

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

**U LISBOA**

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



EFEITOS SECUNDÁRIOS DA QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA E O SEU IMPACTO NA  
QUALIDADE DE VIDA DOS ANIMAIS DE COMPANHIA

ANA FILIPA DIOGO DA ROCHA PAIZINHO

ORIENTADORA:

Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira São  
Braz

TUTOR:

Dr. Gonçalo Eduardo Vítor Vicente

2021

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

**U LISBOA**

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



EFEITOS SECUNDÁRIOS DA QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA E O SEU IMPACTO NA  
QUALIDADE DE VIDA DOS ANIMAIS DE COMPANHIA

ANA FILIPA DIOGO DA ROCHA PAIZINHO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

JÚRI

PRESIDENTE:

Doutora Ilda Maria Neto Gomes Rosa

VOGAIS:

Doutora Anabela de Sousa Santos Silva  
Moreira  
Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira São  
Braz

ORIENTADORA:

Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira São  
Braz

TUTOR:

Dr. Gonçalo Eduardo Vítor Vicente

2021

Nome: Ana Filipa Diogo da Rocha Paizinho

Título da Tese ou Dissertação: Efeitos secundários da quimioterapia antineoplásica e o seu impacto na qualidade de vida dos animais de companhia

Ano de conclusão (indicar o da data da realização das provas públicas): 2021

Designação do curso de  
Mestrado ou de  
Doutoramento: Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Área científica em que melhor se enquadra (assinale uma):

- Clínica  Produção Animal e Segurança Alimentar  
 Morfologia e Função  Sanidade Animal

Declaro sobre compromisso de honra que a tese ou dissertação agora entregue corresponde à que foi aprovada pelo júri constituído pela Faculdade de Medicina Veterinária da ULISBOA.

Declaro que concedo à Faculdade de Medicina Veterinária e aos seus agentes uma licença não-exclusiva para arquivar e tornar acessível, nomeadamente através do seu repositório institucional, nas condições abaixo indicadas, a minha tese ou dissertação, no todo ou em parte, em suporte digital.

Declaro que autorizo a Faculdade de Medicina Veterinária a arquivar mais de uma cópia da tese ou dissertação e a, sem alterar o seu conteúdo, converter o documento entregue, para qualquer formato de ficheiro, meio ou suporte, para efeitos de preservação e acesso.

Retenho todos os direitos de autor relativos à tese ou dissertação, e o direito de a usar em trabalhos futuros (como artigos ou livros).

Concordo que a minha tese ou dissertação seja colocada no repositório da Faculdade de Medicina Veterinária com o seguinte estatuto (assinale um):

- Disponibilização imediata do conjunto do trabalho para acesso mundial;
- Disponibilização do conjunto do trabalho para acesso exclusivo na Faculdade de Medicina Veterinária durante o período de  6 meses,  12 meses, sendo que após o tempo assinalado autorizo o acesso mundial\*;

\* Indique o motivo do embargo (OBRIGATÓRIO)

Nos exemplares das dissertações de mestrado ou teses de doutoramento entregues para a prestação de provas na Universidade e dos quais é obrigatoriamente enviado um exemplar para depósito na Biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa deve constar uma das seguintes declarações (incluir apenas uma das três):

1. É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TESE/TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.
2. É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA TESE/TRABALHO (indicar, caso tal seja necessário, nº máximo de páginas, ilustrações, gráficos, etc.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.
3. DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (indicar, caso tal seja necessário, nº máximo de páginas, ilustrações, gráficos, etc.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTA TESE/TRABALHO.

Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, 13 de Julho de 2021

Assinatura: \_\_\_\_\_

Ana Filipa Paizinho

## Agradecimentos

À minha família, em especial à minha mãe, ao meu pai e à minha irmã, obrigada por todas as oportunidades, por nunca me terem deixado desistir do sonho, por terem aturado a má-disposição que veio com os momentos menos bons e por celebrarem comigo todas as vitórias.

À Bianca, à Mariana, à Carol, à Margarida, ao Tiago, ao Ricardo, ao Perdigoto e, em especial, à Bea, por terem sido o escape das épocas de exames, por estarem sempre disponíveis para os cafés, para os verões, para as conversas sérias e menos sérias, para os choros e para as gargalhadas.

À Daniela, à Nádia, à Débora, à Carolina, à Márcia, ao Gabriel e à Raquel, por estarem comigo desde o início e pela partilha de todas as conquistas e amarguras dos últimos seis anos. Obrigada por aquele “também ainda não comecei”, pelos risos nos piores momentos, pelas noites de festa e por terem tornado tudo tão mais fácil.

Aos meus colegas e amigos de estágio, por terem sido a mais inesperada e melhor grupeta. Obrigada pelos aplausos ao colocar cateteres e a colher sangue, pelo *gossip* à hora de almoço e pela *happy hour* na esplanada. Um obrigada em especial ao João.

A todos os médicos e enfermeiros do Hospital Escolar Veterinário, pela partilha de truques, pelas críticas construtivas e pela paciência, em especial, à Raquel, ao Pedro e ao Filipe, pela grande ajuda na caça aos casos, e ao António.

Ao Dr. Gonçalo Vicente, por ser o tutor mais *cool*, pelo companheirismo, por ensinar tanto, pelas piadas (secas) e por estar sempre disponível.

À Professora Berta São Braz, não só por tudo o que me ensinou enquanto aluna, mas também, e sobretudo, por me ter acompanhado nesta reta final.

A todos os médicos e auxiliares do Centro Veterinário de Alverca, por me terem recebido tão bem e pela preparação para o que vinha a seguir. Obrigada por continuarem a fazer parte do meu percurso e por me ajudarem a dar os primeiros passos como médica veterinária.

## Resumo

### **Efeitos secundários da quimioterapia antineoplásica e o seu impacto na qualidade de vida dos animais de companhia**

O aumento da esperança de vida dos animais de companhia favorece um crescimento no número de casos de doença oncológica, havendo, desta forma, cada vez mais donos que optam pelo tratamento quimioterápico, visando o prolongamento da vida dos seus animais. No entanto, a utilização destes compostos está, inevitavelmente, associada a toxicidade em diversos sistemas do organismo, levantando dúvidas relacionadas com a manutenção da qualidade de vida dos animais. Neste contexto, pretendeu-se, com este trabalho, quantificar os efeitos adversos da quimioterapia, assim como caracterizar a qualidade de vida dos animais submetidos a esta terapêutica farmacológica.

Nos animais incluídos no estudo identificou-se uma frequência de 87,1% de efeitos adversos, dos quais 45,64% ocorreram a nível hematopoiético, com a manifestação de anemia, neutropénia e trombocitopénia, e 30,87% foram do foro gastrointestinal. Destes, na espécie canina, a diarreia surgiu em 42,5% das ocasiões e o vómito em 37,5%, e nos felídeos, a frequência de vómito foi de 50% e a de anorexia de 33,33%. A maioria das manifestações de efeitos deletérios surgiram em animais de idade avançada, estiveram associadas à administração de doxorrubicina e de vincristina e foram, maioritariamente, de grau I e II.

Relativamente ao questionário de qualidade de vida aplicado no estudo, nas questões sobre alterações da higiene, gastrointestinais, urinárias, cardiorrespiratórias, da mobilidade e comportamentais, a maioria dos titulares respondeu que estas nunca ocorreram e, naqueles que responderam ter ocorrido, foram apenas em algumas a raras ocasiões. Também a presença de desconforto não foi significativa para a maioria dos donos e a disposição do animal manteve-se particularmente inalterada. Quando questionados sobre se o bem-estar dos seus animais piorou durante a quimioterapia, 51,67% dos donos discordou fortemente. Destes, 45,83% dos titulares de cães e 50% dos titulares de gatos responderam que discordavam fortemente quando questionados se a qualidade de vida dos seus animais diminuiu durante o tratamento.

Concluiu-se, assim, que embora tenha sido observada a indução de efeitos adversos pelo tratamento quimioterápico, estes não alteraram de forma considerável os parâmetros de bem-estar e não afetou a qualidade de vida dos pacientes.

**Palavras-chave:** oncologia veterinária, fármacos quimioterápicos, efeitos secundários, qualidade de vida

## **Abstract**

### **Anticancer chemotherapy and its impact in the quality of life of companion animals**

The increase in life expectancy of companion animals favors an increase in the number of cases of oncological disease, with, therefore, more and more owners opting for chemotherapy treatment, aiming to prolong the life of their animals. However, the use of these drugs is inevitably associated with the induction of toxicity in various systems of the body, raising doubts related to the sustenance of the animal's quality of life. In this context, it was intended with this work to quantify the adverse effects of chemotherapy, as well as to characterize the quality of life of the animals submitted to this treatment.

In the animals of the study it was identified a frequency of 87,1% of adverse effects, of which 45,64% were hematopoietic, with the manifestation of anemia, neutropenia and thrombocytopenia, and 30,87% were gastrointestinal. Of these, in the canine species, diarrhea appeared in 42,5% of the occasions and vomiting in 37,5%, and in felids, the frequency of vomiting was 50% and that of anorexia 33,33%. Most manifestations of toxicity appeared in elder animals, were associated with the administration of doxorubicin and vincristine and were mostly grade I and II.

Regarding the quality-of-life questionnaire applied in the study, in questions about hygiene and gastrointestinal, urinary, cardiorespiratory, mobility and behavioral changes, most owners replied that these never occurred and, of those who replied that they arose, were only in few to rare occasions. Also, the presence of discomfort was not significant for most owners and the disposition of their animals remained almost unchanged. When asked whether their animals' welfare has worsened during chemotherapy, 51,67% of the owners strongly disagreed. Of these, 45,83% of dog owners and 50% of cat owners responded that they strongly disagreed when asked if their animals' quality of life decreased during treatment.

Therefore, it was concluded that although it was observed chemotherapy induced-side effects, these did not considerably alter the parameters of well-being and did not affect the patients' quality of life.

**Keywords:** veterinary oncology, chemotherapeutic drugs, adverse effects, quality of life

## Índice

Agradecimentos .....	i
Resumo.....	ii
Abstract.....	iii
Lista de Tabelas.....	vi
Lista de Gráficos .....	vi
Lista de abreviaturas .....	viii
I. Descrição das atividades de estágio .....	1
1. Estágio curricular.....	1
2. Estágio complementar.....	3
II. Revisão bibliográfica .....	4
1. Oncogénese .....	4
2. Incidência e prevalência .....	5
3. Diagnóstico.....	5
4. Tratamento .....	6
4.1. Cirurgia e radioterapia .....	7
4.2. Quimioterapia.....	7
5. Fármacos quimioterápicos.....	8
6. Efeitos secundários da quimioterapia .....	15
6.1. Toxicidade hematopoiética.....	16
6.2. Toxicidade gastrointestinal .....	17
6.3. Necrose tecidual local .....	19
6.4. Toxicidade dermatológica.....	20
6.5. Reações alérgicas.....	20
6.6. Cistite hemorrágica estéril .....	21
6.7. Nefrotoxicidade .....	21
6.8. Cardiotoxicidade.....	22
6.9. Neurotoxicidade .....	23
6.10. Hepatotoxicidade.....	23
6.11. Pancreatite .....	24
6.12. Toxicidade pulmonar .....	24
6.13. Síndrome da lise tumoral aguda.....	24
6.14. Efeitos carcinogénicos.....	25
7. Maneio do paciente oncológico .....	25
8. Impacto da quimioterapia na qualidade de vida .....	26

III. Estudo prospetivo - Impacto dos efeitos secundários da quimioterapia antineoplásica na qualidade de vida dos animais de companhia .....	29
1. Objetivos .....	29
2. Materiais e métodos .....	29
2.1. Animais .....	29
2.2. Parâmetros a avaliar .....	30
2.2.1. Efeitos adversos .....	30
2.2.2. Questionário de qualidade de vida .....	31
2.3. Análise de resultados .....	31
3. Resultados .....	31
3.1. Caracterização da amostra .....	31
3.2. Efeitos secundários da quimioterapia .....	33
3.2.1. Toxicidade hematopoiética .....	35
3.2.1.1. Neutropénia .....	37
3.2.1.2. Trombocitopénia .....	37
3.2.1.3. Anemia .....	38
3.2.2. Toxicidade gastrointestinal .....	40
3.2.2.1. Anorexia .....	41
3.2.2.2. Náusea .....	41
3.2.2.3. Vômito .....	41
3.2.2.4. Diarreia .....	42
3.2.3. Prostração e apatia .....	42
3.2.4. Perda de peso .....	43
3.2.5. Alterações oculares .....	44
3.2.6. Toxicidade dermatológica .....	44
3.2.7. Nefrotoxicidade .....	44
3.2.8. Hepatotxicidade .....	45
3.3. Qualidade de vida .....	45
3.3.1. Higiene .....	47
3.3.2. Alimentação e consumo de água .....	47
3.3.3. Função gastrointestinal e micção .....	48
3.3.4. Função cardiorrespiratória .....	49
3.3.5. Mobilidade .....	50
3.3.6. Dor e desconforto .....	50
3.3.7. Disposição e atividade .....	51
3.3.8. Comportamento .....	52
3.3.9. Estado geral .....	55

4. Discussão.....	56
5. Conclusão .....	66
Bibliografia .....	68
Anexo- Questionário de qualidade de vida aplicado no estudo.....	76

## **Lista de Tabelas**

Tabela 1. Principais fármacos quimioterápicos utilizados em animais de companhia.....	9
Tabela 2. Utilização dos fármacos quimioterápicos, por grupos de idade, nos gatos. ....	32
Tabela 3. Utilização dos fármacos quimioterápicos, por grupos de idade, nos cães.....	33
Tabela 4. Efeitos secundários identificados nos canídeos e felídeos do estudo. ....	33
Tabela 5. Distribuição dos casos de anemia, neutropénia e trombocitopénia nos cães.....	36
Tabela 6. Distribuição dos casos de anemia, neutropénia e trombocitopénia nos gatos.....	37
Tabela 7. Distribuição dos casos de diarreia, vômito, anorexia e náusea nos canídeos. ....	40
Tabela 8. Distribuição dos casos de diarreia, vômito, anorexia e náusea nos felídeos. ....	41
Tabela 9. Frequência das respostas relativas às alterações da higiene, da função gastrointestinal e micção e da função cardiorrespiratória. ....	46
Tabela 10. Frequência das respostas relativas às alterações da mobilidade, do conforto e do comportamento. ....	46
Tabela 11. Frequência das respostas relativas à manutenção do apetite e consumo de água e da disposição e atividade. ....	46
Tabela 12. Frequência das respostas relativas à diminuição do bem-estar. ....	46

## **Lista de Gráficos**

Gráfico 1. Frequência de efeitos secundários, por grupos de idade, dos canídeos. ....	34
Gráfico 2. Frequência de efeitos secundários, por grupos de idade, dos felídeos. ....	34
Gráfico 3. Frequência de efeitos secundários, por fármaco, nos cães.....	35
Gráfico 4. Frequência de efeitos secundários, por fármaco, nos gatos.....	35
Gráfico 5. Frequência de toxicidade hematopoiética, por fármaco, em cães. ....	36
Gráfico 6. Frequência de toxicidade hematopoiética, por fármaco, em gatos. ....	36
Gráfico 7. Distribuição dos casos de neutropénia, em função do grau, em cães, por grupos de idade. ....	37
Gráfico 8. Distribuição dos casos de trombocitopénia, em função do grau, em cães, por grupos de idade.....	37
Gráfico 9. Distribuição dos casos de trombocitopénia, em função do grau, em gatos, por grupos de idade.....	38

Gráfico 10. Distribuição dos casos de diminuição do hematócrito, em função do grau, em cães, por grupos de idade. ....	38
Gráfico 11. Distribuição dos casos de diminuição de hemoglobina, em função do grau, em cães, por grupos de idade. ....	39
Gráfico 12. Distribuição dos casos de diminuição do hematócrito, em função do grau, em gatos, por grupos de idade. ....	39
Gráfico 13. Distribuição dos casos de diminuição de hemoglobina, em função do grau, em gatos, por grupos de idade. ....	39
Gráfico 14. Frequência de toxicidade gastrointestinal, por fármaco, em cães. ....	40
Gráfico 15. Frequência de toxicidade gastrointestinal, por fármaco, em gatos. ....	41
Gráfico 16. Distribuição dos casos de vômito, em função do grau, nos cães, por grupos de idade. ....	42
Gráfico 17. Distribuição dos casos de diarreia, em função do grau, nos cães, por grupos de idade. ....	42
Gráfico 18. Distribuição dos casos de prostração e apatia, em função do grau, em cães, por grupos de idade. ....	43
Gráfico 19. Frequência de perda de peso, por fármaco, na espécie canina. ....	43
Gráfico 20. Distribuição dos casos de perda de peso, em função do grau, em cães, por grupos de idade. ....	44
Gráfico 21. Distribuição dos casos de nefrotoxicidade, por grupos de idade, nos gatos. ....	45
Gráfico 22. Frequência das respostas relativas à ingestão de alimento, nos canídeos. ....	47
Gráfico 23. Frequência das respostas relativas à ingestão de alimento, nos felídeos. ....	47
Gráfico 24. Frequência das respostas relativas à ocorrência de náusea e vômito, nos canídeos. ....	48
Gráfico 25. Frequência das respostas relativas à ocorrência de náusea e vômito, nos felídeos. ....	48
Gráfico 26. Frequência das respostas relativas à ocorrência de diarreia, nos canídeos. ....	49
Gráfico 27. Frequência das respostas relativas à ocorrência de diarreia, nos felídeos. ....	49
Gráfico 28. Frequência das respostas relativas à manifestação de vontade de brincar, nos canídeos. ....	51
Gráfico 29. Frequência das respostas relativas à manifestação de vontade de brincar, nos felídeos. ....	51
Gráfico 30. Frequência das respostas relativas à manutenção do nível de atividade, nos canídeos. ....	52
Gráfico 31. Frequência das respostas relativas à relação animal-dono, nos canídeos. ....	53
Gráfico 32. Frequência das respostas relativas à relação animal-dono, nos felídeos. ....	53
Gráfico 33. Frequência das respostas relativas à felicidade e ansiedade, nos cães. ....	54

Gráfico 34. Frequência das respostas relativas à felicidade e ansiedade, nos gatos.....	54
Gráfico 35. Frequência das respostas relativas à qualidade de vida, nos cães. ....	55
Gráfico 36. Frequência das respostas relativas à qualidade de vida, nos gatos. ....	56

## **Lista de abreviaturas**

**AAHA-** American Animal Hospital Association

**AINES-** Anti-inflamatórios Não Esteróides

**ALT-** alanina aminotransferase

**CVA-** Centro Veterinário de Alverca

**FAS-** fosfatase alcalina

**HEV-FMVULisboa-** Hospital Escolar Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa

**MESNA-** sulfonato de sódio-2-mercaptoetano

**PedsQL-** Pediatric Quality of Life Inventory

**TC-** Tomografia Computorizada

**VCOG-** Veterinary Cooperative Oncology Group

## I. Descrição das atividades de estágio

### 1. Estágio curricular

O estágio curricular decorreu no período de 2 de Março a 2 de Outubro de 2020, num total de 904 horas, no Hospital Escolar Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa (HEV-FMVULisboa). Neste, a estudante integrou, em turnos de 8 horas diárias, e de forma rotativa, a equipa médica dos diversos serviços, nos quais desempenhou diferentes funções na área de clínica de animais de companhia, acompanhando animais das espécies canina e felina, assim como alguns roedores, lagomorfos, aves e répteis.

