

**CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE TANCREDO DE ALMEIDA NEVES –
UNIPTAN**

CURSO DE MEDICINA

Luiz Felipe Carvalho Chiarini e Pedro D'Oliveira Lobato Costa

A ELETROPORAÇÃO IRRVERSÍVEL NO CÂNCER DE PÂNCREAS

SÃO JOÃO DEL REI, DEZEMBRO DE 2024

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha mãe Josiane, que é a minha maior inspiração da vida, ao meu pai Carlos Henrique, que me apoia sempre, ao meu avô Devamir, que me ensina tanto, aos meus amigos que estão comigo diariamente e aos que estão distantes, a minha namorada Luisa, que me faz alguém melhor, mais esforçado e sonhador. E por último, e não menos importante a minha dupla Pepê, que é literalmente o cara. Por Luiz Felipe Carvalho Chiarini.

Agradeço primeiramente aos meus pais, Márcio Lobato e Cristina Lobato, por todo amor, apoio e ensinamentos ao longo da minha jornada. Vocês são a base de tudo que conquistei. Um agradecimento especial também à dupla Luiz Felipe, pelo companheirismo e pelas parcerias que tornaram essa caminhada mais leve e enriquecedora.

Luiz Felipe Carvalho Chiarini e Pedro D'Oliveira Lobato Costa

A ELETROPORAÇÃO IRRVERSÍVEL NO CÂNCER DE PÂNCREAS

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves, UNIPTAN.

Colaboradores: Profa. Dra. Larissa Mirelle de Oliveira Pereira e Prof. Vander José das Neves.

SÃO JOÃO DEL REI, DEZEMBRO DE 2024

Luiz Felipe Carvalho Chiarini e Pedro D'Oliveira Lobato Costa

A ELETROPORAÇÃO IRRVERSÍVEL NO CÂNCER DE PÂNCREAS

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves, UNIPTAN.

Colaboradores: Profa. Dra. Larissa Mirelle de Oliveira Pereira e Prof. Vander José das Neves.

São João del Rei, 09 de Dezembro de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Larissa Mirelle de Oliveira Pereira - Doutora - (UNIPTAN)

Eliane Moreto Silva Oliveira - Doutora (UNITAN)

Douglas Roberto Guimarães Silva - Doutor (UNIPTAN)

Vander José das Neves – Doutor (UNIPTAN)

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Termos utilizados na busca em bancos de dados	11
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Número de estudos por base/portal.....	12
Tabela 2 - Resultado da combinação do termo principal Eletroporação com os demais termos associados. A combinação foi realizada utilizando o operador booleano(s) “AND” e “OR”...13	13
Tabela 3 – Estudos incluídos com suas respectivas conclusões.....	15
Tabela 4 - Artigos incluídos na revisão classificados quanto ao ano de publicação	19

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Diagrama dos artigos incluídos na síntese qualitativa.....	14
Figura 2 – Eletroporação irreversível intraoperatório.....	21

RESUMO

INTRODUÇÃO: A neoplasia pancreática é uma patologia de alta incidência mundial e elevado risco de mortalidade. Tradicionalmente, possui a ressecção cirúrgica como método de primeira linha. Porém frente a situações complexas, principalmente em lesões irreseccáveis, há necessidade de novas alternativas. A eletroporação irreversível apresenta-se como método opcional não ablativo com eficácia considerável, com ênfase a tumores localmente avançados. **OBJETIVOS:** Essa revisão literária tem como objetivo compreender a funcionalidade do método, com análise de indicações e contraindicações e eficácia em tumores pancreáticos. **METODOLOGIA:** O presente estudo compreende-se uma revisão literária por meio da coleta e análise de estudos que apresente e demonstre a utilização da eletroporação irreversível em pacientes com cancer pancreático, por meio de uma abordagem teórico-descritiva das principais publicações. **RESULTADOS:** A eletroporação é um método com eficácia considerável principalmente quando comparado a ablação térmica pela ocorrência de menores complicações e incremento na sobrevida de pacientes. Sua utilização se demonstrou superior quando associada a quimioterapia e uso de imunomoduladores. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** O câncer pancreático possui alta mortalidade, principalmente pela ocorrência de diagnósticos tardios, em fase metastática. A realização de estudos futuros é essencial para avaliação completa da eletroporação irreversível como método importante no tratamento, de modo a garantir melhoria na sobrevida e prognóstico do acometido.

Palavras-chave: Câncer pancreático. Eletroporação Irreversível. Tratamento. Adenocarcinoma. Neoplasia Pancreática.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Pancreatic neoplasia is a pathology with a high incidence worldwide and a high risk of mortality. Traditionally, surgical resection is the first-line method. However, faced with complex situations, especially in unresectable lesions, there is a need for new alternatives. Irreversible electroporation is an optional non-ablative method with considerable efficacy, with emphasis on locally advanced tumors. **OBJECTIVES:** This literary review aims to understand the functionality of the method, with an analysis of indications and contraindications and effectiveness in pancreatic tumors. **METHODOLOGY:** The present study comprises a literary review through the collection and analysis of studies that present and demonstrate the use of irreversible electroporation in patients with pancreatic cancer, through a theoretical-descriptive approach to the main publications. **RESULTS:** Electroporation is a method with considerable effectiveness, especially when compared to thermal ablation due to the occurrence of fewer complications and an increase in patient survival. Its use has proven to be superior when associated with chemotherapy and the use of immunomodulators. **FINAL CONSIDERATIONS:** Pancreatic cancer has a high mortality rate, mainly due to the occurrence of late diagnoses, in the metastatic phase. Carrying out future studies is essential for a complete evaluation of irreversible electroporation as an important treatment method, in order to guarantee an improvement in the survival and prognosis of those affected.

