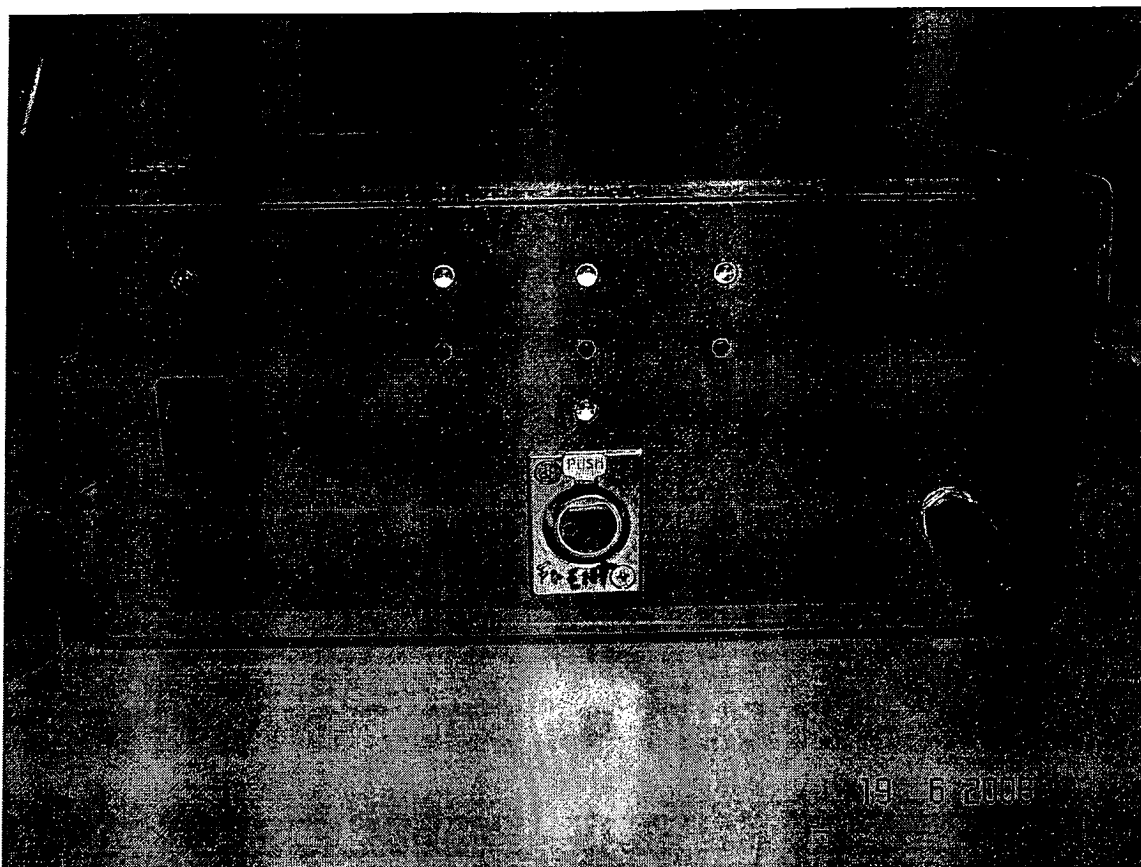


Figura 2

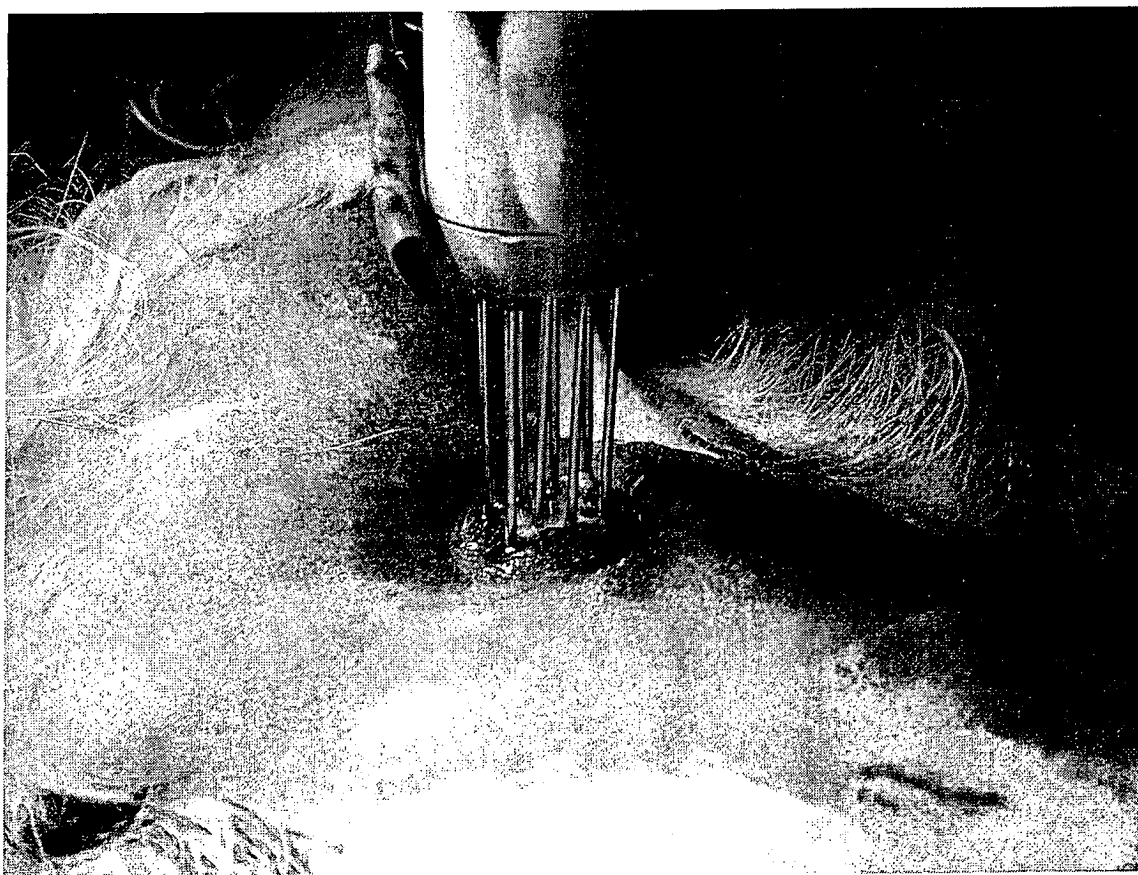


Figura 3

RESUMO**“EQUIPAMENTO E PROCESSO PARA APLICAÇÃO DE PULSOS ELÉTRICOS DE ALTA VOLTAGEM PARA A TÉCNICA DE ELETROQUIMIOTERAPIA POR ELETROPORAÇÃO NO TRATAMENTO DE**

5 **NEOPLASIAS”** O equipamento dessa patente corresponde a gerador de corrente elétrica de alta voltagem (1), da ordem de 1000 Volts, a ser fornecida em pulsos seqüências por tempo milesimal de segundo, em ondas elétricas quadradas, a ser utilizado na terapia de neoplasias (2). A aplicação dos pulsos elétricos se dá pela colocação de eletrodo, com diversos condutores, que tocarão ou penetrarão no tecido

10 tumoral (3). O paciente deverá receber previamente fármacos quimioterápicos. Tendo sido colocado o eletrodo no tecido tumoral, os pulsos elétricos são disparados. Os pulsos devem ser emitidos em freqüência conhecida de forma previamente determinada. O eletrodo deve ser deslocado sobre a superfície tumoral de maneira que toda a área da neoplasia seja abrangida pela emissão dos pulsos elétricos. A cada pulso elétrico

15 emitido cria-se o fenômeno da eletroporação no qual há desestabilização da membrana das células entre os campos elétricos, criando poros hidrofílicos nas membranas celulares, o que permite a entrada do quimioterápico no citoplasma para provocar morte tumoral. A eletroporação não ocasiona alterações no pH tecidual nem tão pouco eletrólise do tecido, sendo inócuo sem o quimioterápico prévio.