No contexto da pandemia COVID-19, houve uma interrupção do estágio curricular no período de 16 de Março a 17 de Maio e, no retorno ao mesmo, foi impossibilitada a realização de turnos no serviço de internamento, bem como a rotação na Unidade de Isolamento de Doenças Infeciosas. Desta forma, a estudante realizou apenas um turno diurno (12 horas) e um turno noturno (12 horas) no serviço de internamento, previamente à entrada em confinamento. Nestes, foi dada a oportunidade de assistir à passagem dos casos clínicos, de fazer a monitorização clínica e realizar os exames de estado geral dos animais hospitalizados, de efetuar colheitas de sangue e de preparar e administrar medicação.

No serviço de medicina geral (160 horas), a estudante foi responsável por recolher a história clínica dos pacientes, efetuar o exame de estado geral dos mesmos, proceder à colheita de sangue e de urina, por cistocentese ecoguiada, à medição da pressão arterial, auxiliar na realização de drenagens de fluidos abdominal e torácico, administrar vacinas e medicamentos, efetuar a aplicação de *transponders* de identificação animal e o preenchimento de boletins sanitários e de participar na realização de eutanásias. Ainda nesta rotação, foi possível a discussão dos casos clínicos com o médico veterinário responsável, de forma a elaborar a lista de diagnósticos diferenciais, optar pelos exames complementares de diagnóstico mais adequados a efetuar posteriormente e decidir o plano de tratamento.

No serviço de cirurgia (160 horas), a estudante teve a oportunidade de receber os animais em sala de espera, conferindo com os titulares os itens presentes na ficha de *checklist* pré-cirúrgico, garantido que os pacientes estavam nas condições adequadas para a realização da intervenção, e de proceder à colocação de cateteres, à entubação endotraqueal, à indução e monitorização anestésicas e à preparação do campo cirúrgico. Nesta rotação, a estudante participou também em diversos procedimentos, como orquiectomias, ovariectomias, nodulectomias, mastectomias, esplenectomias, cistotomias, uma enterotomia, uma cesariana, uma cirurgia ortopédica, que consistiu na resolução de luxação atlanto-axial, cirurgias da cavidade bucal, como uma resolução de avulsão dentária e de uma fratura de mandíbula e uma maxilectomia, e procedimentos de avaliação e tratamento

integrado da cavidade oral, que consistiram na realização de radiografias intraorais, extrações dentárias, destartarizações e polimentos.

Nos serviços de radiografia e de tomografia computadorizada (TC) (120 horas), a estudante foi responsável pela anestesia e pelo correto posicionamento dos animais para a realização dos exames, pela administração de contraste endovenoso na realização das tomografias, pela seleção das constantes radiográficas e pela avaliação, em conjunto com o médico veterinário responsável, dos exames efetuados. Neste serviço, foi ainda possível participar na realização de duas mielografias, de uma punção TC-guiada e de um estudo de trânsito baritado, assim como na elaboração dos relatórios médicos.

No serviço de ecografia (80 horas), a estudante procedeu à preparação e contenção dos animais para a realização do exame, à sedação dos mesmos quando necessário e à avaliação, em conjunto com o médico veterinário responsável, das imagens obtidas. Nesta rotação, a estudante teve ainda a oportunidade de assistir à realização de punções ecoguiadas, de efetuar o exame ecográfico, de proceder à colheita de urina por cistocentese e de auxiliar na realização de ecocardiografias.

Na rotação de oncologia (160 horas), a estudante teve a oportunidade de assistir a consultas de segunda opinião e de referência, nas quais foi responsável por recolher o historial clínico dos animais, realizar o exame de estado geral dos mesmos, efetuar a punção de nódulos e de linfonodos para análise citológica, assistir à elaboração do plano de diagnóstico a efetuar e dos protocolos de quimioterapia antineoplásica e de preparar e administrar fármacos quimioterápicos. Neste serviço, a estudante procedeu ainda à entrega de um inquérito de qualidade de vida, da sua autoria, aos titulares dos animais doentes oncológicos a realizar quimioterapia, que integra o estudo da presente dissertação de mestrado.

No serviço de oftalmologia (40 horas), foram acompanhadas consultas de referência, nas quais a estudante foi responsável por efetuar o exame oftalmológico detalhado, discutindo com o clínico as observações feitas, tendo tido também a oportunidade de participar na elaboração dos relatórios médicos. Nesta rotação, foi ainda possível participar em cirurgias da especialidade, que consistiram numa facoemulsificação com implantação de lente intraocular, numa enucleação do globo ocular, numa resolução de quisto dermóide e numa exérese de massa da membrana nictitante.

No serviço de dermatologia (80 horas), a estudante foi responsável por obter a anamnese detalhada dos animais, tanto nas consultas de primeira vez como de seguimento, efetuar citologias cutâneas e auriculares, raspagens de pele e tricogramas, proceder à avaliação microscópica das amostras obtidas, de auxiliar na elaboração dos relatórios médicos, discutindo com o médico veterinário responsável a lista de diagnósticos diferenciais assim como o plano de tratamento para cada caso, e de participar na realização de biópsias cutâneas.

Na rotação de medicina interna (80 horas), a estudante teve a oportunidade de assistir a consultas de especialidade nas áreas de gastroenterologia, endocrinologia, urologia e pneumologia. Nestas, a estudante auxiliou na realização do exame de estado geral dos pacientes, na colheita de sangue e de urina e na elaboração dos relatórios médicos, durante os quais houve a oportunidade de proceder à elaboração da lista de diagnósticos diferenciais, decidir quais os exames complementares de diagnóstico a efetuar posteriormente e elaborar o plano terapêutico. Nesta rotação, foi ainda possível a participação numa endoscopia gástrica alta.

## **2. Estágio complementar**

No período de 23 de Setembro de 2019 a 29 de Fevereiro de 2020, a estudante realizou, previamente ao estágio curricular, um estágio complementar no Centro Veterinário de Alverca (CVA), em Alverca do Ribatejo. Neste, a estudante realizou turnos de 5 a 6 horas médias diárias, acompanhando a equipa médica na área de clínica de animais de companhia das espécies canina e felina.

No que se refere às consultas assistidas no CVA, a estudante teve a oportunidade de participar na realização do exame de estado geral dos animais, na administração de vacinas e medicação, na realização de citologias cutâneas e auriculares, raspagens de pele e de punções de nódulos, nas colheitas de sangue, na realização e interpretação de análises bioquímicas, de endocrinologia e de hemogramas, na administração de fluidoterapia subcutânea, na medição da pressão arterial, na aplicação de *transponders* de identificação animal e preenchimento de boletins sanitários, na realização de eutanásias e na colheita de líquido cefalorraquidiano. Na realização destas atividades, foi discutindo com o médico veterinário responsável os casos clínicos apresentados, tendo tido a oportunidade de elaborar listas de problemas, enumerar diagnósticos diferenciais, estabelecer os exames complementares de diagnóstico a realizar e decidir o plano de tratamento.

Relativamente aos procedimentos cirúrgicos, estes consistiram em orquiectomias, ovariohisterectomias, nodulectomias, biópsias, destarizações e cirurgias ortopédicas, como uma amputação de membro, resolução de fraturas, de luxações patelares e de uma rotura de ligamento cruzado cranial, através da técnica cirúrgica *Tibial Tuberosity Advancement*. Neste serviço, a estudante procedeu, sob vigilância do médico veterinário responsável, à colocação de cateteres e de tubos endotraqueais, à indução e monitorização anestésicas e à preparação do campo cirúrgico, tendo tido ainda a oportunidade de participar como ajudante de cirurgia.

Quanto ao serviço de imagiologia, ajudou na contenção dos animais para a realização de ecografias, realização de cistocenteses e de punções ecoguiadas e no posicionamento dos pacientes e seleção das constantes radiográficas para a realização de radiografias, interpretando, em conjunto com o clínico, o resultado dos exames efetuados.

Existindo ainda disponível no CVA uma zona de recobro pós-cirúrgico e de internamento diurno, a estudante foi também responsável, sob supervisão, pela monitorização clínica dos animais hospitalizados e pela preparação e administração de medicação.

Adicionalmente, a estudante acompanhou também o médico veterinário responsável nas consultas realizadas ao domicílio, nas quais foram maioritariamente feitos exames de estado geral, administradas vacinas e realizadas colheitas de sangue.

## **II. Revisão bibliográfica**

### **1. Oncogénese**

As neoplasias são proliferações de tecido anormal, que se desenvolvem mais rapidamente, e de forma desorganizada, relativamente aos tecidos normais vizinhos (Morris and Dobson 2001), podendo ser benignas, quando têm crescimento lento e possivelmente cessante, sem causar alterações graves nos tecidos adjacentes, e não se disseminam à distância para outros órgãos, ou malignas, quando apresentam crescimento rápido e invasivo e metastizam, provocando frequentemente a morte do paciente (Dobson 2016a).

Relativamente à sua etiologia, a doença tumoral será genética, decorrente de mutações que causam a disrupção dos mecanismos reguladores do crescimento, divisão e diferenciação celulares (Dobson 2016b). Embora a ocorrência de transformações nas células da linha germinal e nos percursores celulares sejam responsáveis pelo aparecimento das neoplasias naturalmente ocorrentes, e pela predisposição à doença tumoral, o desenvolvimento neoplásico é um processo multifatorial, contribuindo também para a sua ocorrência mutações espontâneas que surgem ao longo da vida e fatores externos com potencial para danificar o ácido desoxirribonucleico (ADN) (Dobson 2016b).

Assim, os agentes exteriores potencialmente carcinogénicos incluem fatores biológicos, como vírus, parasitas e hormonas, físicos, incluindo a radiação e o traumatismo (Morris and Dobson 2001) e químicos (Dobson 2016b). Quanto aos agentes virais, o vírus da leucemia felina é responsável pelo desenvolvimento de neoplasias em mais de 30% dos gatos infetados e o vírus do papiloma oral induz o desenvolvimento desta neoplasia em cães jovens (Merck Manual 2020). Relativamente aos fatores hormonais, o estrogénio e a progesterona poderão estar envolvidos no desenvolvimento de tumores mamários em cadelas e gatas, sendo por isso, em princípio, aconselhada a esterilização precoce destes animais, como forma de prevenção desta doença. Já a testosterona está descrita como sendo responsável por adenomas perianais, por estes serem androgénio-dependentes (Henry and Flesner 2020). Outros fatores favoráveis ao desenvolvimento neoplásico incluem os constituintes do tabaco, os pesticidas, nomeadamente os herbicidas e os inseticidas, a poluição do ar e, ainda, o amianto (Merck Manual 2020).

## **2. Incidência e prevalência**

O número de casos de doença tumoral em animais de companhia tem aumentado, em grande parte devido ao prolongar da sua vida em virtude da maior oferta de cuidados de saúde (Vail et al. 2020), tornando-os mais suscetíveis ao surgimento de doenças próprias de uma idade avançada, como as neoplasias. A doença tumoral é a principal causa de morbidade e de mortalidade em animais de companhia (Vail et al. 2020), sendo, inclusivamente, referido por Hansen e Khanna (2004) que os cães são resistentes a doenças cardíacas por aterosclerose, constituindo, assim, a doença tumoral a principal causa de morte nesta espécie. Segundo algumas estimativas, a doença tumoral afeta cerca de 4 milhões de cães e um número semelhante de gatos, em cada ano, e, de acordo com os relatórios das necrópsias realizadas a 2000 animais da espécie canina, a morte provocada por doença neoplásica ocorre em 45% dos animais que vivem 10 anos ou mais e em 23% dos cães de qualquer idade (Hansen and Hhanna 2004). Este último valor está de acordo com o relatado em outros estudos de mortalidade, como os realizados por Bonnet et al. (1997) e por Proschowsky et al. (2003) e naqueles conduzidos por Eichelberg e Seine (1996) e Walter e Schwegler (1992), citados por Brønden et al. (2007), que revelam que a morte por aquela causa ocorre em cerca de 15 a 30% dos animais da espécie canina, além de em 26% dos gatos. Vail et al. (2020) afirmam ainda que a doença neoplásica é a principal preocupação dos donos de animais, relativamente à saúde e à qualidade de vida dos seus companheiros.

Quanto às diferenças entre espécies, um estudo realizado por Dobson et al. (2002) revelou que o desenvolvimento de tumores em cães ocorre mais comumente na pele e nos tecidos moles, seguindo-se as neoplasias mamárias, urogenitais, linfóides, endócrinas, alimentares e orofaríngeas. Adicionalmente, o histiocitoma cutâneo é o tipo tumoral mais comum, seguido do lipoma, adenoma, mastocitoma, sarcoma dos tecidos moles e do linfoma (Dobson et al. 2002). No caso dos gatos, existem poucos estudos publicados acerca da epidemiologia da doença neoplásica nesta espécie (Dobson 2016b). De acordo com Hardy (1981), citado por Todorova (2006), 35 a 45% dos tumores dos felídeos ocorrem na pele e nos tecidos moles e 30 a 40% são neoplasias hematopoiéticas e, segundo Misdrop et al. (1999) e Moulton (1990), citados por Todorova (2006), os tumores da glândula mamária constituem o terceiro tipo neoplásico mais prevalente.

## **3. Diagnóstico**

Ao exame físico, a descoberta de nódulos e a palpação de linfonodos podem ser significativas para o diagnóstico precoce de neoplasias e, em animais mais velhos, a realização periódica de análises hematológicas, bioquímicas e de urina, é importante na medida em que alterações dos vários parâmetros podem indicar tanto a ocorrência de

neoplasias, como revelar, na presença de um tumor, outros problemas que possam influenciar o seu plano terapêutico (North and Banks 2009).

Relativamente à colheita de amostras de massas para análise, esta pode ser feita por punção com agulha fina, com ou sem aspiração, para citologia, ou por biópsia, para interpretação histopatológica do processo neoplásico (Biller et al. 2016). Estes autores referem ainda que a colheita de amostras para histopatologia permite também a obtenção do diagnóstico definitivo, auxiliando na escolha do tratamento e na emissão de um prognóstico. Adicionalmente, a avaliação por imunohistoquímica é uma técnica muito específica, que possibilita a confirmação do diagnóstico histológico e a determinação da origem das células de tumores pouco diferenciados, contribuindo para a escolha do melhor tratamento e possuindo elevado valor preditivo relativamente ao comportamento biológico do processo neoplásico (Scase and Dobson 2016).

Quanto aos exames imagiológicos, estes incluem, de uma forma geral, a radiografia, útil para a deteção de massas pulmonares, a ecografia, com utilidade na avaliação de tumores abdominais, para detetar metástases e para efetuar punções aspirativas e biópsias ecoguiadas, a TC, que é o método *gold standard* para a avaliação de metástases pulmonares, de lesões ósseas e do tecido cerebral, possibilitando ainda a realização de biópsias TC-guiadas e a ressonância magnética, que permite a exploração detalhada dos tecidos moles e do cérebro (North and Banks 2009). Relativamente à endoscopia, esta é realizada na suspeita de tumores nasais, em conjunto com a radiografia ou a tomografia, para o exame do estômago, do duodeno e do cólon (North and Banks 2009), a laringoscopia permite a avaliação de alterações laríngeas ou faríngeas e a traqueobroncoscopia, a visualização direta das vias aéreas inferiores (Carey 2017). No que se refere à broncoscopia, esta é utilizada na investigação de alterações pulmonares, como, por exemplo, infiltrados detetados em exames radiográficos, e para a realização de outras técnicas de diagnóstico, como lavagens broncoalveolares e biópsias (Carey 2017).