Keywords: Pancreatic cancer. Irreversible Electroporation. Treatment. Adenocarcinoma. Pancreatic Neoplasia.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 MATERIAIS E MÉTODOS	10
3 RESULTADOS	12
4 DISCUSSÃO.....	19
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	22
REFERÊNCIAS	23

A ELETROPORAÇÃO IRREVERSÍVEL NO CÂNCER DE PÂNCREAS

Chiarini, LFC *
Lobato, PO †
Neves, V.J‡
Pereira, LMO.§

RESUMO

INTRODUÇÃO: A neoplasia pancreática é uma patologia de alta incidência mundial e elevado risco de mortalidade. Tradicionalmente, possui a ressecção cirúrgica como método de primeira linha. Porém frente a situações complexas, principalmente em lesões irresssecáveis, há necessidade de novas alternativas. A eletroporação irreversível apresenta-se como método opcional não ablativo com eficácia considerável, com ênfase a tumores localmente avançados. **OBJETIVOS:** Essa revisão literária tem como objetivo compreender a funcionalidade do método, com análise de indicações e contraindicações e eficácia em tumores pancreáticos. **METODOLOGIA:** O presente estudo compreende-se uma revisão literária por meio da coleta e análise de estudos que apresente e demonstre a utilização da eletroporação irreversível em pacientes com cancer pancreático, por meio de uma abordagem teórico-descritiva das principais publicações. **RESULTADOS:** A eletroporação é um método com eficácia considerável principalmente quando comparado a ablação térmica pela ocorrência de menores complicações e incremento na sobrevida de pacientes. Sua utilização se demonstrou-se superior quando associada a quimioterapia e uso de imunomoduladores. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** O câncer pancreático possui alta mortalidade, principalmente pela ocorrência de diagnósticos tardios, em fase metastática. A realização de estudos futuros é essencial para avaliação completa da eletroporação irreversível como método importante no tratamento, de modo a garantir melhoria na sobrevida e prognóstico do acometido.

Palavras-chave: Câncer pancreático. Eletroporação Irreversível. Tratamento. Adenocarcinoma. Neoplasia Pancreática.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Pancreatic neoplasia is a pathology with a high incidence worldwide and a high risk of mortality. Traditionally, surgical resection is the first-line method. However, faced with complex situations, especially in unresectable lesions, there is a need for new alternatives. Irreversible electroporation is an optional non-ablative method with considerable efficacy, with emphasis on locally advanced tumors. **OBJECTIVES:** This literary review aims to understand the functionality of the method, with an analysis of indications and contraindications and effectiveness in pancreatic tumors. **METHODOLOGY:** The present study comprises a literary review through the collection and analysis of studies that present and demonstrate the use of irreversible electroporation in patients with pancreatic cancer, through a theoretical-descriptive approach to the main publications. **RESULTS:** Electroporation is a method with considerable effectiveness, especially when compared to thermal ablation due to the occurrence of fewer complications and an increase in patient survival. Its use has proven to be superior when associated with chemotherapy and the use of immunomodulators. **FINAL CONSIDERATIONS:** Pancreatic cancer has a high mortality rate, mainly due to the occurrence of late diagnoses,

* Graduando (a) do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN.

† Graduando(a) do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN.

‡ Professor do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN

§ Professora do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN

in the metastatic phase. Carrying out future studies is essential for a complete evaluation of irreversible electroporation as an important treatment method, in order to guarantee an improvement in the survival and prognosis of those affected.

Keywords: Pancreatic cancer. Irreversible Electroporation. Treatment. Adenocarcinoma. Pancreatic Neoplasia.

1 INTRODUÇÃO

O adenocarcinoma ductal pancreático (ACDP) representa 95% dos casos de tumores malignos pancreáticos e a terceira maior taxa de mortalidade por câncer nos países ocidentais. A taxa de sobrevivência em pacientes com essa patologia é a menor entre as neoplasias gastrointestinais. Isso se deve ao início insidioso da doença associado à escassez de sintomas, dificultando a detecção rápida do problema¹.

A pancreatectomia é a única forma definitiva de se tratar o ACPD, todavia, um percentual baixo de paciente é apto a esse tipo de tratamento devido à apresentação localizada da doença. A sobrevivência dos pacientes com ACPD é baixa, cerca de 9% ao longo de 5 anos e varia muito de acordo com os estágios da doença. Do total que sobrevive ao longo dos 5 anos, 37% são casos de paciente com ACPD limitados ao pâncreas, 12% são pacientes já com linfonodos e estruturas próximas acometidas, e 3% são pacientes com metástases¹.

A eletroporação é uma tecnologia utilizada para tratar vários tipos de câncer, incluindo o câncer de pâncreas. Ela forma poros nas membranas celulares por meio de um campo elétrico de alta amplitude e longa duração aplicado nas células-alvo. Esse processo pode ser reversível quando a integridade da membrana é rapidamente recuperada, todavia se torna irreversível se forem realizados graves danos às membranas plasmáticas das células alvejadas. A eletroporação irreversível (IRE) é um tipo de terapia de ablação utilizada para tratar câncer de pâncreas e outros tipos de câncer e funciona por meio de pulsos de alta tensão elétrica e baixa energia aplicada por tempo prolongado, resultando na apoptose das células tumorais^(2,3).

O objetivo da presente pesquisa é realizar uma revisão bibliográfica sobre a IRE como uma opção de tratamento para tumores neoplásicos pancreáticos, bem como oferecer uma fonte de pesquisa para futuras indicações de tratamento individualizado do câncer de pâncreas.

Com esta pesquisa poderemos informar e esclarecer as técnicas inovadoras quanto ao tratamento de um tipo de câncer que localmente avançado é de um prognóstico muito ruim, e abordando IRE somos capazes de fornecer um conteúdo abrangente com dados palpáveis e confiáveis para uma abordagem promissora e uma alternativa para os futuros tratamentos de ACDP, mesmo que localmente avançado.

A pesquisa foi desenvolvida por meio de levantamento bibliográfico realizado nas seguintes etapas: Coleta de títulos e resumo de artigos científicos, dissertações teses e relatórios; Leitura e escolha das referências; Análise final dos textos e escolha das citações que fazem parte dessa revisão de literatura.