#### **4. Tratamento**

A escolha da abordagem terapêutica para a doença tumoral depende do tipo tumoral, do comportamento biológico da neoplasia e do seu estadio clínico, do estado de saúde geral e do nível de atividade do paciente e da disponibilidade financeira e emocional do dono (Couto 2020). Adicionalmente, o tratamento antineoplásico pode ser curativo ou paliativo e, se por um lado deve-se fazer tudo o que seja possível para atingir a cura, por outro deve-se ter sempre em consideração que, se não for possível manter uma boa qualidade de vida do paciente, o tratamento deverá ser modificado ou descontinuado (Couto 2020).

#### **4.1. Cirurgia e radioterapia**

A cirurgia é, principalmente, utilizada para tratar neoplasias localizadas, proporcionando a possibilidade de cura imediata, não sendo carcinogénica, imunossupressiva, nem desencadeadora de efeitos tóxicos (Jermyn and Lascelles 2016). No entanto, no caso de tumores nos quais é impossível a obtenção de boas margens cirúrgicas, os tempos de remissão e de sobrevivência podem ser aumentados pela combinação da cirurgia com a radioterapia (Pruitt and Thrall 2016). De facto, as neoplasias que recidem após cirurgia podem ser mais difíceis de resolver, na medida em que possuem um comportamento mais agressivo do que o tumor inicial, adquirindo a capacidade de metastização e de resistência aos fármacos e à radiação (Pruitt and Thrall 2016).

Desta forma, é essencial que o tratamento inicial para um tumor sólido seja o ideal, constituindo a radioterapia a melhor hipótese para alcançar a cura ou uma remissão a longo prazo, quando se fala de doença microscópica (Pruitt and Thrall 2016). Contudo, em Portugal, não existe ainda a possibilidade de realizar radioterapia em animais de companhia, uma vez que não existe nenhuma infra-estrutura médico-veterinária que disponha deste serviço. Já no caso de tumores que possuem um elevado potencial metastático, e de acordo com Pruitt e Thrall (2016), a quimioterapia adjuvante deverá ser considerada.

#### **4.2. Quimioterapia**

O tratamento com fármacos citotóxicos é uma das ferramentas mais importantes no tratamento de doenças neoplásicas e a sua utilização, de forma isolada ou como método terapêutico adjuvante, tem possibilitado, não só o prolongamento do tempo de sobrevivência, como um aumento da qualidade de vida de muitos animais com doença tumoral (McKnight 2003).

Antes de iniciar qualquer protocolo quimioterápico, deve ser feito o estadiamento do processo tumoral, para avaliar a extensão da doença, e o animal deve ser estabilizado o mais possível, de forma que o organismo esteja preparado para os efeitos adversos que possam advir do tratamento (McKnight 2003). Relativamente ao titular, McKnight (2003) refere ainda que devem ser discutidas, com o mesmo, outras opções terapêuticas, assim como deve ser fornecida informação acerca dos custos, do plano terapêutico, dos possíveis efeitos adversos e da necessidade de comprometimento para com o tratamento estipulado.

A quimioterapia está indicada no tratamento primário de tumores malignos hematopoiéticos, como a leucemia, o linfoma e o mieloma múltiplo, em neoplasias com comportamento altamente metastizante, como o osteossarcoma e o hemangiossarcoma e como tratamento adjuvante para eliminar pequenas metástases, após o tratamento do tumor primário (Lana and Dobson 2016). Já em animais mais velhos, nos quais o diagnóstico é feito numa fase em que geralmente ocorrem outras doenças concomitantes e a esperança de vida

é menor, os efeitos secundários da quimioterapia devem ser bem equacionados, e numa situação em que o prognóstico é reservado, o tratamento quimioterápico é apenas paliativo (Frimberger and Moore 2017).

Adicionalmente, a quimioterapia funciona melhor em neoplasias de menor tamanho, ou seja, quando é feita uma deteção precoce ou após a sua redução, mediante cirurgia e/ou radioterapia, uma vez que à medida que um tumor se desenvolve, surge maior heterogeneidade celular e conseqüente resistência ao tratamento, assim como áreas com má perfusão sanguínea, não sendo possível alcançar concentrações farmacológicas que possuam ação citotóxica (Frimberger and Moore 2017).

Relativamente às doses e tempos de tratamento, os compostos antineoplásicos devem ser administrados na sua dose máxima tolerada, considerando um intervalo de tempo entre sessões o mais reduzido possível, de forma a alcançar a maior eficácia, mas mantendo simultaneamente um nível de toxicidade aceitável (Lana and Dobson 2016), ou seja, tendo em conta que o tratamento deverá ser adiado se o paciente ainda manifestar sinais clínicos decorrentes dos efeitos secundários induzidos no procedimento anterior (McKnight 2003). O cálculo das doses a administrar deve ser feito com base na área de superfície corporal, exceto em animais mais pequenos, nos quais a toxicidade é maior e se torna mais seguro efetuar o cálculo da dose de determinadas substâncias, como a doxorrubicina, com base no peso corporal (Lana and Dobson 2016). McKnight (2003) refere ainda que, dado que muitos fármacos são metabolizados e excretados pelo fígado e pelos rins, as doses devem ser ajustadas em animais com doenças hepática e renal pré-existentes, devido ao maior risco de indução de efeitos secundários ou, por outro lado, à menor eficácia do tratamento.

Os protocolos quimioterápicos podem ser de um só fármaco ou de múltiplos fármacos, que diferem nos custos, na eficácia e na toxicidade (Lana and Dobson 2016). Relativamente à quimioterapia metronómica, esta consiste na administração de doses muito mais baixas de fármacos antineoplásicos, sem grandes intervalos de tempo entre elas, constituindo uma abordagem indutora de menos efeitos secundários do que a quimioterapia convencional e que parece mostrar resultados favoráveis na manutenção duradoura de doença estável (Biller 2014). Por último, são ainda de referir os sistemas de administração pulsátil, as formulações lipossomais e as administrações intracavitárias e intratumorais, vantajosas por possibilitarem o aumento da exposição das células tumorais aos compostos e a diminuição das concentrações sistémicas e, conseqüentemente, dos efeitos deletérios que pode surgir (Lana and Dobson 2016).

## **5. Fármacos quimioterápicos**

A Tabela 1 apresenta os principais compostos quimioterápicos utilizados em animais de companhia.

**Tabela 1. Principais fármacos quimioterápicos utilizados em animais de companhia.**

	<b>Indicação terapêutica</b>	<b>Precauções de utilização</b>	<b>Efeitos secundários</b>	<b>Bibliografia</b>
<b>Compostos alquilantes</b>				
<b>Ciclofosfamida</b>	Protocolos de associação em linfoma, leucemia, carcinomas e sarcomas.	Ativação hepática, sendo de utilização limitada no caso de doença hepática grave. A excreção é primariamente renal, necessitando ajuste de dose e de intervalo entre administrações no caso de doença renal.	Náusea, vômito, mielossupressão, com neutropénia e trombocitopénia, constituindo o principal fator limitante de dose, alopecia, perda de vibrissas em gatos e cistite hemorrágica estéril.	Lana and Dobson (2016), Staton and Legendre (1986), citados por McKnight (2003), Wilson and Barton (2012), Wittenburg and Gustafson (2018)
<b>Clorambucilo</b>	Linfoma, leucemia linfocítica crónica, mastocitoma e mielomas. Eficaz e tolerável no linfoma gastrointestinal felino em conjunto com glucocorticóides e útil na quimioterapia metronómica para carcinoma do urotélio em cães.	Metabolização/ativação hepática e excreção na urina e nas fezes. Tem a ação mais lenta e é o menos tóxico dos compostos alquilantes.	Mielossupressão, tardia, gradual e rapidamente reversível quando detetada precocemente. É limitante de dose e requer redução ou descontinuação se neutropénia e trombocitopénia. Toxicidade gastrointestinal pouco severa.	Biller (2016), Stein et al. (2010), Leach et al. (2012), Schrempp et al. (2013), Lana and Dobson (2016), Wilson and Barton (2012), Wittenburg and Gustafson (2018), McKnight (2003)
<b>Melfalano</b>	Mieloma múltiplo, substituto da ciclofosfamida no linfoma canino, protocolos de resgate para linfoma e carcinoma ovárico, osteossarcoma e neoplasias pulmonares.		A mielossupressão é limitante de dose, com leucopénia e trombocitopénia cumulativas. Anorexia, náusea, vômito e fibrose pulmonar.	Lana and Dobson (2016), Ramsey (2014)
<b>Lomustina</b>	Tumores cerebrais, linfoma e mastocitoma.	É lipossolúvel, atravessando a barreira hemato-encefálica e atingido doses terapêuticas no tecido cerebral. A excreção é renal, necessitando redução de dose em doença renal.	Mielossupressão aguda e grave ou crónica e cumulativa, vômito imediatamente após administração, náusea e hepatopatia em cães, devendo-se considerar a administração concomitante de S-adenosilmetionina e de silibinina.	Moore and Kitchell (2003), Wilson and Barton (2012), Lana and Dobson (2016), Skorupski, Hammond et al. 2011
<b>Dacarbazina</b>	Protocolos de resgate para linfoma.	Utilização com precaução em insuficiências renal e hepática.	É irritante, com frequente dor local durante a administração e	Lana and Dobson (2016), Ramsey

		Contraindicado em gatos, por se desconhecer o processo de metabolização.	causando flebite, se extravasamento. Mielossupressão, náusea, vômito e alopecia.	(2014), Wilson and Barton (2012), Biller (2016)
<b>Compostos antimetabolitos</b>				
<b>Metotrexato</b>	Protocolos de associação para linfoma, sertolinoma e osteossarcoma.	Requer avaliação prévia dos parâmetros renais e não deve ser utilizado em simultâneo com a aspirina e os anti-inflamatórios não esteróides (AINE's), por reduzirem a sua excreção renal e com o trimetopim-sulfa, por este provocar deficiência em folato, agravando a mielossupressão.	Toxicidade gastrointestinal comum e severa, com náusea, ulceração oral e diarreia. Mielossupressão, nefrotoxicidade, alopecia e hepatotoxicidade.	Lana and Dobson (2016), McKnight (2003), Wilson and Barton (2012), Pond and Morrow (1982)
<b>5-fluorouracilo</b>	Sarcomas e carcinomas.	Contraindicado em gatos, por induzir demência e furor extremos e morte súbita.	Neurotoxicidade, caracterizada por andar em círculos, ladrar incessantemente e agressividade. A administração crónica pode induzir convulsões e morte. Mielossupressão ligeira, náusea, estomatite e mucosite, em tratamentos prolongados.	Lana and Dobson (2016), Dorman et al. (1990), Hammer, Carothers et al. (1994), Harvey et al. (1977) e Theilen (1987), citados por Wilson e Barton (2012), Okeda et al. (1984), Wilson and Barton (2012)
<b>Citarabina</b>	Linfoma, nomeadamente do sistema nervoso central e linfoma renal felino, que pode metastizar neste, algumas leucemias e eliminação de células leucémicas do fluido cerebrospinal.	Atravessa a barreira hematoencefálica. Deve ser utilizado com precaução em animais com disfunção hepática.	Sobretudo mielossupressão limitante de dose e cumulativa, com leucopénia, trombocitopénia, anemia e megaloblastose, distúrbios gastrointestinais e alopecia.	Lana and Dobson (2016), Scott-Moncrieff et al. (1991), Mooney et al. (1989), citado por McKnight (2003), Wilson and Barton (2012), Coppoc (2009)
<b>Gemcitabina</b>	Potencial radiosensibilizante em tumores não extirpáveis e numa abordagem paliativa em gatos. Como fármaco único, destina-se a tumores refratários. Em cães, possui ação sinérgica com os		Mielossupressão, toxicidade gastrointestinal ligeira e hemorragias da retina.	Plumb (2005), Moore and Kitchell (2003), Jones et al. (2003)

	compostos alquilantes e platinados e os antibióticos antineoplásicos.			
<b>Antibióticos antineoplásicos</b>				
<b>Doxorrubicina</b>	Linfoma, sarcoma de tecidos moles, osteossarcoma, hemangiossarcoma e manejo de carcinomas do cão.	Apesar de poder ser utilizada em associação com outros compostos quimioterápicos, a administração concomitante com a ciclofosfamida pode exacerbar a cistite hemorrágica estéril e potencializar o risco de cardiotoxicidade. Em cães pequenos e em gatos, o cálculo da dose deve ser feito com base no peso corporal, devido ao maior potencial tóxico nestes animais.	Anorexia, vômito, leucopénia severa, trombocitopénia, gastroenterite hemorrágica e nefrotoxicidade no gato, sendo necessária suspensão se neutropénia marcada e redução de dose se toxicidades hematológica e gastrointestinal recorrentes, cardiotoxicidade no cão, ulceração e necrose por extravasamento e reações alérgicas.	Ramsey (2014), Plumb (2005), Lana and Dobson (2016)
<b>Epirubicina</b>	Aplicação terapêutica semelhante à doxorrubicina. Como fármaco único é principalmente utilizada em linfomas.	Monitorização clínica dos animais com doença cardíaca pré-existente.	Está reportada cardiotoxicidade, embora menos provável do que com a doxorrubicina. Mielossupressão, alopecia, toxicidade gastrointestinal, reação alérgica e necrose tecidual local.	Lana and Dobson (2016), Wilson and Barton (2012)
<b>Mitoxantrona</b>	Leucemia e carcinoma do urotélio. É o fármaco de escolha no tratamento de manutenção de linfoma em cães, quando se atinge a dose máxima de doxorrubicina e quando há elevado risco de desenvolver cardiotoxicidade. Tratamento intracavitário de carcinomatose, sarcomatose e mesotelioma, em cães.		A indução de toxicidade é inferior àquela manifestada com a doxorrubicina, consistindo apenas em alterações gastrointestinais e em mielossupressão, ligeiras as moderadas, e em alopecia e irritação cutânea ligeira no caso de extravasamento.	Wittenburg and Gustafson (2018), Charney et al. (2005), Wilson and Barton (2012), Lana and Dobson (2016)
<b>Inibidores mitóticos</b>				
<b>Vincristina</b>	Protocolos de associação para linfoma, leucemia, sarcoma e mastocitoma. É também eficaz em tumores venéreos	É metabolizada no fígado e excretada na biliar, devendo ser usada com precaução em doente hepáticos e a sua dose reduzida	Ao contrário dos cães, os gatos podem desenvolver neutropénia severa. Anorexia, náusea, flebite e dor severa locais, se	Lana and Dobson (2016), McKnight (2003), Ogilvie and Morre (1995), citados

	transmissíveis e no manejo da trombocitopénia.	para pelo menos metade se hiperbilirrubinémia.	extravasamento perivascular, obstipação e alopecia. A neuropatia periférica constitui a limitação do tratamento a longo prazo e, na ocorrência de sinais clínicos, deve ser descontinuado, sendo os gatos mais afetados.	por McKnight (2003), Wilson and Barton (2012), Hahn et al. (1996), Todd et al. (1979), citados por Wilson and Barton (2012)
<b>Vimblastina</b>	Linfoma e mastocitoma.	É metabolizada no fígado e excretada na biliar e nas fezes, devendo ser usada com precaução no caso de disfunção hepática.	Mielossupressão grave, alopecia, toxicidade gastrointestinal ligeira e reação tecidual por extravasamento. A neurotoxicidade é menos comum e ligeira.	Lana and Dobson (2016), McKnight (2003)
<b>Compostos platinados</b>				
<b>Cisplatina</b>	Carcinoma das células escamosas, tumores vesicais e nasais, seminomas e mesoteliomas no cão. A sua combinação com a amputação no osteossarcoma canino promove um maior tempo de sobrevivência. Administração intracavitária em efusões pleurais por mesotelioma e na carcinomatose de origem desconhecida.	Contraindicada no gato por induzir edema pulmonar e efusão pleural fatais. Todos os cães devem possuir hemograma, ureia, creatinina e densidade urinária normais, no momento da administração. São ainda recomendadas a administração simultânea de uma solução salina, promovendo a diurese, e a pré-medicação com anti-eméticos, prevenindo a náusea e o vômito.	Toxicidade severa, caracterizada por distúrbios gastrointestinais, mielossupressão, nefrotoxicidade e ototoxicidade, devendo o tratamento ser descontinuado se surgirem alterações de parâmetros renais, sintomatologia renal ou alterações no hemograma indicativas de mielossupressão.	Straw et al. (1991), Knapp et al. (1988), Chun et al. (1996), citados por McKnight (2003), Thompson and Fugent (1992) e Kraegel et al. (1991), citados por Wilson and Barton (2012), Moore et al. (1991), Lana and Dobson (2016), McKnight (2003)
<b>Carboplatina</b>	Espectro de ação semelhante ao da cisplatina, menos tóxica e de utilização segura no gato. Útil em osteossarcomas e como alternativa à cisplatina, em animais com doença renal ou cardíaca, nos quais a fluidoterapia é prejudicial.	É eliminada pelos rins, devendo a dose ser reduzida em animais com insuficiência renal, evitando também o agravamento da mielossupressão.	Mielossupressão, com neutropénia e trombocitopénia graves. A indução de nefrotoxicidade não é significativa, não necessitando a realização simultânea de diurese, e a ocorrência de vômito agudo é rara.	Bergman et al. (1996), Lana and Dobson (2016), Hahn et al. (1997) e Philips (1999), citados por McKnight (2003), McKnight (2003), Wilson and Barton (2012)
<b>Outros fármacos</b>				
<b>L-asparaginase</b>	Principalmente útil em doença refratária ou recidivante, em	Pré-medicação com anti-histamínicos e glucocorticóides e	Anafilaxia, principalmente com doses repetidas. Ocorrência rara	Wilson and Barton (2012), MacDonald et