O trabalho trará uma pesquisa desenvolvida em que os resultados de levantamentos bibliográficos indicarão em cada seção uma diversidade de assunto unificando uma linguagem médica para elucidar uma técnica impetrada com revolucionária para tratamento de diversos cânceres, mais especificamente abordada neste estudo que é o Câncer de Pâncreas.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Desenho do estudo

Os esforços implicados nesta pesquisa voltaram-se para uma revisão integrativa da literatura com abordagem qualiquantitativa de cunho descritivo. De acordo com Cesário *et al.*⁴, uma pesquisa de caráter misto, qualiquantitativa, é uma mistura de variáveis, palavras e imagens com o objetivo responder um questionamento, normalmente um problema de pesquisa.

Desse modo, buscou-se esboçar uma panorâmica geral sobre a eletroporação irreversível no câncer de pâncreas, na tentativa de responder a pergunta norteadora: como a eletroporação irreversível aumenta a sobrevida em pacientes com câncer de pâncreas?

No que diz respeito às técnicas e recursos de coleta de dados, foram consideradas duas abordagens principais. A primeira consistiu em uma investigação que focou em estudos com alto nível de evidência científica relacionados a intervenções para o câncer de pâncreas. O objetivo dessa análise foi aprofundar a compreensão sobre a eletroporação irreversível e seu papel nesse contexto. Especificamente, a pesquisa buscou explorar como a eletroporação irreversível pode contribuir para o aumento da sobrevida em pacientes com câncer de pâncreas

Numa visão teórico-descritiva, diversos textos foram lidos e tratados com a finalidade de entender sobre o tema e compilar as principais publicações na área, incluindo estudos de caso-controle, estudos de coorte, ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas. A seleção de artigos para este trabalho incluiu pesquisa em bases eletrônicas de dados e busca manual por citações nas publicações selecionadas. A pesquisa bibliográfica foi realizada em pertinentes bancos de dados: Medline, PubMed e LILACS.

O período de abrangência para a busca foi estabelecido entre 2019 e 2024. Nas bases de dados, as palavras-chave utilizadas na busca compreenderam um termo principal e termos

associados, como mostrado na Quadro 1. Os termos foram combinados e a busca foi realizada em inglês e português.

Quadro 1 – Termos utilizados na busca em bancos de dados.

Grupo 1: Termo principal	Grupo 2: Termos associados
Eletroporação	Irreversível
	Cancer de pancreas OR cancer pancreático
	Neoplasias
	Neoplasias pancreáticas
	Adenocarcinoma

Fonte: próprio autor.

2.2 Estratégias de busca

De acordo com Freitas *et al.*⁵, a estratégia de busca em banco de dados é imprescindível em qualquer área profissional. Fazendo-se necessário ao pesquisador realizar um levantamento bibliográfico de forma a organizar as informações e selecionar os trabalhos pertinentes aos seus interesses.

Durante as buscas em banco de dados, o sistema compara os registros para encontrar quais deles contêm os termos pesquisados. Uma maneira de fazer este procedimento ocorre quando o sistema faz essa comparação usando os operadores booleanos⁴.

Operadores Booleanos são palavras que informam ao sistema de busca como combinar os termos da pesquisa. Operadores booleanos são caracteres especiais que, ao serem adicionados a uma expressão de busca, permitem criar uma maior complexidade a fim de obter resultados mais precisos⁶. A relação entre os termos da busca se estabelece por meio dos operadores conectivos: AND, OR e NOT e significam, respectivamente, E, OU e NÃO. Estes devem sempre ser digitados em letras maiúsculas para diferenciá-los dos termos centrais pesquisados. Para realizar a busca neste estudo, utilizou-se o operador booleano “AND”.

2.3 Metodologia

A pesquisa foi desenvolvida por meio de levantamento bibliográfico realizado nas seguintes etapas:

1. Coleta de títulos e resumo de artigos científicos, dissertações teses e relatórios;
2. Leitura e escolha das referências;

3. Análise final dos textos e escolha das citações que fazem parte dessa revisão de literatura.

Para a busca dos artigos nos bancos e bases de dados, foram utilizados os termos descritos no Quadro 1. Posteriormente, analisou-se os itens encontrados, empregando a associação entre os dois grupos de termos: o grupo 1, que inclui o termo principal, e o grupo 2, composto por termos secundários, conforme apresentado no Quadro 1. Cada termo do grupo 1 foi combinado com cada termo do grupo 2 usando o operador booleano “AND”. As buscas foram realizadas em português e em inglês.

Os títulos e resumos de todos os artigos identificados na busca eletrônica inicial foram lidos e revisados. Em seguida, esses dados foram inseridos em uma tabela da *Microsoft Excel*.

Os estudos foram focados em artigos de pesquisa, relatos de caso, ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas que abordassem a eletroporação irreversível no câncer de pâncreas e suas repercussões. Foram excluídos textos não disponíveis, incompletos, duplicados e aqueles que mencionavam os termos "eletroporação irreversível" e "câncer de pâncreas" sem discutir o tema. Já os textos selecionados, foram lidos, estudados e analisados com profundidade.

3 RESULTADOS

Por meio de consulta às plataformas e portais de busca, sem aplicação de estratégias de refinamento da busca, encontrou-se um total de 9.259 referências resgatadas relacionadas à Eletroporação irreversível em adenocarcinoma pancreático. O PUBMED demonstrou ter a maior representatividade dentre as publicações inicialmente resgatadas. Em seguida, a Medline e, por fim, a Lilacs, como apresentado na Tabela 1.

Tabela 2 - Número de estudos por base/portal.

	Fontes da Pesquisa	Número de trabalhos registrados
1	PubMed	1564
2	Medline	262
3	Lilacs	43

Fonte: conforme as bases em out. 2024.

3.1 Seleção de Estudos

A Tabela 2 apresenta o total de referências obtidas na busca inicial utilizando os termos chave.

Tabela 2 - Resultado da combinação do termo principal Eletroporação com os demais termos associados. A combinação foi realizada utilizando o operador booleano(s) “AND” e “OR”.

Grupo 1	Op.	Grupo 2	Artigos identificados		
			MEDLINE	LILACS	PUBMED
		Irreversível	131	18	1.693
eletroporação	AND	Cancer de pancreas OR cancer pancreático	5	2	41
		Neoplasias	17	2	449
		Neoplasias pancreáticas	2	1	39
		Adenocarcinoma	1	1	51
TOTAL			156	24	2273

Fonte: conforme as bases em out. 2024.

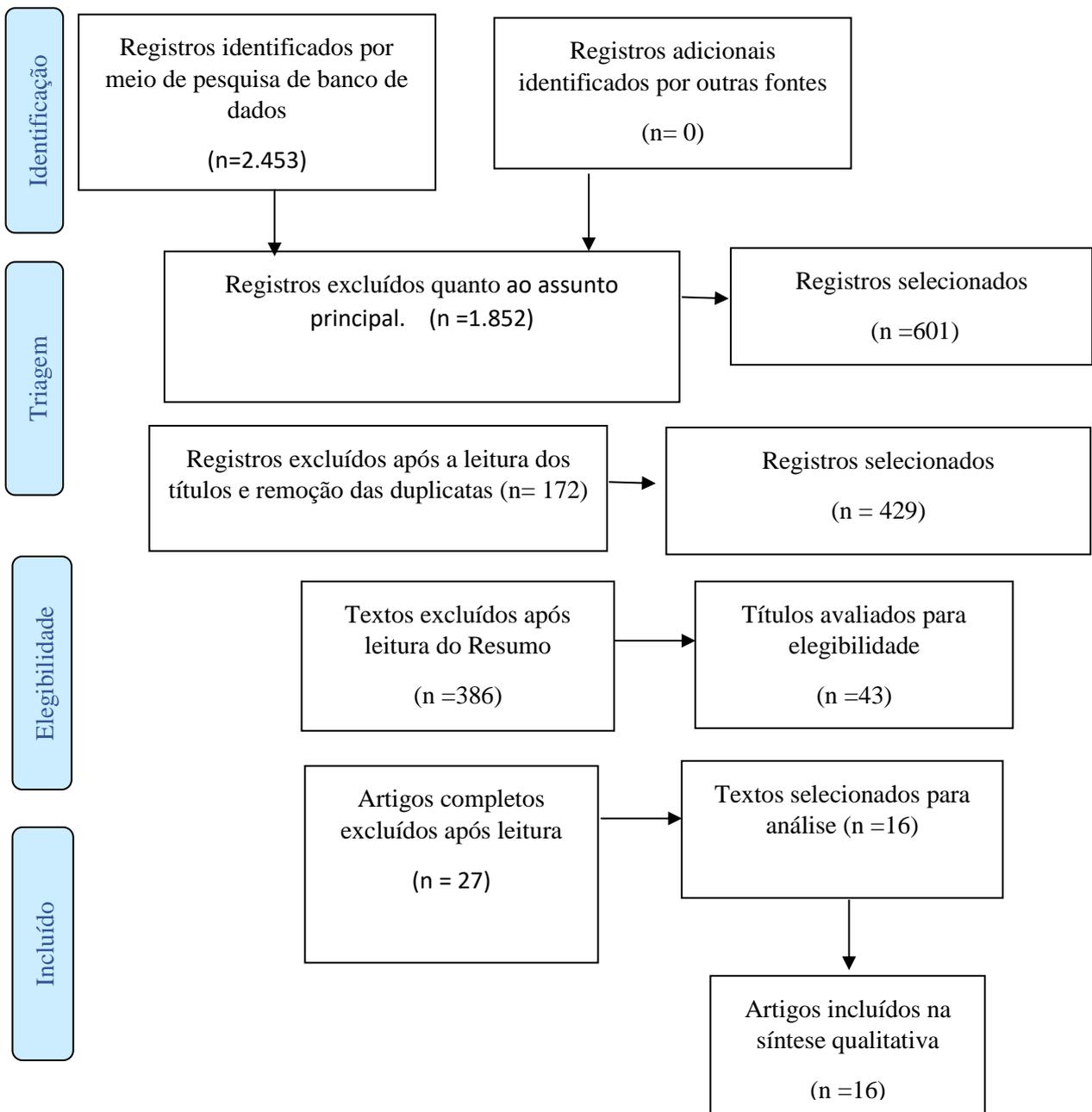
A partir da seleção dos textos e após a leitura dos resumos, foram excluídos os artigos em duplicatas, indisponíveis em sua integralidade e aqueles não abordavam a relação entre a eletroporação irreversível e o câncer pancreático ou não tinham relação entre eletroporação irreversível e neoplasias pancreáticas e adenocarcinoma. As referências foram lidas em detalhe a fim de determinar as principais conclusões. Foram selecionados 33 textos para esta revisão. Destes, 100% estavam em língua inglesa. O estudo mais antigo no período fixado para a busca apresentava data de 2019 e o mais recente, 2024.

Os estudos selecionados apresentavam dados originais, descrevendo a eletroporação irreversível como um tratamento inovador e eficaz nos casos de adenocarcinoma pancreático, no qual é caracterizado por induz a morte celular pela administração de pulsos elétricos de alta voltagem, uma vez que a energia elétrica interrompe a integridade da membrana celular, causa perda da homeostase celular e, por fim, resulta na morte celular, fato que contribuiu para a compreensão do tema e fatores que o influenciavam quanto o tratamento com eletroporação irreversível pode aumentar a sobrevida de um paciente com câncer de pâncreas. Priorizou-se a inclusão de revisões sistemáticas, relato de caso, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais no intuito de promover maior confiabilidade ao estudo.

O fluxograma PRISMA, mostrado na Figura 1 evidencia um resumo da seleção bibliográfica. A busca resultou na obtenção inicial de 2453 textos, dos quais 1852, foram

descartados após a leitura do título, pois não abordavam eletroporação irreversível e sua associação com neoplasia pancreática, sendo, assim, inelegíveis para esta revisão. Dos artigos restantes, foram excluídos 172 textos que consistiam em duplicatas. Dos registros considerados, 386 apresentaram-se irrelevantes após a leitura do resumo, sendo selecionadas para análise 43 bibliografias, das quais 27 foram excluídas após a leitura do texto completo. Desse modo, 16 trabalhos foram considerados para a avaliação qualitativa apresentada neste estudo.