	leucemia linfóide e linfoma. No entanto, embora a resposta ao primeiro tratamento seja elevada, a resistência desenvolve-se rapidamente.	vigilância dos animais por 20 a 30 minutos após administração.	de pancreatite, coagulação intravascular disseminada e mielossupressão ligeira, exceto quando administrada em associação com a vincristina.	al. (2005), Lana and Dobson (2016), Northup et al. (1999), citados por McKnight (2003), McKnight (2003)
<b>Anti-inflamatórios não esteróides</b>	Redução da inflamação, do edema e do eritema e são analgésicos e antipiréticos. O carprofeno e o meloxicam estão associados a um maior tempo de sobrevivência nos carcinomas prostáticos caninos e o piroxicam, o meloxicam e o firocoxib estão indicados nos carcinomas do urotélio. O piroxicam está ainda associado à redução do tamanho e à supressão dos sinais clínicos de pólipos retais, em cães, e tem ação contra o carcinoma das células escamosas, o carcinoma pulmonar metastizado e o adenocarcinoma mamário. O meloxicam inibe a proliferação celular e induz a apoptose em osteossarcomas caninos.		Nefrotoxicidade e toxicidade gastrointestinal, com possível ulceração e hemorragia.	Lees (2018), Knottenbelt et al. (2000), Knapp et al. (1992), Woflsberger et al. (2006), Wilson and Barton (2012), Lana and Dobson (2016)
<b>Corticoesteróides</b>	A prednisolona e a prednisona são usadas no manejo da hipercalcemia, da hipoglicemia, do aumento da pressão intracraniana, da hiperinsulinemia associada ao insulinoma, da dor, da debilidade, da febre e da anorexia. Têm ação em linfomas, mastocitomas, leucemias e tumores das células plasmáticas, mas, quando usados como fármacos únicos, desenvolve-se resistência. Maneio da	O tratamento com estes compostos não deve ser descontinuado abruptamente, devido ao risco de se desenvolver hipoadrenocorticismos.	Hiperadrenocorticismos iatrogénicos, poliúria e polidipsia, hepatomegália, queda de pelo, atrofia muscular, ulceração gastrointestinal, arfar, dificuldade na cicatrização de feridas, maior incidência de infeções bacterianas, pancreatite necrosante aguda e alterações comportamentais, especialmente em cães.	Morrison (1998), citado por McKnight (2003), Lana and Dobson (2016), Wittenburg and Gustafson (2018), Wilson and Barton (2012)

	hipersensibilidade, da cistite hemorrágica estéril e da inflamação secundária à radioterapia.			
<b>Hidroxiureia</b>	Policitémia <i>vera</i> e leucemias mielóide e basofílica.		Toxicidade gastrointestinal, mielossupressão, perda de unhas, em cães submetidos a tratamento crónico, e seborreia seca ligeiras.	Lana and Dobson (2016), Wilson and Barton (2012)
<b>Inibidores da tirosina kinase</b>	O toceranib está indicado no mastocitoma canino, em adenocarcinomas dos sacos anais, no osteossarcoma e em sarcomas de tecidos moles. O masitinib está indicado no mastocitoma canino.		Anorexia, vômito, diarreia e hemorragia gastrointestinal. O masitinib pode induzir ainda nefropatia com perda de proteína e anemia hemolítica e o toceranib neutropénia ligeira e câibra muscular localizada em cães.	Wilson and Barton (2012), London et al. (2003), Hahn et al. (2008), London et al. (2009), London (2009)

## 6. Efeitos secundários da quimioterapia

Quando submetidos a protocolos e associações de fármacos idênticos, a prevalência de efeitos secundários da quimioterapia é inferior em cães e gatos, relativamente ao que acontece no Homem (Couto 2020) e, de acordo com Chun et al. (2007), citado por MacDonald (2009), a maioria dos protocolos quimioterápicos desenhados para animais são responsáveis por uma frequência inferior a 5% de complicações graves e que coloquem os pacientes em risco de vida. De facto, na maioria dos animais que são submetidos a quimioterapia nota-se uma boa qualidade de vida durante o tempo de tratamento, mas, uma vez que os compostos antineoplásicos possuem uma margem terapêutica muito estreita, sendo capazes de induzir efeitos deletérios, a antecipação da mesma e a monitorização dos sinais clínicos são essenciais para se garantir a introdução precoce do tratamento necessário (MacDonald 2009). Os efeitos secundários da quimioterapia são, na maioria das vezes, agudos, mas podem também ocorrer efeitos adversos tardios ou crónicos (MacDonald 2009) e a sua ocorrência é proporcional ao aumento da dose do composto citotóxico, o que é geralmente visto quando há recidiva tumoral e são administradas doses maiores do que as prescritas anteriormente (Couto 2020).

Os efeitos adversos mais comuns da quimioterapia incluem a toxicidade da medula óssea, com mielossupressão, e a toxicidade gastrointestinal, incluindo anorexia, náusea, vômito e diarreia, por estes constituírem os locais do organismo nos quais as células se encontram em rápida divisão e, portanto, os mais suscetíveis à atuação inespecífica dos fármacos citotóxicos (Dobson 1998). Embora para a maioria dos tecidos normais os efeitos secundários sejam reversíveis, existem alguns fármacos cujos efeitos adversos podem não ter resolução, como a ciclofosfamida, responsável por cistite hemorrágica, a doxorrubicina, que conduz a cardiotoxicidade, e a cisplatina, indutora de nefrotoxicidade (Dobson 1998). É ainda de referir que existe uma série de fatores que podem potenciar os efeitos adversos dos compostos antitumorais, como é o caso dos fármacos excretados pelos rins, como a cisplatina e o metotrexato, que podem induzir mais efeitos adversos em animais com doença renal (Couto 2020). Relativamente às diferenças entre animais, de acordo com Couto (2020), os gatos parecem ser mais suscetíveis do que a espécie canina à anorexia e ao vômito, mas não a outros efeitos adversos, como a mielossupressão.

Em 2011, o *Veterinary Cooperative Oncology Group* (VCOG) publicou um consenso referente à classificação dos efeitos adversos da quimioterapia em cães e gatos, estando incluídos nesta classificação os critérios que possibilitam fazer o estadiamento dos efeitos secundários. No caso do grau I de efeitos adversos, os animais são assintomáticos ou têm sintomas ligeiros e não é necessária intervenção médica; no grau II, o nível de atividade do paciente encontra-se moderadamente limitado, estando indicada uma intervenção médica mínima; no que se refere aos efeitos adversos de grau III, estes são debilitantes e, embora

não coloquem o animal em risco de vida, é necessária a sua hospitalização; o grau IV de efeitos adversos consiste numa emergência médica e o grau V resulta geralmente na morte do paciente (VCOG 2011).

### **6.1. Toxicidade hematopoiética**

Embora em diferentes níveis de gravidade, a grande maioria dos fármacos citotóxicos provocam mielossupressão, como, de acordo com Biller (2016), a ciclofosfamida, o clorambucilo, a lomustina, a dacarbazina, a doxorrubicina, a mitoxantrona, o metotrexato, a citarabina, a vimblastina, a vincristina e a carboplatina. Uma vez que os tempos de circulação e de semi-vida das várias linhas celulares da medula óssea diferem, geralmente, a neutropénia surge primeiro, seguida da trombocitopénia, que é, no entanto, raramente grave o suficiente para causar hemorragias espontâneas (Couto 2020). Já a anemia induzida pela quimioterapia é rara nos animais de companhia e, quando surge, é apenas numa fase mais tardia do tratamento (Couto 2020).

Relativamente à neutropénia, esta geralmente constitui o efeito adverso limitante de dose (Couto 2020), o seu nadir ocorre em 7 a 10 dias, para a maioria dos fármacos (Lana and Dobson 2016) e a sua gravidade, assim como o grau de sépsis associada, variam desde clinicamente silenciosas a potencialmente fatais (Thamm and Vail 2007). De acordo com Chun et al. (2001), citado por Thamm e Vail (2007), a ocorrência de neutropénia induzida pela quimioterapia dá-se após surgirem os danos gastrointestinais, ocorrendo, segundo Couto (2020), sépsis porque com a morte e a descamação das células epiteliais das criptas gastrointestinais há passagem das bactérias entéricas para a circulação sistémica e colonização bacteriana de múltiplos órgãos. A maioria dos animais pode estar ligeira a moderadamente neutropénica e não manifestar qualquer sinal de doença (Thamm and Vail 2007) e, de acordo com o referido por Chun et al. (2001), citado por Thamm e Vail (2007), se a contagem de neutrófilos se mantiver acima de  $1000/\mu\text{L}$ , o risco de ocorrer infeção é baixo. Já os animais sépticos manifestam letargia, fraqueza generalizada, inapetência, taquicardia, pulso fraco, tempo de repleção capilar retardado ou prolongado, mucosas hiperémicas e febre (Thamm and Vail 2007). De acordo com Kisseberth e MacEwen (2001), citados por Thamm e Vail (2007), o diagnóstico laboratorial desta patologia inclui a realização de hemograma, que revela neutropénia, com ou sem desvios à esquerda ou alterações morfológicas, e trombocitopénia, análises bioquímicas, com evidência de hiper ou hipoglicémia, desidratação e acidose metabólica. A realização de urianálise pode detetar sedimento normal, sendo recomendada a realização de urocultura em animais sépticos, de forma a descartar infeção urinária (Thamm and Vail 2007). Em pacientes com sinais de choque séptico, é ainda aconselhada a obtenção do perfil de coagulação, devido à possibilidade de coagulação intravascular disseminada e deve-se proceder à realização de radiografias torácicas, para

pesquisa de nichos de infecção, em animais com sinais respiratórios ou com história de vômito (Thamm and Vail 2007).

A monitorização dos animais submetidos a quimioterapia é a forma mais eficaz de prevenir ou antecipar a ocorrência de sépsis e de hemorragia, e inclui a realização de hemograma semanalmente ou a cada duas a três semanas, dependendo do protocolo terapêutico, e, se a contagem de neutrófilos for inferior a 1000/ $\mu$ L ou de plaquetas menor que 50000/ $\mu$ L, os fármacos devem ser descontinuados temporariamente (Couto 2020). A intensidade do tratamento quimioterápico é muito importante para o seu sucesso, mas como forma de prevenção de neutropénia nas sessões seguintes, as reduções de dose são feitas, tendo também em conta o nível de conforto do dono face aos efeitos adversos manifestados pelo seu animal (Vail 2009).

Relativamente ao tratamento de animais neutropénicos, aqueles que se apresentem sem febre e com neutropénia ligeira (contagem de neutrófilos superior a 1000/ $\mu$ L), não necessitam de intervenção terapêutica e os pacientes que estejam alerta e sem febre, mesmo com uma contagem de neutrófilos inferior a 1000/ $\mu$ L, não requerem hospitalização, sendo esta inclusivamente desaconselhada devido ao risco de contração de infeções nosocomiais (Thamm and Vail 2007). Nestes casos, é preferível prescrever antibióticos de largo espectro, como a associação sulfa-trimetropim ou a enrofloxacina, proceder à medição da temperatura corporal uma a duas vezes por dia e monitorizar o estado geral do animal (Thamm and Vail 2007). No que se refere a animais febris ou clinicamente doentes, estes requerem internamento para a administração intravenosa de fluidoterapia com cristaloides e instituição de antibioterapia com penicilina, ampicilina e amicacina ou cefazolina e enrofloxacina (Thamm and Vail 2007). Se não surgir uma resposta favorável ao tratamento nas primeiras 24 a 48 horas, deve-se proceder à realização de exames adicionais, como radiografia torácica, ecografia abdominal, ecocardiografia e hemocultura, de forma a identificar potenciais nichos de infecção e realizar teste de sensibilidade a antibióticos, assim como efetuar cobertura antibiótica adicional, com metronidazol e/ou cefalosporina de segunda ou terceira geração (Thamm and Vail 2007). Adicionalmente, e especialmente em animais com neoplasia hematopoiética ou possível infiltração mielóide, pode ser necessária a realização de aspiração de medula óssea, na presença de neutropénia prolongada (Thamm and Vail 2007).

## **6.2. Toxicidade gastrointestinal**

Os efeitos gastrointestinais secundários à quimioterapia incluem náusea, vômito e diarreia e, embora a maioria destas alterações sejam ligeiras e auto-limitantes, podem ocorrer episódios ocasionais mais graves (Thamm and Vail 2007). Praticamente todos os compostos quimioterápicos utilizados em animais de companhia são responsáveis por algum grau de distúrbio gastrointestinal, tal como relatado por Biller (2016), que associa a sua ocorrência à

ciclofosfamida, à dacarbazina, à doxorubicina, à mitoxantrona, ao metotrexato, à citarabina, à vincristina e à carboplatina. A cisplatina é capaz de causar náusea e vômito imediatos, ao atuar diretamente na zona quimiorreceptora do cérebro (Thamm and Vail 2007) e que, de acordo com Kisseberth e MacEwen (2001), citados por MacDonald (2009), se mantêm, por 1 a 2 dias, razão pela qual, segundo Thamm e Vail (2007), os cães submetidos a este composto deverão ser pré-medicados com antieméticos, para que não ocorra vômito, nem durante nem imediatamente após a sessão de quimioterapia. Inclusivamente, de acordo com Lana e Dobson (2016), Schurig et al. (1982) e Moore et al. (1994), citado por Papastefanou et al. (2015), está reportada a atividade do butorfanol como antiemético, quando administrado previamente à utilização de cisplatina, em cães, exercendo, segundo Dowling (2015), o seu efeito diretamente no centro do vômito. No entanto, os efeitos gastrointestinais tardios são mais comuns, ocorrendo 2 a 5 dias após o tratamento antineoplásico e variando desde inapetência e perda de consistência das fezes a vômito incoercível e diarreia hemorrágica profusa (Thamm and Vail 2007).

Num animal gravemente doente, deve ser feita avaliação de hematócrito, proteínas totais, ureia, creatinina, eletrólitos e densidade urinária, sendo o hemograma especialmente importante em casos de hematoquézia significativa e, se o animal tiver história de vômito persistente, deverão realizar-se radiografias torácicas para descartar a possibilidade de pneumonia por aspiração (Thamm and Vail 2007). Adicionalmente, e na ausência de resposta ao tratamento, a imagiologia abdominal é utilizada para investigar outras afeções, como obstruções, pancreatite e alterações neoplásicas do trato gastrointestinal (Thamm and Vail 2007).

Na medida em que a redução da dose do composto quimioterápico acarreta o risco de diminuir a eficácia do tratamento antineoplásico, no caso concreto da toxicidade gastrointestinal, o nível de conforto do dono é muito importante para determinar a tolerância aos efeitos adversos manifestados pelo seu animal e, portanto, para esta tomada de decisão (Vail 2009). Desta forma, é preferível proceder, numa primeira fase, à medicação profilática, de maneira a evitar a ocorrência de efeitos adversos nos tratamentos seguintes, que inclui a prescrição de antieméticos e antidiarreicos e, só se não houver atenuação dos efeitos adversos, proceder-se à redução da dose ou à substituição do fármaco (Vail 2009).

Relativamente ao tratamento, este é sintomático e se os sinais clínicos forem ligeiros, os animais podem ser tratados em casa, com um período de jejum, seguido de uma dieta suave e rica em fibra (Thamm and Vail 2007). De facto, a náusea e o vômito secundários à quimioterapia são muitas vezes auto-limitantes, mas, em alguns casos, requerem intervenção médica com anti-eméticos, como a metoclopramida e o maropitant, e outros fármacos, como o ondansetron e o dolasetron, a famotidina, para minimizar o risco de esofagite de refluxo, e o omeprazol (Biller 2016). Quanto à diarreia, a sua ocorrência pode ser limitada com recurso

ao metronidazol e a anti-diarreicos, como a loperamida e, no que se refere à anorexia, para o seu manejo são utilizados estimulantes do apetite, como a mirtazapina ou a ciproheptadina (Biller 2016). Já no caso de fraqueza generalizada, letargia, desidratação e sintomatologia refratária ao tratamento, os pacientes são hospitalizados para correção dos distúrbios de fluídos, ácido-base e eletrolíticos, com suplementação com potássio no caso de hipocalémia (Thamm and Vail 2007). Adicionalmente, não se administra nada *per os* até o vômito parar, é iniciada medicação parenteral com butorfanol e doses anti-inflamatórias de corticoesteróides, além dos antagonistas dos recetores da histamina e dos inibidores da bomba de prótons, para redução do risco de esofagite secundária ao vômito prolongado e, só quando este estiver resolvido, são iniciados dieta apropriada e antieméticos orais (Thamm and Vail 2007).

### **6.3. Necrose tecidual local**

Há muitos fármacos citotóxicos que são irritantes, como a carboplatina e a mitoxantrona, e vesicantes, como a cisplatina, a doxorubicina, a epirubicina, a vincristina e a vimblastina, e que podem causar necrose tecidual local, devido à sua injeção perivascular ou ao seu extravasamento após administração intravenosa (Dobson 1998). A sintomatologia manifesta-se por dor, eritema, dermatite húmida e necrose, dias após o derrame (Lana and Dobson 2016). A prevenção é possível através da administração do composto antineoplásico por um cateter intravenoso perfeitamente colocado sem traumatizar a veia (Thamm and Vail 2007), da infusão intravenosa lenta (Lana and Dobson 2016), de uma contenção adequada do paciente (Dobson 1998) e da sua constante observação durante a infusão de forma a garantir que o cateter se mantém no local (Thamm and Vail 2007). Antes e após a administração do fármaco deve-se também proceder à realização de um *flush* do cateter com soro e na eventualidade de derrame, as ações a tomar incluem parar a infusão, proceder à aspiração do fármaco derramado, remover o cateter, administrar corticoesteróides por via intravenosa, subcutânea e tópica e aplicar compressas frias (Dobson 1998). No caso concreto da doxorubicina, numa situação de extravasamento, parece haver evidência de que a administração intravenosa de dexrazoxano pode reduzir significativamente os danos tecidulares, mas, por outro lado, pode ser necessário recorrer ao desbridamento imediato dos tecidos afetados e à possível amputação do membro (Thamm and Vail 2007). Por último, segundo Bertelli et al. (1995), a aplicação tópica de dimetilsulfóxido pode reduzir alguns efeitos resultantes do extravasamento e, de acordo com Spugnini (2002), a administração intralesional de hialuronidase parece ajudar na mitigação da necrose tecidual local causada por estes fármacos.