Figura 1 – Diagrama dos artigos incluídos na síntese qualitativa



Fonte: próprio autor

3.1 Características dos estudos selecionados

As características principais das referências incluídas neste trabalho estão apresentadas na Tabela 3 e 4. Dos 16 estudos selecionados, cinco foram publicados no ano de 2019, seis no ano de 2020, um publicado no ano de 2021, dois foram publicados no ano de 2023 e dois publicados no ano de 2024, como mostrado na Tabela 2.

Dos 22 artigos selecionados, sete eram revisões sistemáticas. Outras sete bibliografias incluídas eram de estudos randomizados. Dentre os estudos analisados, 8 consistiam em estudos observacionais sobre a eletroporação irreversível e sua correlação com câncer pancreático e um estudo configuravam-se em meta-análise.

Tabela 3 – Estudos incluídos com suas respectivas conclusões

AUTOR, ANO, PAÍS	TÍTULO	Nº	TIPO DE ESTUDO	CONCLUSÕES
He <i>et al.</i> , 2020, China	Comparação de terapias combinadas no tratamento do câncer pancreático localmente avançado: quimioterapia de indução seguida de eletroporação irreversível vs ablação por radiofrequência	106 pacientes	Estudo observacional retropectivo	A partir da comparação entre a ablação e a eletroporação irreversível em pacientes com cancer pancreático demonstrou-se que a eletroporação mostrou-se mais eficaz por atingir profundamente o tecido neoplásico
Meijerink <i>et al.</i> , 2021, Holanda	Eletroporação irreversível para tratar metástases hepáticas colorretais irrissecáveis (COLDFIRE-2): um ensaio clínico de fase II, de dois centros e de braço único	51 pacientes	Estudo clínico	A eletroporação irreversível é uma técnica terapêutica de ablação não térmica por meio de campos elétricos pulsados em direção ao tecido neoplásico
Timmer <i>et al.</i> , 2020, Holanda	Eletroporação irreversível para câncer pancreático localmente avançado	73 artigos	Revisão Literária	O estudo demonstrou que a a eletroporação irreversível oferece aos pacientes de neoplasia pancreática avançada uma

				opção de tratamento eficaz quando combinada com quimioterapia.
<u>Charalambous et al., 2020</u> , Estados Unidos	Eficácia e segurança da eletroporação irreversível por via aberta no tratamento do câncer de pâncreas: uma revisão sistemática	460 estudos	Revisão Sistemática	O estudo evidenciou que A eletroporação irreversível de abordagem aberta foi associada a alta morbidade, mas com um benefício de sobrevida em comparação ao tratamento tradicional
Moris et al., 2019, Estados Unidos	Revisão sistemática da eletroporação irreversível cirúrgica e percutânea no tratamento do câncer pancreático localmente avançado	45 estudos	Revisão Sistemática	Evidenciou-se que a eletroporação irreversível apresenta grau de complicações consideráveis, mas possui bom prognóstico aos pacientes com cancer pancreático avançado.
He, et al., 2020, China	Ativação de células T e aumento da memória imunológica induzidos por eletroporação irreversível no câncer pancreático	-	Estudo clínico laboratorial	O estudo demonstrou que a eletroporação irreversível induziu reação inflamatória com infiltração de células T imune no tecido neoplásico.
Wu, et.al, 2024, China	A eletroporação irreversível é segura e eficaz no tratamento de câncer hepatobiliar e pancreático?	447 estudos	Revisão Sistemática	Conclui- se que a A eletroporação irreversível melhora significativamente o prognóstico de malignidades hepatobiliares e pancreáticas avançadas, e acompanhada de menos complicações. Portanto, é uma estratégia de ablação não térmica relativamente segura e eficaz e potencialmente

				recomendada como uma opção para terapia de pacientes com malignidades hepatobiliares e pancreática
Beitel-White, <i>et al.</i> , 2019, Estados Unidos	Previsão em tempo real da modulação das células imunes do paciente durante a terapia de eletroporação irreversível	8 pacientes	Estudo randomizado	O estudo demonstrou que o tecido neoplásico sofre mudanças que afetam as populações de células relacionadas à resposta imune. A eletroporação induz poros nas membranas das células na zona alvo, o que pode induzir inflamação resultando em edema e na produção de antígenos.
O'Neill, <i>et al.</i> , 2020, Estados Unidos	Um ensaio de fase 1b de imunoterapia concomitante e eletroporação irreversível no tratamento de adenocarcinoma pancreático localmente avançado	10 pacientes	Estudo clínico randomizado	O estudo analisou a combinação da terapia de bloqueio de ponto de verificação imune com imunomodulação disruptiva operatória usando eletroporação irreversível. Evidenciou-se que essa técnica pode superar a resistência à terapia sistêmica encontrada em pacientes com câncer pancreático localmente avançado e irrisecável.
Xu <i>et al.</i> , 2019, China	Eletroporação irreversível e quimiorradioterapia adjuvante para carcinoma pancreático localmente avançado	42 pacientes	Estudo observacional retrospectivo	Evidenciou-se que a eletroporação irreversível associada a quimioterapia apresentou eficácia superior a eletroporação isolada.

Chandana, <i>et al.</i> , 2024, Estados Unidos	Fatores de risco para adenocarcinoma ductal pancreático de início precoce: uma revisão sistemática da literatura	24 estudos	Revisão Sistemática	Demonstrou-se que os fatores de risco relacionados ao adenocarcinoma pancreático são: tabagismo, consumo de álcool, histórico de pancreatite e infecção por hepatite B.
Chen <i>et al.</i> , 2019, China	Meta-análise de regimes de quimioterapia atuais em câncer pancreático avançado para prolongar a sobrevivência e reduzir toxicidades associadas ao tratamento	23 estudos	Meta-análise	O estudo demonstrou que devido às limitações das técnicas de diagnóstico, a maioria dos pacientes e clínicos tomam conhecimento da doença muito tarde, pois esse câncer é frequentemente diagnosticado em estágio avançado.
Silva <i>et al.</i> , 2023, Brasil	Papel da imagem na aplicabilidade da eletroporação irreversível para o tratamento do adenocarcinoma pancreático	12 estudos	Revisão Literária	A eletroporação irreversível é um complemento à cirurgia convencional, aumentando a probabilidade de se obter ressecção com margens livres de tumor.
Sugumar, <i>et al.</i> , 2023, Estados Unidos	Terapia multimodal com ou sem eletroporação irreversível para adenocarcinoma pancreático localmente avançado irrissecável: uma revisão sistemática e meta-análise	48 estudos	Revisão Sistemática	O estudo mostra que eletroporação irreversível está associado a resultados de sobrevivência semelhantes em comparação à quimioterapia com ou sem radioterapia para pacientes com câncer pancreático avançado.
<u>Månsson</u> , <i>et al.</i> , 2020, Suécia	Eletroporação irreversível percutânea como tratamento de primeira linha para câncer pancreático localmente avançado	24 pacientes	Estudo clínico randomizado	O estudo concluiu que não ocorreu relevância na sobrevivência de pacientes que utilizaram a