#### **6.4. Toxicidade dermatológica**

As alterações dermatológicas secundárias à administração de compostos quimioterápicos são raras em animais de companhia, consistindo essencialmente, além da necrose tecidual local por extravasamento, no atraso do crescimento do pelo, na alopecia e, menos comumente, na hiperpigmentação (Couto 2020). No que se refere às alterações foliculares, o atraso no crescimento do pelo é mais comum do que a alopecia em animais de companhia a realizar quimioterapia, e ocorre principalmente em zonas que tenham sido sujeitas a tosquia (Couto 2020). Já a alopecia afeta mais os pelos táteis e ocorre predominantemente em cães de pelo lanoso e grosseiro (Couto 2020). Os compostos comumente envolvidos nestas alterações são a ciclofosfamida, a doxorrubicina, o 5-fluorouracilo e a hidroxiureia, sendo as mesmas rapidamente reversíveis após a descontinuação do tratamento (Couto 2020), embora, segundo Lana e Dobson (2016), o pelo possa voltar a crescer com alteração da consistência e da cor.

#### **6.5. Reações alérgicas**

Apesar de rara, a hipersensibilidade a fármacos citotóxicos está reportada em cães submetidos à administração de L-asparaginase, doxorrubicina, cisplatina e citarabina (Dobson 1998), pelo que é sempre necessária a monitorização atenta dos animais, durante e imediatamente após a administração destes fármacos (Lana and Dobson 2016). Os sinais clínicos em cães consistem em urticária, eritema, inquietação, vômito, abanar a cabeça, edema dos lábios e das pálpebras, hipotensão e colapso circulatório e na espécie felina, a sintomatologia é semelhante, com associação de dispneia e respiração de boca aberta (Lana and Dobson 2016).

Quanto à prevenção de reações alérgicas, a via de administração pode ter influência na ocorrência de hipersensibilidade provocada por determinados fármacos (MacDonald 2009), como no caso da L-asparaginase, que pode ser administrada pelas vias subcutânea, intramuscular ou intraperitoneal (Wittenburg and Gustafson 2018), estando, no entanto, descrito que a administração intramuscular resulta num menor risco de anafilaxia, quando comparada com a via intraperitoneal (Lana and Dobson 2016). Ainda relativamente a este composto, a probabilidade de ocorrer reação alérgica aumenta, tal como referido anteriormente, com a repetição da sua administração sendo que, animais que demonstrem anafilaxia após um tratamento, devem ser pré-medicados com difenidramina e dexametasona nas sessões de quimioterapia seguintes (Thamm and Vail 2007). No caso da doxorrubicina, a ocorrência de hipersensibilidade pode ser limitada através da administração do fármaco por infusão lenta e/ou da pré-medicação acima referida (Lana and Dobson 2016).

Na eventualidade de ocorrência de reação alérgica secundária a um composto quimioterápico, a administração do mesmo deve ser imediatamente suspensa e deve-se

proceder ao tratamento com dexametasona e difenidramina, à fluidoterapia intravenosa e à administração de adrenalina, além do suporte clínico adicional necessário (Lana and Dobson 2016).

### **6.6. Cistite hemorrágica estéril**

Este é um potencial efeito secundário da ciclofosfamida, causado pela irritação da parede vesical pelo seu metabolito, a acroleína (McKnight 2003), no cão, e mais raramente no gato, ocorrendo geralmente devido ao uso crónico da mesma (Lana and Dobson 2016). A sintomatologia inclui polaquiúria, hematúria e disúria e os seus achados clínicos revelam presença de sangue na urianálise, um aumento ligeiro a moderado da contagem de leucócitos e ausência de bactérias (Couto 2020).

Quanto ao tratamento, este deve passar pela descontinuação da administração do composto, com a sua substituição pelo clorambucilo ou pelo melfalano, iniciar profilaxia antibiótica, de forma a prevenir a ocorrência de infeções secundárias, e proceder à medicação com anti-inflamatórios (Lana and Dobson 2016). A prevenção passa pela administração da medicação antineoplásica de manhã, para que ocorra a *clearance* urinária durante todo o dia, fornecer uma alimentação com alto teor de sal e garantir uma elevada ingestão de água e promover a micção frequente (Lana and Dobson 2016; Wittenburg and Gustafson 2018). Esta pode ser alcançada através da medicação dos animais com prednisona (ou prednisolona), de maneira a promover a diurese (Lana and Dobson 2016) ou, de acordo com o referido por Charney et al. (2000), citado por McKnight (2003), através da administração de furosemida, previamente à sessão de quimioterapia com este composto. Em 2014, Laberke et al. avaliaram a capacidade da furosemida e do sulfonato de sódio-2-mercaptoetano (MESNA) na prevenção de cistite hemorrágica estéril induzida pela ciclofosfamida no cão. Os autores chegaram à conclusão de que, dos animais tratados com este composto, aqueles que realizaram profilaxia reduziram bastante a sua probabilidade de desenvolver esta afeção e, no que se refere à eficácia de cada composto, tanto a furosemida como o MESNA são igualmente eficazes na prevenção de cistite induzida pela quimioterapia. De acordo com Lana e Dobson (2016), o MESNA, além de promover a inativação do efeito tóxico dos compostos quimioterápicos na mucosa vesical, permite também a utilização de doses maiores de ciclofosfamida.

### **6.7. Nefrotoxicidade**

Este tipo de efeito adverso é observado raramente aquando da realização de quimioterapia, sendo os compostos mais preocupantes a doxorrubicina, principalmente no gato, a cisplatina, na espécie canina e o metotrexato, em doses intermédias a altas, também no cão (Couto 2020). Quanto à doxorrubicina, esta é responsável, na espécie felina, por

efeitos secundários cumulativos e limitantes a nível renal, geralmente após doses repetidas, devendo, nestes casos, haver monitorização dos valores renais e da densidade urinária, sendo que havendo alterações destes, a administração do composto deve ser descontinuada (Couto 2020). No cão, a doxorubicina pode causar nefrotoxicidade em animais com doença renal pré-existente, assim como naqueles submetidos constantemente a outras substâncias nefrotóxicas, nomeadamente os aminoglicosídeos ou a cisplatina (Couto 2020). De facto, no que se refere a este composto, o mesmo causa necrose tubular e afeta o fluxo sanguíneo, pelo que deve ser administrado concomitantemente à realização de fluidoterapia, de forma a manter uma diurese adequada, e os parâmetros renais devem ser monitorizados cuidadosamente durante todo o tratamento quimioterápico (Dobson 1998).

## 6.8. Cardiotoxicidade

Este é um efeito adverso mais comum em cães, geralmente associado à quimioterapia com doxorubicina (Lana and Dobson 2016), sendo extremamente raro em gatos (Couto 2020). A cardiotoxicidade pode ser aguda, caracterizada por taquicardia e arritmia aquando da administração do fármaco ou crónica, que se deve a doses cumulativas e que consiste no desenvolvimento de cardiomiopatia (Dobson 1998) e insuficiência cardíaca congestiva (Ramsey 2014), na qual, assim que se instala, o prognóstico é mau devido à irreversibilidade das lesões (Couto 2020).

Em cães grandes e naqueles de raças com elevado risco de desenvolver cardiomiopatia dilatada, como o *Doberman Pinscher*, o Dogue Alemão, o *Rottweiler* e o *Boxer*, a monitorização clínica deve ser próxima durante todo o tratamento com doxorubicina, através de reavaliações antes da administração de cada dose deste composto (Plumb 2005; Hallman et al. 2019). Adicionalmente, o pulso deve ser monitorizado, durante e imediatamente após a administração da doxorubicina e, se surgirem alterações, a infusão deve ser parada ou a sua taxa reduzida (Dobson 1998). Devem ainda ser realizadas em todos os cães, antes de iniciar a quimioterapia, radiografias torácicas, ecocardiografia e avaliação da função ventricular (Dobson 1998).

Na prevenção de efeitos deletérios a nível cardíaco, apesar da grande variação de animal para animal da dose que causa cardiomiopatia, a dose total de doxorubicina não deve ultrapassar os  $240 \text{ mg/m}^2$  e a administração do fármaco deve ser feita em infusão lenta (Dobson 1998). Adicionalmente, North e Banks (2009) referem ainda que em pacientes com doença cardíaca pré-existente a doxorubicina deve ser substituída pela mitoxantrona e que estão disponíveis formulações lipossomais para a sua administração, que são menos cardiotóxicas. Por último, de acordo com Hallman et al. (2019) a administração concomitante de dexrazoxano, um cardioprotetor, deve ser tida em conta em cães de elevado risco, principalmente quando é esperado um bom prognóstico.

## 6.9. Neurotoxicidade

A neurotoxicidade induzida por quimioterapia é muito rara em cães e gatos, estando associada à vincristina, à cisplatina e ao 5-fluorouracilo (North and Banks 2009). Este provoca sinais neurológicos graves que se instalam rapidamente em gatos e que incluem ataxia cerebelar, hiperexcitabilidade, dismetria grave e morte, pelo que está contraindicado nesta espécie (Lana and Dobson 2016). Quanto à utilização da cisplatina, apesar de mal caracterizada e rara (Lana and Dobson 2016) foram reportadas cegueira cortical (North and Banks 2009) e, segundo Knapp et al. (1988), convulsões imediatamente após a administração de doses terapêuticas. Quanto à vincristina, estão relatados casos de neuropatia periférica em cães (Lana and Dobson 2016), às vezes difícil de detetar, e que se manifesta por fraqueza dos membros posteriores, perseguir e morder a cauda e alterações comportamentais, sem outra causa aparente, devendo, nestes casos, o fármaco ser descontinuado e substituído pela vimblastina (North and Banks 2009). O *ileus* paralítico é também um potencial efeito secundário da vincristina e é caracterizado por anorexia, dor abdominal, obstipação e vômito ocasional, com resolução espontânea (North and Banks 2009). Para estes animais, o tratamento de suporte consiste em fluidoterapia intravenosa e manejo da dor, podendo, no entanto, este efeito adverso ser cumulativo e se a redução de dose do composto antineoplásico não for suficiente para atenuar a sintomatologia, o fármaco deve ser descontinuado (North and Banks 2009).

## 6.10. Hepatotxicidade

A hepatotoxicidade induzida pela quimioterapia é rara e, quando surge, não tem grande relevância clínica, e está associada aos corticoesteróides, ao metotrexato, à ciclofosfamida e à lomustina, nos cães (Couto 2020). Os glucocorticóides podem ser responsáveis por hepatomegália e podem induzir hepatopatia, caracterizada pela ocorrência de uma forma de cirrose micronodular, além de estimularem o aumento de uma isoenzima esteróide específica da fosfatase alcalina (FAS) (Ferguson and Hoenig 2018). No entanto, o agente mais associado à hepatotoxicidade é a lomustina, tratando-se de uma resposta idiossincrática e que ocorre mais frequentemente quando se utilizam doses elevadas (North and Banks 2009). Desta forma, os animais com enzimas hepáticas aumentadas devem realizar um teste de estimulação dos ácidos biliares antes de iniciarem um protocolo quimioterápico com este agente e devem ser acompanhados adequadamente ao longo do mesmo (North and Banks 2009). Adicionalmente, todos os animais submetidos a lomustina a longo prazo devem ser submetidos a avaliações da função hepática frequentemente e, se surgirem sinais de hepatotoxicidade, o fármaco deve ser descontinuado (North and Banks 2009).

### **6.11. Pancreatite**

Couto (2020) documentou a ocorrência de pancreatite aguda em cães submetidos ao tratamento com L-asparaginase. No entanto, em oncologia veterinária, a incidência da referida patologia associada à administração deste composto, além de mal documentada, parece ser muito baixa (Schleis et al. 2011). No estudo conduzido por Wright et al. (2009), tentou-se discernir a incidência de pancreatite clínica e subclínica após administração de L-asparaginase, em cães com linfoma, através da avaliação da atividade da lipase pancreática e dos sinais clínicos, chegando-se à conclusão de que animais submetidos a este composto quimioterápico, isoladamente, não manifestaram alterações significativas nos referidos parâmetros. Já no caso dos pacientes submetidos à administração concomitante de L-asparaginase e de vincristina, identificou-se, em 14% dos mesmos, um aumento significativo da atividade da lipase pancreática (Wright et al. 2009). Desta forma, e apesar da prevenção de pancreatite induzida pela quimioterapia ser difícil (Couto 2020), a administração simultânea de L-asparaginase e de vincristina deverá estar contraindicada em cães com linfoma (Wright et al. 2009) e, como precauções gerais, os animais submetidos a compostos potencialmente tóxicos para o pâncreas devem fazer uma dieta pobre em gordura (Couto 2020).

### **6.12. Toxicidade pulmonar**

Em animais de companhia, esta complicação é muito rara (Couto 2020), sendo referido por Knapp et al. (1987), apenas a cisplatina como causa deste efeito adverso na espécie felina, na qual, segundo Lana e Dobson (2016), está inclusivamente contraindicada por induzir, mesmo em baixas doses, edema pulmonar grave e efusão pleural, muitas vezes fatais.

### **6.13. Síndrome da lise tumoral aguda**

De acordo com Brooks (1995) e Kisseberth e Macewen (2001), citados por Mylonakis et al. (2007), esta síndrome é uma emergência médica na qual ocorre a libertação de substâncias intracelulares para a circulação, após a rápida redução citológica de tumores volumosos, que, segundo Lana e Dobson (2016), excede a capacidade excretória dos rins, resultando em desequilíbrios eletrolíticos e distúrbios metabólicos. Segundo Calia et al. (1996), bem como Laing e Carter (1988), citados por Mylonakis et al. (2007), trata-se de uma afeção rara e a maioria dos casos surge em cães. De acordo com Couto (2020), a síndrome da lise tumoral aguda está associada a linfomas tratados com quimioterapia e/ou radioterapia, sendo analiticamente caracterizada por hiperfosfatemia, com ou sem azotemia, hipercalémia, hipocalcemia, acidose metabólica e hiperuricemia. Esta pode inclusivamente promover o desenvolvimento de insuficiência renal aguda, devido à precipitação de ácido úrico (Lana and

Dobson 2016). A sintomatologia consiste em prostração, vômito e diarreia, horas após a realização de quimioterapia (Couto 2020), além de bradicardia, colapso cardiovascular e choque, sendo os pacientes com maior risco de desenvolver síndrome da lise tumoral aguda aqueles com doença em estado avançado, que possuem elevada carga tumoral, desidratados, com doença renal subjacente e que respondem rapidamente à quimioterapia (Lana and Dobson 2016).

Quanto ao manejo, os pacientes predispostos a esta patologia, nomeadamente aqueles com linfoma e elevada carga tumoral, devem ser monitorizados de perto, especialmente durante a fase de indução da quimioterapia (Mylonakis 2007). Segundo Laing e Carter (1988), citados por Mylonakis et al. (2007), a instituição precoce de fluidoterapia agressiva é capaz de reduzir a mortalidade e, de acordo com Lana e Dobson (2016), embora a sua utilização nestes casos em medicina veterinária seja pouco comum, o alopurinol atua ao prevenir a acumulação de ácido úrico.

#### **6.14. Efeitos carcinogénicos**

Os compostos quimioterápicos são também potencialmente carcinogénicos, estando aqueles mais associados à ocorrência de neoplasias os alquilantes, nomeadamente a ciclofosfamida, cujo uso crónico pode levar ao aparecimento de carcinoma do urotélio (North and Banks 2009).

### **7. Maneio do paciente oncológico**

O objetivo principal do tratamento antineoplásico é manter a qualidade de vida, através da instituição de medidas adequadas para o manejo de cães e gatos com doença tumoral (Biller 2016). De facto, os sinais clínicos manifestados por estes animais podem ser causados tanto pelo processo tumoral em si, como a dor e o desconforto, como corresponder a efeitos secundários do próprio tratamento, como aqueles provocados pela quimioterapia (Biller 2016). A terapia multimodal, resultante da combinação, entre outros, da cirurgia, da radioterapia e da quimioterapia, em oncologia veterinária, é o método mais utilizado nestes pacientes (Saker 2016). No entanto, cada modalidade terapêutica é responsável, isoladamente, por alterações biológicas, que afetam a capacidade de recuperação e a qualidade de vida (Saker 2016). Relativamente à quimioterapia, esta conduz a efeitos adversos gastrointestinais que, além dos mencionados anteriormente, de acordo com Saker e Selting (2009), citados por Saker (2016), se refletem em alterações no olfato e no gosto e aversões alimentares, com implicações nutricionais. Desta forma, também o estado nutricional do paciente oncológico deve ser tido em conta, na altura do diagnóstico de doença tumoral e durante todo o tratamento do mesmo e, além de fatores como o diagnóstico neoplásico, a ocorrência de outras doenças, as necessidades nutricionais, a presença de outros animais no ambiente

familiar e a capacidade do dono para administrar uma determinada dieta, a consideração mais importante na formulação dietética de pacientes oncológicos é a palatabilidade (Biller 2016).