				eletroporação em comparação aos que não utilizaram.
Ruarus, <i>et al.</i> , 2019, Holanda	Eletroporação irreversível percutânea em câncer pancreático localmente avançado e recorrente (PANFIRE-2): um estudo multicêntrico, prospectivo, de braço único, fase II	50 pacientes	Estudo randomizado	O estudo demonstrou que a sobrevida global mediana alvo com eletroporação irreversível percutânea guiada por TC foi excedida em participantes com câncer de pâncreas localmente avançado

Tabela 4 - Artigos incluídos na revisão classificados quanto ao ano de publicação (n=16)

Ano da publicação	n (%)	Artigos incluídos
2019	Nº 5 (31,2%)	Ruarus, <i>et al.</i> ⁷ , Chen <i>et al.</i> ⁹ , Xu <i>et al.</i> ³ , Beitel-White, <i>et al.</i> ² , Moris <i>et al.</i> ¹¹
2020	Nº 6 (37,5%)	Månsson, <i>et al.</i> ¹³ , O’Neill, <i>et al.</i> ¹² , He, <i>et al.</i> ¹⁰ , Charalambous <i>et al.</i> ¹⁷ , Timmer <i>et al.</i> ¹⁴ , He <i>et al.</i> ¹⁸ ,
2021	Nº 1 (6,25%)	Meijerink <i>et al.</i> ¹⁶ ,
2022	Nº 0 (0%)	
2023	Nº 2 (12,5%)	Sugumar, <i>et al.</i> ⁹ , Silva <i>et al.</i> ¹ ;
2024	Nº 2 (12,5%)	Chandana, <i>et al.</i> ⁸ , Wu, <i>et al.</i> ²⁰ ,

Fonte: próprio autor.

4 DISCUSSÃO

O câncer de pâncreas é uma patologia extremamente letal e agressivo, principalmente o subtipo avançado irreversível. Tal fator relaciona-se principalmente ao diagnóstico tardio dos pacientes devido à ausência de sinais clínicos precoces ⁷ o que correlaciona a sua natureza agressiva, os quais contribuem para uma alta proporção de pacientes com doença metastática no momento do diagnóstico⁸. Em estágios tardios pode causar dor abdominal, icterícia e queda do estado geral dos acometidos e as principais áreas metastáticas são tronco celíaco, artéria e veia mesentérica superior, artéria hepática e veia porta ³. Entre os subtipos classificatórios destacam-se o carcinoma pancreático localmente avançado e o adenocarcinoma. Dessa forma é

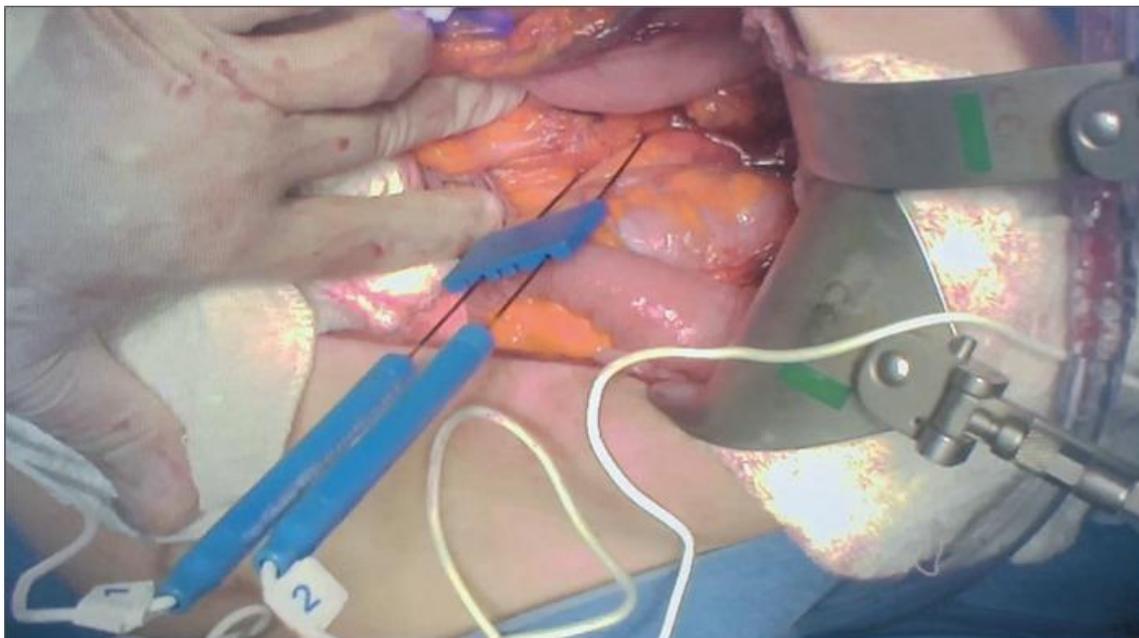
de suma importância identificar os fatores de risco e alterações clínicas e laboratoriais de maneira precoce.

Os fatores de risco considerados para câncer pancreático são sexo masculino, tabagismo, consumo de álcool, histórico de pancreatite, diabetes mellitus e infecção como Hepatite B, os quais podem induzir estresse oxidativo e inflamação contribuindo para a tumorigênese⁸. A idade média entre os pacientes são 65 a 70 anos, porém devido a utilização de novos métodos diagnóstico houve aumento de sua incidência em pacientes mais jovens, com média de 50 a 55 anos.