Relativamente à dor, esta pode ser causada pelo tumor em si, por doenças concomitantes ou pela modalidade terapêutica utilizada (Biller 2016) e a sua minimização pode ser alcançada associando ao tratamento antitumoral o seu manejo farmacológico (Fan 2014). Numa fase inicial, este pode ser conseguido com AINEs, nos casos refratários, pode-se optar pela codeína ou pelo tramadol e no que se refere à dor grave e persistente, são incluídos no seu manejo fármacos opióides fortes (Fan 2014). Em qualquer uma destas situações, podem ser associados analgésicos adjuvantes, se necessário (Fan 2014).

Quanto ao potencial tóxico dos fármacos quimioterápicos, os erros no cálculo de doses ou na etiquetagem dos compostos podem ser fatores responsáveis pelos efeitos adversos da quimioterapia (Biller 2016). É também essencial saber qual a via pela qual cada composto deve ser administrado e quais os potenciais efeitos secundários que podem surgir, de forma a atuar em conformidade com os mesmos, assim como garantir a segurança na administração dos fármacos (MacDonald 2009).

Por último, o manejo do doente oncológico pode ainda incluir outras abordagens, como o enriquecimento emocional e medidas terapêuticas adicionais, como acupunctura, massagem, hidroterapia e estimulação elétrica percutânea (Fan 2014).

## **8. Impacto da quimioterapia na qualidade de vida**

A definição de qualidade de vida em medicina veterinária é muito desafiante, na medida em que nos animais é apenas possível inferir estados psicológicos (Iliopoulou et al. 2013) mas, de acordo com Velikova et al. (1999) e Movsas (2003), trata-se de um conceito multidimensional, que consiste na avaliação subjetiva dos vários fatores que contribuem para o bem-estar geral.

Atualmente, estão disponíveis em oncologia veterinária métodos de diagnóstico especializados, seguidos de soluções terapêuticas avançadas (Vøls et al. 2016) e, se por um lado, cada vez mais os donos de animais portadores de doenças terminais optam por tratamentos com potencial para prolongar a sobrevivência dos mesmos (Iliopoulou et al. 2013), por outro, segundo Villalobos (2007), citado por Iliopoulou et al. (2013), torna-se um importante fator na seleção de determinada medida terapêutica a consideração da qualidade de vida do animal durante o período de tratamento. De acordo com Woods (2010), citado por Giuffrida e Kerrigan (2014), um dos objetivos fundamentais do tratamento antitumoral é tentar manter um nível aceitável da qualidade de vida e, de facto, segundo Iliopoulou et al. (2013), os efeitos adversos transitórios da quimioterapia são considerados um preço razoável a pagar pelo aumento do tempo de sobrevivência. No entanto, grande parte dos titulares que procuram este tipo de cuidados médicos para os seus animais encontram-se, ainda assim, preocupados

com o impacto negativo que esses tratamentos possam ter sobre o bem-estar (Vøls et al. 2016). Por estas razões, segundo Hewson (2003) e Akashi (2011), citados por Iliopoulou et al. (2013), na tomada de uma decisão relativamente à abordagem terapêutica, deve ser o clínico a tentar interpretar o que poderá ser mais importante, da perspetiva do animal, e Osoba (2011) sublinha que é, na verdade, cada vez mais aceite que um tratamento pode ser igualmente benéfico se incrementar a qualidade de vida do paciente, mesmo que a sua ação não seja significativa na evolução da doença ou no tempo de sobrevivência.

Dos estudos realizados sobre os efeitos secundários da quimioterapia em animais de companhia, estes consistem tipicamente em informação acerca do impacto que os mesmos possuem na saúde física dos pacientes, sendo poucos aqueles que abordam a sua interferência na qualidade de vida daqueles (Vøls et al. 2016) e, embora esteja relatado desenvolvimento de ferramentas que possibilitam a interpretação da mesma em diversas afeções, não está descrita nenhuma escala validada para a avaliação do bem-estar em oncologia veterinária (Iliopoulou et al. 2013). O tratamento médico de doença tumoral disseminada é em grande parte paliativo, pelo que a decisão acerca do tipo e da duração da abordagem terapêutica requer também uma avaliação do bem-estar do paciente, que é baseada na inferência (Iliopoulou et al. 2013), tornando-se, por isso, vantajoso o desenvolvimento de instrumentos validados para a sua apreciação nesta área da medicina veterinária (Lynch et al. 2010). De acordo com Osoba (1999) e Bottomley et al. (2005), a apreciação da qualidade de vida possui outros benefícios, além do auxílio na tomada de decisões e na emissão de prognósticos, que se prendem com o incremento da cooperação na prática clínica, a análise do impacto de novas modalidades terapêuticas e, segundo Detmar e Aaronson (1998) e Velikova (2002), a melhoria da comunicação entre o médico veterinário e o cliente.

No estudo conduzido por Iliopoulou et al. (2013), foi desenvolvido um questionário destinado à interpretação da qualidade de vida dos cães a realizar quimioterapia, dividido em grupos para avaliação de parâmetros físicos, psicológicos e sociais. Quanto aos primeiros, foram interpretadas as características físicas associadas à doença e ao impacto do tratamento, assim como a capacidade do animal em desenvolver as suas atividades diárias, no domínio psicológico foram avaliadas as respostas dos titulares a perguntas sobre a felicidade do seu animal e relativamente aos aspetos sociais, foram estudadas as interações homem-animal e o comportamento de brincar (Iliopoulou et al. 2013). Segundo os autores, um animal que esteja em sofrimento ou deprimido não terá tanta apetência à brincadeira, nem se será tão ativo e, de facto, o nível de atividade e o comportamento de brincar são possíveis de observar, comparar e quantificar pelo titular, tornando-se indicadores mais fiáveis da qualidade de vida. Foi então possível identificar que o comportamento de brincar, a presença de sinais clínicos de doença e o grau de felicidade são fatores significativos para a

interpretação da qualidade de vida dos animais (Iliopoulou et al. 2013). De acordo com Overall (1997), citado por Iliopoulou et al. (2013), o medo é também um aspeto importante a avaliar nos animais submetidos a tratamento antineoplásico, uma vez que, segundo Iliopoulou et al. (2013), não sendo capazes de prever o benefício que advém da intervenção terapêutica, podem apenas entendê-la como uma ameaça. No entanto, apesar de Iliopoulou et al. (2013) terem incluído no seu estudo grupos para a avaliação do medo e da dor, não identificaram estes como sendo parâmetros significativos na avaliação da qualidade de vida.

Da mesma forma, Duarte (2016), no seu estudo sobre os indicadores de bem-estar em doentes oncológicos, destacou a existência de temas importantes a avaliar nos inquéritos de qualidade de vida, como a mobilidade, o estado mental e a felicidade. Segundo a autora, a correlação entre a mobilidade e os sistemas cardiovascular e respiratório é relevante, tanto pela idade avançada dos animais, como pelos efeitos dos tratamentos. Já o estado mental apresentou uma correlação significativa com a presença de dor, na medida em que ambos os temas permitiram à autora aceder à avaliação da ansiedade e da aflição dos doentes.

Em 2008, Tzannes et al. notaram uma correlação positiva entre uma maior qualidade de vida dos pacientes felinos e a queda do pelo, na medida em que este efeito secundário da quimioterapia surge mais tarde, indicando um maior tempo de sobrevivência dos pacientes, que foi, por sua vez, associada a um maior bem-estar. No mesmo estudo, os autores reportaram ainda que a anorexia foi o efeito adverso mais intolerável, responsável pela diminuição da qualidade de vida, enquanto que a manutenção de um bom apetite constituiu o indicador mais comum de bem-estar. Também o grau de satisfação dos donos relativamente à sua opção pela quimioterapia se encontrou correlacionado com a quantidade de efeitos adversos manifestados pelos seus gatos (Tzannes et al. 2008).

Em medicina humana, os métodos de avaliação da qualidade de vida de crianças até três anos ou de pacientes sem capacidade de se exprimirem por si próprios baseiam-se na informação fornecida pelo cuidador (McMillan 2003; Russell et al. 2006), sendo um exemplo desses instrumentos o questionário *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL™) (Vøls et al. 2016). De facto, o instrumento desenvolvido por Iliopoulou et al. (2013) vai ao encontro dos parâmetros instituídos no PedsQL™, indicando a emergência de uma definição cada vez mais abrangente da qualidade de vida dos cães e gatos a realizar quimioterapia (Vøls et al. 2016).

Com o seu estudo, Iliopoulou et al. (2013) concluíram que a qualidade de vida dos pacientes após o início do tratamento quimioterápico, foi melhor do que aquela na altura do diagnóstico, pelo que a realização de quimioterapia pareceu aumentar aquele parâmetro, embora este não tenha sido restaurado até ao seu nível inicial, antes do diagnóstico tumoral. Também Mellanby et al. (2003) concluíram que, embora muitos cães desenvolvessem complicações secundárias a protocolos quimioterápicos de múltiplos fármacos, a maioria dos titulares sentiu que a qualidade de vida dos seus animais durante o tratamento foi boa e não

possuíam arrependimento relativamente à sua escolha e, da mesma forma, Tzannes et al. (2008) concluíram que a grande parte dos donos de gatos com linfoma ficaram satisfeitos com o tratamento dos seus animais e escolheriam a mesma abordagem para outro gato com o mesmo problema.

É ainda de referir que, no estudo de Iliopoulou et al. (2013), foi feita a comparação da qualidade de vida de cada animal antes do diagnóstico neoplásico, na altura do mesmo e durante todo o tratamento, o que foi útil para determinar o que é normal para cada paciente e assim interpretar de forma mais realista o impacto que a quimioterapia tem sobre a qualidade de vida. Iliopoulou et al. (2013) tentaram ainda aceder a uma análise do bem-estar dos próprios titulares, possibilitando que os mesmos interpretassem de uma forma mais consciente o impacto da doença e do tratamento associado na qualidade de vida do seu animal, tornando-se muito menos provável a tomada de decisões com base em episódios perturbadores ou na antecipação da tristeza. Os mesmos autores também sublinham que, ao ser dada a oportunidade de responder a um questionário sobre o bem-estar animal, os titulares interpretam-na como evidência de que o clínico é sensível às suas preocupações, e que um questionário bem desenhado pode, inclusivamente, auxiliar no apoio emocional a um dono em luto (Iliopoulou et al. 2013).

Para concluir, já em 2016, Vøls et al. consideraram que existe um grande potencial para o desenvolvimento de métodos padronizados de análise do bem-estar em oncologia veterinária que, ao complementar os parâmetros incluídos nas normas de orientação do VCOG (2011), permitem uma visão amplificada do impacto dos efeitos da quimioterapia na saúde global dos animais. Assim, a qualidade de vida é crescentemente reconhecida como um fator importante na decisão terapêutica, principalmente em tratamentos cujo objetivo se prende com o prolongamento da vida (Yeates and Main 2009).

### **III. Estudo prospetivo - Impacto dos efeitos secundários da quimioterapia antineoplásica na qualidade de vida dos animais de companhia**

#### **1. Objetivos**

Os objetivos deste estudo são a caracterização dos efeitos adversos secundários à realização de quimioterapia em cães e gatos com doença oncológica, e a avaliação do impacto dos mesmos na qualidade de vida destes animais.

#### **2. Materiais e métodos**

##### **2.1. Animais**

Para a realização do estudo foram acompanhados cães e gatos a realizar tratamento quimioterápico no HEV-FMVULisboa. A recolha de informação decorreu no período de 13 de

Fevereiro a 20 de Outubro de 2020 e consistiu na análise do historial clínico dos pacientes desde a altura do diagnóstico de doença tumoral até à alta ou até à última informação disponível, a partir do programa GuruVet, e na entrega de um questionário de qualidade de vida aos titulares dos mesmos, que aceitaram participar.

Este estudo incluiu todos os animais de companhia das espécies canina e felina, machos e fêmeas de qualquer idade, com doença tumoral e a realizar protocolo quimioterápico, que tenham sido submetidos a pelo menos uma sessão de quimioterapia.

Relativamente à idade, os animais foram agrupados em categorias, de acordo com as normas de orientação da *American Animal Hospital Association* (AAHA). Os cães foram distribuídos pelas classes etárias adulto ou sénior, de acordo com a maturidade física e social e com a esperança média de vida, dependendo do porte e da raça (AAHA 2020a). As esperanças médias de vida consideradas para algumas destas foram as descritas por Alt (2020) e pelo *American Kennel Club* (2020). Nos gatos, os adultos têm entre 7 a 10 anos, os seniores 11 a 14 anos e os geriátricos são animais com 15 anos ou mais (AAHA 2020b).

## **2.2. Parâmetros a avaliar**

### **2.2.1. Efeitos adversos**

A presença de efeitos secundários foi avaliada com base na anamnese, no exame de estado geral, nos hemogramas e, quando aplicável, nas análises bioquímicas e em outros exames complementares de diagnóstico. A classificação dos efeitos adversos foi feita com base nas normas de orientação do VCOG de 2011, descritas no capítulo 6. As alterações analíticas foram também classificadas em graus I, II, III e IV, de acordo com os intervalos de valores indicados nas referidas normas de orientação.

Para cada animal, independentemente do protocolo de tratamento, foi considerada a utilização de cada fármaco apenas uma vez e a contabilização dos efeitos adversos foi feita considerando uma ocorrência única por composto, atribuída ao fármaco que antecedeu a sua manifestação, à exceção de efeitos adversos específicos induzidos por determinados fármacos quimioterápicos.

Foram excluídas como toxicidade hematopoiética a existência previamente ao início do tratamento de neutropénia, trombocitopénia e diminuição do hematócrito e da hemoglobina, como hepatotoxicidade a presença de valores elevados de FAS e de alanina aminotransferase (ALT) previamente existentes e como nefrotoxicidade a elevação da ureia e da creatinina, anterior ao início do tratamento.

Excluíram-se também como outros efeitos secundários do tratamento quimioterápico sinais clínicos como a perda de peso, a letargia, o vómito e a diarreia associados a determinados processos tumorais, assim como a sintomatologia identificada no historial clínico derivada de outras doenças sistémicas concomitantes.

## **2.2.2. Questionário de qualidade de vida**

O questionário de qualidade de vida (em anexo) foi construído a partir de uma adaptação do utilizado por Duarte (2016) e com base nos modelos descritos por Lynch et al. (2010) e por Vøls et al. (2016). Consistiu na classificação em 0 (nunca), 1 (raramente), 2 (algumas vezes), 3 (frequentemente) e 4 (sempre) de afirmações relativas à higiene, ao consumo de alimento e de água, à função gastrointestinal e micção, à função cardiorrespiratória, à mobilidade, ao conforto, ao comportamento e à disposição e na classificação em 0 (discordo fortemente), 1 (discordo), 2 (neutro), 3 (concordo) e 4 (concordo fortemente) de afirmações relativas ao bem-estar geral do paciente. As respostas foram dadas tendo em conta a situação atual do animal, em comparação com o que se sucedia anteriormente ao início da quimioterapia.

O inquérito foi respondido pelos donos aquando da sua comparência nas sessões de quimioterapia. Foram explicadas as instruções de resposta, tendo-se excluído como alterações da qualidade de vida, além da ausência de resposta, manifestações causadas pela própria doença tumoral, pela idade e condição corporal e/ou por outras doenças concomitantes, assim como sintomatologia existente previamente ao início da quimioterapia.

## **2.3. Análise de resultados**

No que se refere à análise estatística aplicada no estudo, utilizou-se a estatística descritiva, através do cálculo de frequências absolutas e relativas, para processar os dados referentes aos efeitos secundários identificados e às respostas ao questionário de qualidade de vida, tendo sido utilizado para o efeito o programa *Microsoft Office 365 Excel*.

## **3. Resultados**

### **3.1. Caracterização da amostra**

A amostra do estudo é constituída por 31 animais, 24 cães (77,42%) e 7 gatos (22,58%). Dos animais pertencentes à espécie canina, 13 eram do sexo feminino (54,17%) e 11 do sexo masculino (45,83%). Relativamente à espécie felina, esta incluiu 3 fêmeas (42,86%) e 4 machos (57,14%).

No que se refere à distribuição por idade, 9 cães inseriram-se na categoria de adulto (37,5%) e 15 foram classificados como sénior (62,5%). Quanto aos animais da espécie felina, 2 eram adultos (28,57%), 3 seniores (42,86%) e 2 geriátricos (28,57%).

Relativamente à distribuição rática, no que se refere à espécie canina, 5 animais eram de raça indefinida (20,83%), 3 de tipo/raça *Golden Retriever* (12,5%), 2 animais (8,33%) do tipo/raça *Beagle*, *Bouledogue Francês*, *Boxer* e *Labrador Retriever* e 1 animal (4,17%) Boieiro de Berna, *Bullmastiff*, Chihuahua, Leão da Rodésia, Pastor Australiano, *Pitbull*, *Miniature*

*Schnauzer* e *Baixote*. Quanto à espécie felina, 1 animal era do tipo/raça *Persa* (14,29%) e 6 de raça indefinida (85,71%).

Em relação aos tipos de doença tumoral, no caso da espécie canina, foram identificados 7 animais com linfoma de células B (29,17%), 7 com mastocitoma (29,17%) e 3 animais com linfoma de células T (12,5%). Outras neoplasias só surgiram 1 vez cada uma delas (4,17%) e incluíram casos de: carcinoma mamário metastizado, seminoma metastizado, carcinoma nasal, mieloma múltiplo, osteossarcoma maxilar, adenocarcinoma e linfoma não classificado. No que se refere à espécie felina, identificaram-se 3 animais com linfoma de células T (42,86%), surgindo apenas 1 vez (14,29%) outros tumores, incluindo: linfoma de células B, sarcoma laríngeo, carcinoma mamário e linfoma não classificado.