Uma conduta terapêutica atualmente de considerável eficácia se baseia na ressecção cirúrgica associada a quimioterapia do tecido neoplásico, contudo o alto grau metaplásico da patologia, aproximadamente 50% dos paciente⁹, impede que ressecções cirúrgicas sejam realizadas na maioria dos pacientes⁷. Dessa forma, medidas alternativas surgem com objetivo de melhorar a sobrevida e prognóstico dos pacientes oncológicos. Para os pacientes não eleitos ao procedimento cirúrgico, técnicas como radiofrequência, micro-ondas e crioterapia e eletroporação irreversíveis, torna-se medidas alternativas e esperanças.

A eletroporação irreversível, é uma técnica de ablação não térmica que atua permitindo a passagem de correntes elétricas por eletrodos colocados na região tumoral⁹ sob anestesia geral com bloqueio neuromuscular profundo³. Os pulsos elétricos curtos destroem as células tumorais por induzirem morte celular por induzir a formação de poros nas membranas plasmáticas das células tumorais, gerando estímulo para resposta inflamatória². Assim, as células são destruídas enquanto a arquitetura de colágeno das estruturas vasculares, biliares ou neuronais é preservada³. As vantagens de uso da eletroporação irreversível quando comparada a outros métodos ablativos por reduzir a ocorrência de danos estruturais circundantes, redução do efeito dissipador de calor e aumento da resposta imune pela indução de formação de antígenos plasmáticos⁹. A ablação térmica mostrou-se inferior a eletroporação irreversível, pois, por ser um método ablativo térmico gera complicações como necrose coagulativa, desnaturação de proteínas e lesão vascular¹⁰. A eletroporação é demonstrada na Figura 2, abaixo:

Figura 2 – Eletroporação irreversível intraoperatório



Fonte: Silva TPF, Moreno RA, Polizio RP, de Melo RAB, Macedo ALV, de Brito LTS. Role of imaging in the applicability of irreversible electroporation for the management of pancreatic adenocarcinoma. Radiol Bras. 2023 Jan-Feb;56(1):42-49. doi: 10.1590/0100-3984.2022.0032-en. PMID: 36926353; PMCID: PMC10013182.

O tempo de resposta imune nos pacientes varia de 72h (resposta imune inata) a 10 dias (resposta imune adaptativa). Sua fisiologia é caracterizada por imunomodulação induzida, explicada pela modulação de células T reguladoras a partir de antígenos sinalizados a partir da atuação do potencial elétrico sob as membranas plasmáticas. Os parâmetros elétricos influenciam a resposta terapêutica, pulsos muito baixos podem ser menos efeitos ².

As indicações ao método IRE são tumores hepáticos em estágio avançado (a partir do estágio III) e irressecáveis, além de avaliar comorbidades e estado de saúde dos pacientes. O estadiamento é avaliado por métodos de imagem, sendo o padrão-ouro a tomografia computadorizada de alta resolução¹. O envolvimento arterial é o principal determinante para avaliação da ressecção plausível ou não.

As contraindicações aos métodos são condições cardiovasculares e nervosas com as arritmias, uso de marcapasso, hipertensão não controlada e insuficiência cardíaca. A epilepsia é uma contraindicação absoluta. As contraindicações relacionam-se a estimulação elétrica sobre tecidos, vasos sanguíneos e musculatura propostas pelo método. Evita-se realizar o método em

pacientes com envolvimento de vísceras ocas (duodeno, estômago) e obstruções biliares pelo risco de ruptura ¹.

A IRE possui abordagens distintas, sendo elas aberta, laparoscópica e percutânea ¹¹. IRE de abordagem aberta foi associada a alta morbidade (29,4%), mas com um benefício de sobrevida em comparação com o tratamento tradicional. O tamanho do tumor é um fator importante na avaliação da eficácia da terapia de ablação, os riscos são maiores com pacientes com tumor maiores que quatro cm ¹⁰.

A terapia com eletroporação irreversível combinada com quimioterapia ou imunomodulares, como o nivolumab, mostra-se mais eficaz quando comparada a sua atuação isolada ¹². A razão pode ser explicada pela presença de doença metastática identificável em paciente em uso de eletroporação irreversível como primeira e única linha de tratamento ^{13,14}. Devido sua alta atuação local, a eletroporação irreversível torna-se método de grande importância em pacientes com neoplasias pancreáticas localmente avançadas e irreversíveis. Além disso, pode ser utilizada para adequar e melhorar as margens de segurança em pacientes com ressecções complexas ^{9,15,16}.

Por fim a eletroporação irreversível desempenha um papel importante como método terapêutico alternativo em pacientes com câncer pancreático ^{14,17,18,19}. Apesar de se mostrar como um método de grande eficácia, com incremento no tempo de sobrevida e versatilidade, podendo atuar de forma curativa ou complementar a cirurgia convencional, ainda carece de pesquisas futuras que avaliam sua eficiência e melhoria em prognóstico de pacientes, principalmente por meio de estudos randomizados maiores. As principais complicações analisadas foram abscesso pós-cirúrgico, oclusão de vasos, sangramentos e pancreatite grave ^{9,20}.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eletroporação irreversível é um método complexo e desafiador frente a agressividade do câncer pancreático. A carência de diagnósticos precoces justifica presença de grande parcela de pacientes com tumores irresssecáveis, no qual a eletroporação apresenta-se como terapia alternativa. Essa revisão preocupou-se em avaliar sua atuação, indicações e complicações, de modo a destacar comparações frente aos métodos tradicionais, como ablação térmica ou métodos cirúrgicos.

Finalmente, é de suma importância melhorar os métodos diagnósticos, de modo a evitar a ocorrência de doença metastática de difícil controle. Além disso, estudos futuros são

fundamentais para avaliar eficácia e prognóstico de pacientes em uso da eletroporação como mecanismo terapêutico fundamental e complementar de uma patologia com alta incidência e mortalidade mundial.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silva TPF, Moreno RA, Polizio RP, de Melo RAB, Macedo ALV, de Brito LTS. Papel da imagem na aplicabilidade da eletroporação irreversível para o tratamento do adenocarcinoma pancreático. *Radiol Bras.* 2023 Jan-Fev;56(1):42-49. doi: 10.1590/0100-3984.2022.0032-en. PMID: 36926353; PMCID: PMC10013182.
2. Beitel-White N, Martin RCG, Li Y, Brock RM, Allen IC, Davalos RV. Predição em tempo real da modulação de células imunes do paciente durante a terapia de eletroporação irreversível. *Sci Rep.* 2019 Nov 28;9(1):17739. doi: 10.1038/s41598-019-53974-w. PMID.
3. Xu K, Chen Y, Su J, Su M, Yan L. Eletroporação irreversível e quimiorradioterapia adjuvante para carcinoma pancreático localmente avançado. *J Cancer Res Ther.* 2020;16(2):280-285. doi:10.4103/jcrt.J
4. Cesário JMS, Flauzino VHP, Mejia JVC. Metodologia científica: principais tipos de pesquisas e suas características. *Rev Cient Multidiscip Núcleo Conhec.* 2020;5(11):23-33.
5. Freitas FB,; Castro, CS; Alves, EA; Mota EMB; Miranda, MA; Brito, IE; *et al.* O uso dos operadores como estratégia de busca em revisões de literatura científica. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences.* 2023 Jun 20;5(3):652–64.
6. Picalho AC, Fadel LM, Gonçalves AL. Expressões de busca e o uso de diferentes operadores avançados de pesquisa em um mecanismo de busca.: 2021.16:e47531
7. Ruarus AH, Vroomen LGPH, Geboers B, van Veldhuisen E, Puijk RS, Nieuwenhuizen S, et al. Eletroporação irreversível percutânea em câncer de pâncreas localmente avançado e recorrente (PANFIRE-2): Um estudo multicêntrico, prospectivo, de braço único, de fase II. *Radi.*
8. Chandana SR, Woods LM, Maxwell F, Gandolfo R, Bekaii-Saab T. Fatores de risco para adenocarcinoma ductal pancreático de início precoce: uma revisão sistemática da literatura [a correção publicada aparece em *Eur J Cancer.* 2024 Abr;201:113941. doi: 10.1016/j.ejca.2024.113941]. *Eur J Cancer.* 2024;198:113471. doi:10.1016/j.ejca.2023.113471.
9. Sugumar K, Hurtado A, Naik I, Hue JJ, Rothermel LD, Ammori JB, et al. Terapia multimodal com ou sem eletroporação irreversível para adenocarcinoma pancreático localmente avançado irrissecável: uma revisão sistemática e meta-análise. *HPB.* 2021;24(5):586-595. doi:10

10. He C, Wang J, Zhang Y, Cai Z, Lin X, Li S. Comparação de terapias combinadas no tratamento do câncer pancreático localmente avançado: quimioterapia de indução seguida de eletroporação irreversível vs ablação por radiofrequência. *Cancer Med.* 2020 julho;9(13):4699-4710. doi: 10.1002/cam4.3119. Epub 2020 15 de maio. PMID: 3241038
11. Moris, D., Machairas, N., Tsilimigras, DI *et al.* Revisão sistemática de eletroporação irreversível cirúrgica e percutânea no tratamento de câncer pancreático localmente avançado. *Ann Surg Oncol* **26**, 1657–1668 (2019). <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07261-7>
12. O'Neill C, Hayat T, Hamm J, Healey M, Zheng Q, Li Y, et al. Um ensaio de fase 1b de imunoterapia concomitante e eletroporação irreversível no tratamento de adenocarcinoma pancreático localmente avançado. *Surgery.* 2020 Oct 1;168(4):610–6.
13. Månsson C, Brahmstaedt R, Nygren P, Nilsson A, Urdzik J, Karlson BM. Eletroporação irreversível percutânea como tratamento de primeira linha para câncer pancreático localmente avançado. *Anticancer Res.* 2019;39(5):2509-2512. doi:10.21873/anticancer.13371
14. Timmer, FEF; Gebowea, MD; Ruarus, AH; Vries, JJ; Scheffer, HJ; Meijerink, MR; *et al.* Eletroporação irreversível para câncer pancreático localmente avançado. 2020 Jun 1;23(2):100675–5.
15. Paiella S, Butturini G, Frigerio I, et al. Segurança e viabilidade da eletroporação irreversível (IRE) em pacientes com câncer pancreático localmente avançado: resultados de um estudo prospectivo. *Dig Surg.* 2015;32(2):90-97. doi:10.1159/000375323.
16. Meijerink MR, Ruarus AH, Vroomen LGPH, Puijk RS, Geboers B, Nieuwenhuizen S, et al. Eletroporação irreversível para tratar metástases hepáticas colorretais irrissecáveis (COLDFIRE-2): Um ensaio clínico de fase II, de dois centros e braço único. *Radiologia.* 2021 maio;299(2):470–80.
17. Charalambous P, Moris D, Karachaliou GS, Papalampros A, Dimitrokallis N, Tsilimigras DI, et al. A eficácia e segurança da eletroporação irreversível de abordagem aberta no tratamento do câncer de pâncreas: Uma revisão sistemática. *Eur J Surg Oncol.* 2020 Set;46(9):1565–72.
18. He C, Huang X, Zhang Y, Lin X, Li S. Ativação de células T e aumento da memória imunológica induzidos por eletroporação irreversível no câncer pancreático. *Clin Transl Med.* 2020 Jun;10(2)doi: 10.1002/ctm2.39. Epub 2020 Jun 4. PMID: 32508058; PMCID: PMC7403705.
19. Chen J, Chen L, Yu J, et al. Meta-análise de regimes de quimioterapia atuais em câncer pancreático avançado para prolongar a sobrevivência e reduzir toxicidades associadas ao tratamento. *Mol Med Rep.* 2019;19(1):477-489. doi:10.3892/mmr.2018.9638.

20. Wu LM, Zhang LL, Chen XH, Zheng SS. A eletroporação irreversível é segura e eficaz no tratamento de cânceres hepatobiliares e pancreáticos? *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2019;18(2):117-124. doi:10.1016/j.hbpd.2019