Quanto aos protocolos quimioterápicos utilizados nos animais incluídos no estudo, todos os cães foram submetidos a protocolos de múltiplos fármacos. No que se refere à espécie felina, 6 animais (85,71%) foram submetidos a protocolos de múltiplos fármacos e 1 animal (14,29%) foi submetido a protocolo de fármaco único.

Relativamente aos fármacos utilizados, a sua frequência de utilização na espécie canina foi a seguinte: a prednisolona foi utilizada em 19 animais (em 79,17% dos cães), a doxorrubicina e a vincristina em 11 (45,83%) cada, a ciclofosfamida e a vimblastina em 10 (41,67%) cada, a carboplatina e a L-asparaginase em 4 (16,67%) cada, o meloxicam, a mitoxantrona, o robenacoxib e a lomustina em 2 (8,33%) cada e o piroxicam, a epirrubicina e o melfalano em 1 (4,17%) cada. Quanto aos felídeos, a prednisolona foi utilizada em 6 animais (em 85,71% dos gatos), o clorambucilo em 3 (42,86%), a vincristina, a ciclofosfamida, a epirrubicina e a doxorrubicina em 2 (28,57%) cada e a carboplatina e a L-asparaginase em 1 (14,29%) cada.

As Tabelas 2 e 3 mostram a distribuição da utilização dos fármacos pelos diferentes grupos de idade dos felídeos e dos canídeos do estudo, respetivamente.

**Tabela 2. Utilização dos fármacos quimioterápicos, por grupos de idade, nos gatos.**

Fármaco	Utilização em sénior	Utilização em adulto	Utilização em geriátrico
Carboplatina	0	1	0
Ciclofosfamida	1	1	0
Clorambucilo	1	0	2
Doxorrubicina	1	1	0
Epirrubicina	2	0	0
L-asparaginase	0	1	0
Prednisolona	3	1	2
Vincristina	1	1	0

**Tabela 3. Utilização dos fármacos quimioterápicos, por grupos de idade, nos cães.**

Fármaco	Utilização em sénior	Utilização em adulto
Carboplatina	2	2
Ciclofosfamida	6	4
Doxorrubicina	7	4
Epirrubicina	1	0
L-asparaginase	1	3
Lomustina	1	1
Melfalano	1	0
Meloxicam	1	1
Mitoxantrona	1	1
Piroxicam	1	0
Prednisolona	12	7
Robenacoxib	1	1
Vimblastina	7	3
Vincristina	6	5

### 3.2. Efeitos secundários da quimioterapia

Do total de 31 animais da amostra, observou-se a ocorrência de efeitos secundários em 27 deles, o que corresponde a uma frequência de 87,1% de efeitos secundários da quimioterapia encontrada no estudo.

Foram identificados oito tipos de efeitos adversos, num total de 149 ocorrências, que serão descritos ao longo do trabalho, e cujas respetivas frequências são as representadas na Tabela 4.

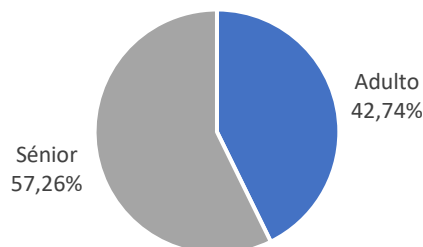
**Tabela 4. Efeitos secundários identificados nos canídeos e felídeos do estudo.**

Efeito secundário	Nº de ocorrências	Frequência
Toxicidade hematopoiética	68	45,64%
Toxicidade gastrointestinal	46	30,87%
Prostração e apatia	8	5,37%
Perda de peso	16	10,74%
Alterações oculares	1	0,67%
Toxicidade dermatológica	2	1,34%
Nefrotoxicidade	4	2,68%
Hepatotoxicidade	4	2,68%

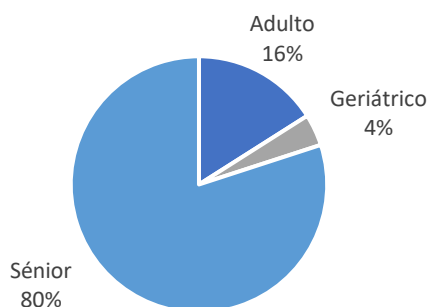
Do total de 149 ocorrências de efeitos secundários encontradas, 124 (83,22%) ocorreram em cães e 25 (16,78%) em gatos. No que se refere aos grupos de idade suscetíveis aos efeitos secundários, nos canídeos, 71 (57,26%) ocorreram em idade sénior e 53 (42,74%)

em idade adulta (Gráfico 1). Na espécie felina, 20 (80%) das manifestações de toxicidade ocorreram em idade sénior, 4 (16%) na adulta e 1 (4%) em idade geriátrica (Gráfico 2).

**Gráfico 1. Frequência de efeitos secundários, por grupos de idade, dos canídeos.**



**Gráfico 2. Frequência de efeitos secundários, por grupos de idade, dos felídeos.**

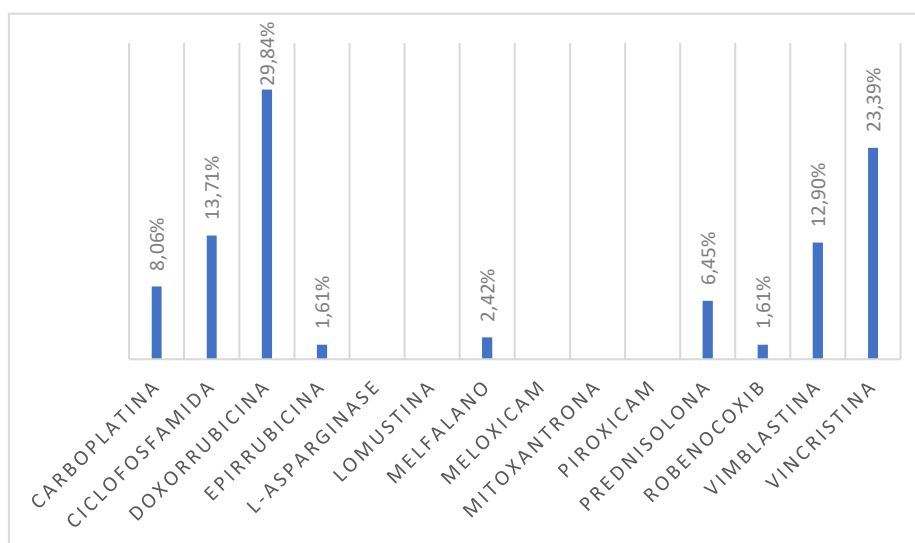


No caso particular dos cães, todos os efeitos secundários observados nesta espécie ocorreram após realização de protocolos de múltiplos fármacos. No que se refere à espécie felina, 24 dos efeitos secundários (96%) foram causados pelos protocolos de múltiplos fármacos e 1 (4%) surgiu devido a protocolo de fármaco único.

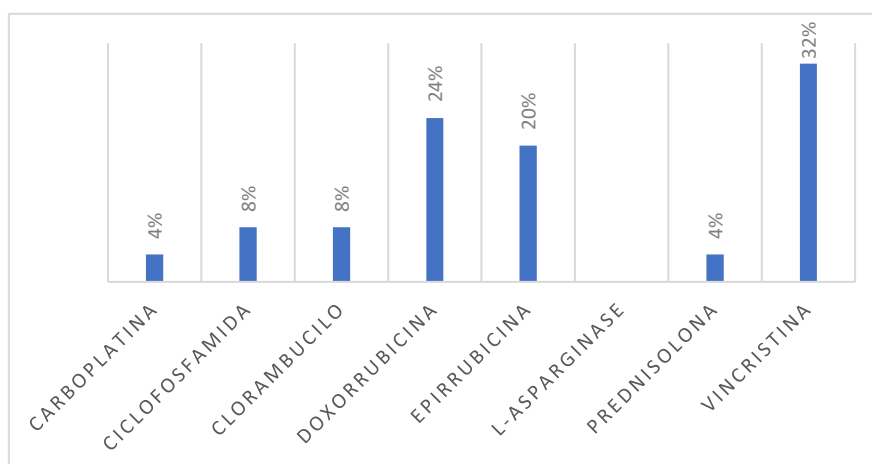
Quanto aos fármacos associados à ocorrência de efeitos secundários, das 124 ocorrências nos cães, a doxorubicina foi responsável por 37 das mesmas, a vincristina por 29, a ciclofosfamida por 17, a vimblastina por 16, a carboplatina por 10, a prednisolona por 8, o melfalano por 3, o robenacoxib por 2 e a epirubicina por 2. A respetiva frequência relativa de efeitos secundários por fármaco nos canídeos do estudo está apresentada no Gráfico 3.

Nos gatos, as 25 ocorrências de efeitos adversos ocorreram na sequência da exposição à vincristina em 8 casos, à doxorubicina em 6, à epirubicina em 5, ao clorambucilo em 2, tal como à ciclofosfamida, em 1 à carboplatina e à prednisolona. A respetiva frequência relativa de efeitos secundários por fármaco nos felídeos do estudo está apresentada no Gráfico 4.

**Gráfico 3. Frequência de efeitos secundários, por fármaco, nos cães.**



**Gráfico 4. Frequência de efeitos secundários, por fármaco, nos gatos.**

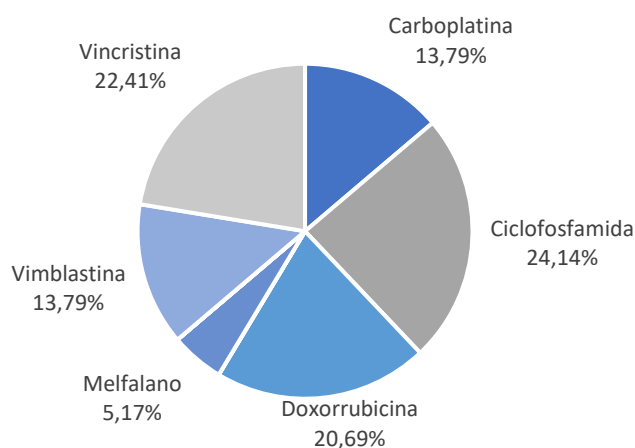


### 3.2.1. Toxicidade hematopoiética

Dos 24 cães incluídos no estudo, 17 (70,83%) manifestaram mielossupressão, num total de 58 ocorrências, e dos 7 gatos, este efeito adverso foi observado em 4 pacientes (57,14%), identificando-se 10 casos.

Na espécie canina, no que se refere aos fármacos possivelmente responsáveis pela ocorrência de mielossupressão, a ciclofosfamida está associada a 14 casos, a vincristina a 13, a doxorubicina a 12, a carboplatina e a vimblastina a 8 casos cada e o melfalano a 3, estando as respetivas frequências apresentadas no Gráfico 5. Quanto às respetivas frequências, a anemia, por diminuição do hematócrito e da hemoglobina, foi a manifestação de toxicidade mais comum, seguida da neutropénia e da trombocitopénia (Tabela 5).

**Gráfico 5. Frequência de toxicidade hematopoiética, por fármaco, em cães.**

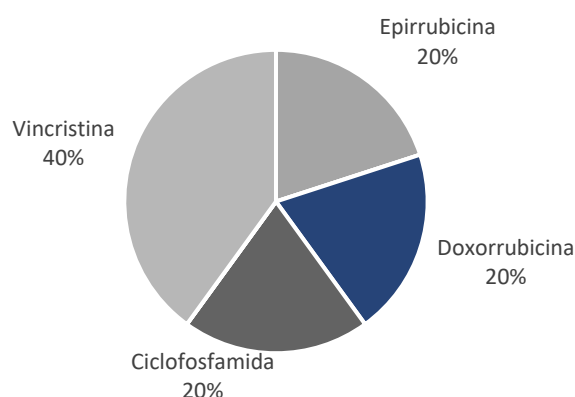


**Tabela 5. Distribuição dos casos de anemia, neutropénia e trombocitopénia nos cães.**

Efeito adverso	Nº de casos	Frequência
<b>Neutropénia</b>	13	22,41%
<b>Trombocitopénia</b>	9	15,52%
<b>Anemia</b>	36	62,07%

Quanto à espécie felina, a vincristina esteve associada à ocorrência de 4 casos de mielossupressão e a ciclofosfamida, a doxorrubicina e a epirrubicina a 2 casos cada, estando as respetivas frequências apresentadas no Gráfico 6. No que se refere à frequência da sua ocorrência, a anemia, por diminuição de hematócrito e de hemoglobina, foi o efeito adverso mais comum, seguida da trombocitopénia (Tabela 6).

**Gráfico 6. Frequência de toxicidade hematopoiética, por fármaco, em gatos.**



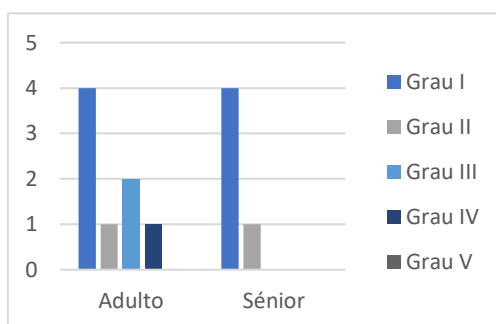
**Tabela 6. Distribuição dos casos de anemia, neutropénia e trombocitopénia nos gatos.**

Efeito adverso	Nº de casos	Frequência
Neutropénia	1	10%
Trombocitopénia	3	30%
Anemia	6	60%

### 3.2.1.1. Neutropénia

Nos canídeos foram identificados: 8 casos de grau I, dos quais 4 em adulto e 4 em sénior; 2 casos de grau II, 1 em adulto e 1 em sénior; 2 casos de grau III em idade adulta; 1 caso de grau IV em adulto (Gráfico 7).

**Gráfico 7. Distribuição dos casos de neutropénia, em função do grau, em cães, por grupos de idade.**

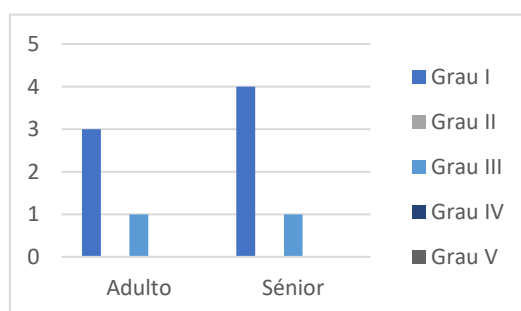


Quanto à espécie felina, foi detetado apenas um caso de neutropénia de grau I num animal sénior.

### 3.2.1.2. Trombocitopénia

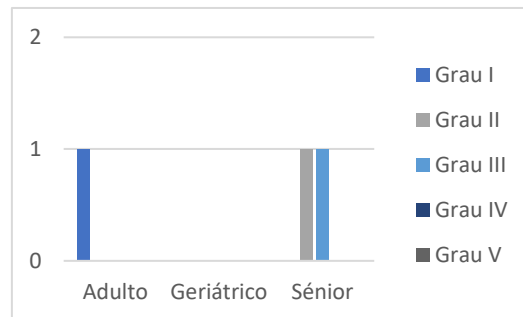
Na espécie canina foram identificados: 7 casos de trombocitopénia de grau I, dos quais 4 em sénior e 3 em adulto; 2 de grau III, 1 em adulto e 1 em idade sénior (Gráfico 8).

**Gráfico 8. Distribuição dos casos de trombocitopénia, em função do grau, em cães, por grupos de idade.**



Nos felídeos foram identificados: 1 caso de trombocitopénia de grau I em adulto, 1 de grau II em sénior e 1 caso de grau III em sénior (Gráfico 9).

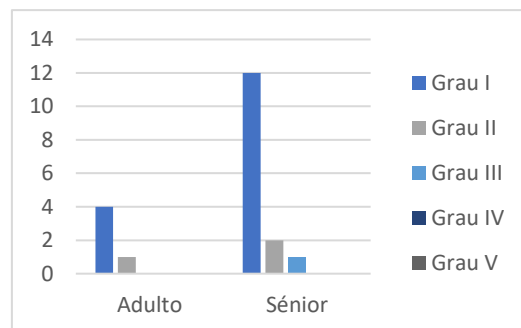
**Gráfico 9. Distribuição dos casos de trombocitopénia, em função do grau, em gatos, por grupos de idade.**



### 3.2.1.3. Anemia

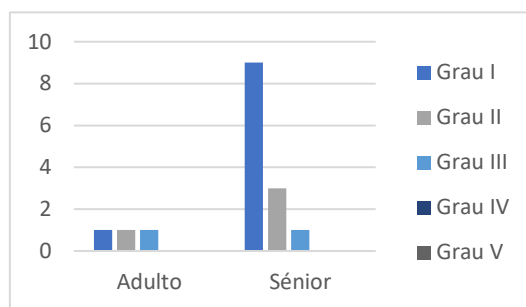
Quanto aos canídeos, a análise do hematócrito revelou: 16 casos de anemia de grau I, dos quais 12 na idade sénior e 4 na idade adulta; 3 de grau II, 2 em sénior e 1 em adulto; 1 caso de anemia de grau III na idade sénior (Gráfico 10).

**Gráfico 10. Distribuição dos casos de diminuição do hematócrito, em função do grau, em cães, por grupos de idade.**



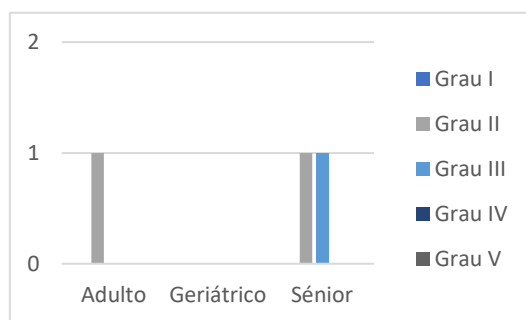
Relativamente à análise dos valores de hemoglobina na espécie canina, detetaram-se: 10 casos de anemia de grau I, dos quais 1 em adulto e 9 na idade sénior; 4 de grau II, 3 em sénior e 1 em adulto; 2 de grau III, 1 em adulto e 1 em sénior (Gráfico 11).

**Gráfico 11. Distribuição dos casos de diminuição de hemoglobina, em função do grau, em cães, por grupos de idade.**



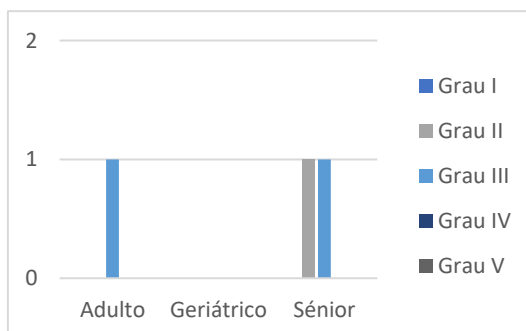
No que se refere à ocorrência de anemia nos felídeos, a partir da análise do hematócrito, detetaram-se: 2 casos de grau II, 1 em sênior e 1 em adulto; 1 caso de grau III em idade sênior (Gráfico 12).

**Gráfico 12. Distribuição dos casos de diminuição do hematócrito, em função do grau, em gatos, por grupos de idade.**



Quanto à análise dos valores de hemoglobina na espécie felina, identificaram-se: 1 caso de grau II na idade sênior; 2 casos de anemia de grau III, 1 em sênior e 1 em adulto (Gráfico 13).

**Gráfico 13. Distribuição dos casos de diminuição de hemoglobina, em função do grau, em gatos, por grupos de idade.**

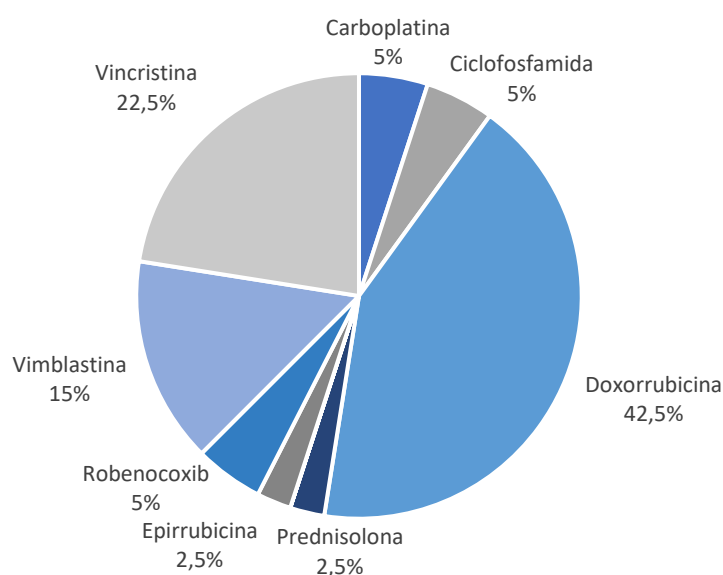


### 3.2.2. Toxicidade gastrointestinal

A toxicidade gastrointestinal ocorreu em 12 dos 24 pacientes canídeos (50%), num total de 40 casos, e dos 7 felídeos, houve manifestações deste efeito adverso em 2 animais (28,57%), tendo-se identificado 6 ocorrências.

Relativamente à espécie canina, a ocorrência de toxicidade gastrointestinal está associada à exposição à doxorrubicina em 17 casos, à vincristina em 9, à vimblastina em 6, à carboplatina, à ciclofosfamida e ao robenacoxib em 2 em cada e à epirrubicina e à prednisolona em 1 em cada, estando as respetivas frequências representadas no Gráfico 14. Quanto às respetivas frequências, a diarreia foi o efeito adverso mais comum, seguido do vômito, da anorexia e da náusea (Tabela 7).

**Gráfico 14. Frequência de toxicidade gastrointestinal, por fármaco, em cães.**

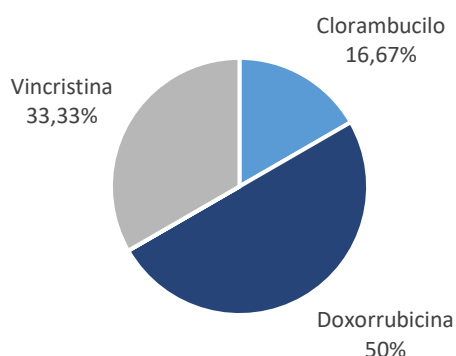


**Tabela 7. Distribuição dos casos de diarreia, vômito, anorexia e náusea nos canídeos.**

Efeito adverso	Nº de casos	Frequência
Anorexia	7	17,5%
Náusea	1	2,5%
Vômito	15	37,5%
Diarreia	17	42,5%

Nos felídeos a doxorrubicina foi responsável por 3 das manifestações de toxicidade, a vincristina por 2 e o clorambucilo por 1, estando as respetivas frequências representadas no Gráfico 15. Relativamente à frequência da sua ocorrência, o vômito foi a manifestação mais comum, seguido da anorexia e da diarreia, não tendo sido identificada náusea (Tabela 8).

**Gráfico 15. Frequência de toxicidade gastrointestinal, por fármaco, em gatos.**



**Tabela 8. Distribuição dos casos de diarreia, vômito, anorexia e náusea nos felídeos.**

Efeito adverso	Nº de casos	Frequência
Anorexia	2	33,33%
Náusea	0	0%
Vômito	3	50%
Diarreia	1	16,67%

### **3.2.2.1. Anorexia**

Nos canídeos foram identificados 7 casos de anorexia de grau II, dos quais 6 na idade adulta e 1 na idade sénior.

Nos felídeos foram identificados 1 caso de anorexia de grau I e 1 caso de anorexia de grau II, ambos em idade sénior.

### **3.2.2.2. Náusea**

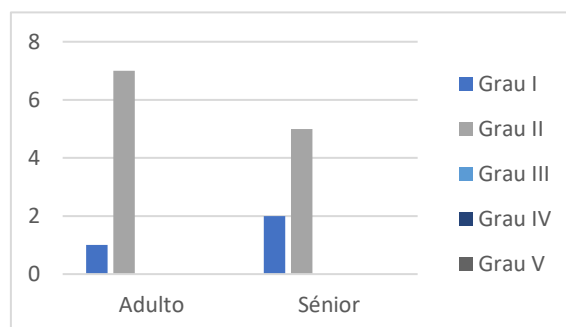
Na espécie canina foi observado apenas um caso de náusea de grau II em idade sénior.

Nos gatos, não foi identificada a ocorrência de náusea.

### **3.2.2.3. Vômito**

Nos cães foram identificadas: 3 manifestações de vômito de grau I, das quais 2 surgiram na idade sénior e 1 na idade adulta; 12 ocorrências de vômito de grau II, das quais 7 em adulto e 5 em sénior (Gráfico 16).

**Gráfico 16. Distribuição dos casos de vômito, em função do grau, nos cães, por grupos de idade.**

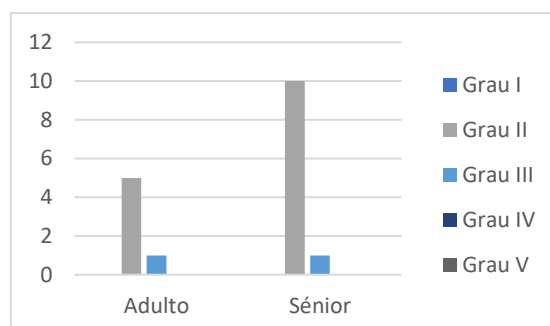


Nos felídeos identificou-se um caso de vômito de grau I em idade geriátrica e dois casos de vômito de grau II em idade sênior.

#### 3.2.2.4. Diarreia

Nos canídeos identificaram-se 15 casos de diarreia de grau II, dos quais 10 ocorreram em idade sênior e 5 na adulta; 2 casos de diarreia de grau III, 1 em adulto e 1 em sênior (Gráfico 17).

**Gráfico 17. Distribuição dos casos de diarreia, em função do grau, nos cães, por grupos de idade.**



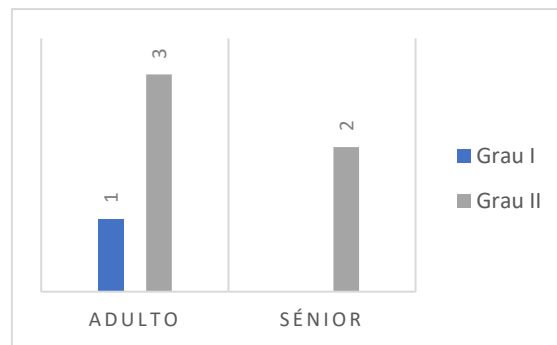
Na espécie felina foi detetado apenas um caso de diarreia de grau II num animal sênior.

#### 3.2.3. Prostração e apatia

Dos 24 cães do estudo, 5 (20,83%) manifestaram prostração e apatia, observando-se 6 ocorrências nesta espécie. Dos 7 felídeos da amostra, foram identificadas prostração e apatia em 2 animais (28,57%), num total de 2 casos.

Nos canídeos, os fármacos associados à manifestação de prostração e apatia foram a doxorubicina, responsável por 3 casos (50%), a vincristina por 2 (33,33%) e a vimblastina por 1 (16,67%) e os casos identificados foram 1 de grau I e 5 de grau II (Gráfico 18).

**Gráfico 18. Distribuição dos casos de prostração e apatia, em função do grau, em cães, por grupos de idade.**



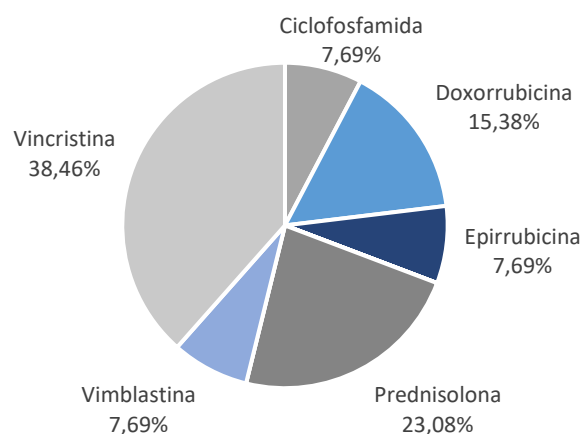
Na espécie felina, a prostração e a apatia surgiram associadas à administração de vincristina e de clorambucilo, responsáveis por 1 caso cada, e foram identificadas 1 manifestação de grau I e 1 de grau II, ambos em idade sénior.

### 3.2.4. Perda de peso

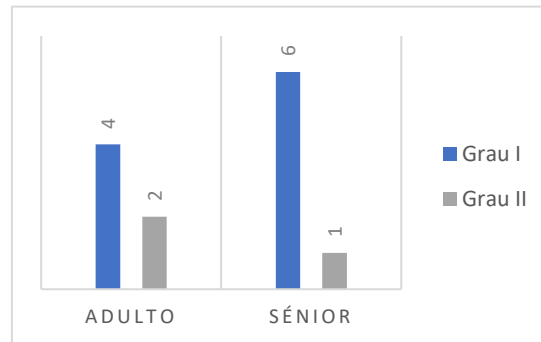
Dos 24 canídeos, 8 pacientes (33,33%) sofreram perda de peso, num total de 13 ocorrências, e dos 7 gatos, a perda de peso ocorreu em 2 animais (28,57%), associados a 3 casos.

Na espécie canina, a perda de peso manifestou-se associada à administração de vincristina, prednisolona, doxorubicina, ciclofosfamida, epirrubicina e vimblastina (Gráfico 19) e consistiu em 10 casos de grau I e 3 de grau II (Gráfico 20).

**Gráfico 19. Frequência de perda de peso, por fármaco, na espécie canina.**



**Gráfico 20. Distribuição dos casos de perda de peso, em função do grau, em cães, por grupos de idade.**



Nos felídeos, a perda de peso ocorreu associada à administração de vincristina, de doxorubicina e de prednisolona, responsáveis por 1 caso cada, tendo sido identificadas 2 manifestações de grau I e 1 de grau II, todos em idade sénior.

### **3.2.5. Alterações oculares**

Num cão adulto foi observado um caso de epífora de grau I, secundário à utilização de doxorubicina.

### **3.2.6. Toxicidade dermatológica**

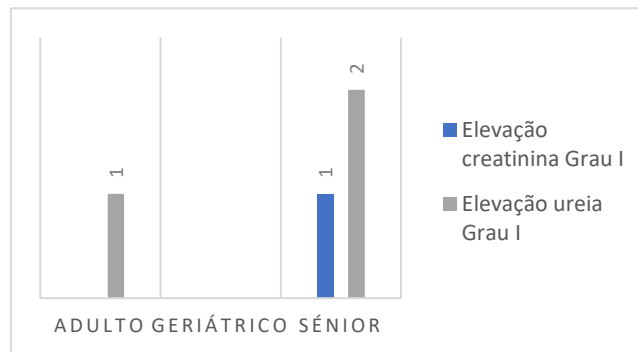
Foram identificados um caso de acne de grau I e um caso de prurido de grau I, ambos ocorridos no mesmo paciente da espécie canina, em idade adulta e associados à utilização de doxorubicina.

### **3.2.7. Nefrotoxicidade**

As manifestações de nefrotoxicidade surgiram em 3 pacientes da espécie felina, tendo sido 3 (75%) casos associados à exposição à epirubicina e 1 (25%) à carboplatina.

Relativamente à elevação da concentração de creatinina plasmática, foi observado um caso de grau I em idade sénior e no que se refere à elevação da ureia, foram observados 3 casos de grau I, 2 em idade sénior e 1 na adulta (Gráfico 21).

**Gráfico 21. Distribuição dos casos de nefrototoxicidade, por grupos de idade, nos gatos.**



### 3.2.8. Hepatotoxicidade

A ocorrência de hepatotoxicidade surgiu em 2 animais da espécie canina, num total de 4 casos, em idade sênior e associados à utilização de prednisolona.

No que se refere à elevação da FAS, detetou-se 1 caso de grau I e 1 caso de grau II e quanto à elevação da ALT, foram observados 2 casos de grau II.

### 3.3. Qualidade de vida

Relativamente às respostas ao inquérito de qualidade de vida, estas não foram obtidas para todas as questões e, em algumas situações, foram excluídas, devido à incongruência dos dados. Dos 31 animais foram contabilizadas: 22 respostas no que se refere ao estado do pelo e 27 sobre o estado da pele; 30 e 28 respostas no que se refere à ingestão de alimento e de água, respetivamente; 24, 29, 29, 30 e 27 respostas sobre a ocorrência de dificuldade de deglutição, vômito, diarreia, dificuldade de defecação e alteração na micção, respetivamente; 21, 18 e 13 respostas no que se refere à manifestação de tosse, alteração na respiração e cansaço, respetivamente; 12, 18, 14, 16, 15 e 15 respostas quanto à ocorrência de redução de mobilidade, dificuldades em andar, correr, levantar, subir e saltar, respetivamente; 29, 28, 30 e 29 respostas no que se refere à presença de dor, queixas vocais de dor, tremores e desconforto a dormir, respetivamente; sobre o estado de alerta, consideraram-se 30 respostas, 26 sobre a vontade de brincar, 22 sobre o nível de atividade e 31 sobre a reação e a felicidade ao ver o dono; 30, 30, 29, 30 e 29 respostas no que se refere à relação animal-dono, à demonstração de ansiedade, agressividade, prostração e inquietação, respetivamente; 30 respostas para cada um dos parâmetros incluídos no grupo de perguntas sobre o estado geral. As Tabelas 9, 10, 11 e 12 representam a frequência das respostas contabilizadas, na totalidade de canídeos e de felídeos, para cada grupo de questões.

**Tabela 9. Frequência das respostas relativas às alterações da higiene, da função gastrointestinal e micção e da função cardiorrespiratória.**

Resposta	Alterações da higiene	Alterações gastrointestinais e da micção	Alterações cardiorrespiratórias
Nunca	70,21%	57,55%	84,62%
Raramente	12,77%	21,58%	11,54%
Algumas vezes	8,51%	17,27%	1,92%
Frequentemente	6,38%	6,6%	0%
Sempre	2,13%	0%	1,92%

**Tabela 10. Frequência das respostas relativas às alterações da mobilidade, do conforto e do comportamento.**

Resposta	Alterações da mobilidade	Presença de dor e desconforto	Alterações comportamentais
Nunca	85,33%	75%	68,24%
Raramente	5,33%	12,07%	14,86%
Algumas vezes	5,33%	9,48%	11,49%
Frequentemente	2,67%	2,59%	4,73%
Sempre	1,33%	0,86%	0,68%

**Tabela 11. Frequência das respostas relativas à manutenção do apetite e consumo de água e da disposição e atividade.**

Resposta	Manutenção do consumo de alimento e água	Manutenção da disposição e atividade
Nunca	0%	0%
Raramente	1,72%	0,71%
Algumas vezes	5,17%	24,29%
Frequentemente	27,59%	30,71%
Sempre	65,52%	44,29%

**Tabela 12. Frequência das respostas relativas à diminuição do bem-estar.**

Resposta	Agravamento do estado geral
Discordo fortemente	51,67%
Discordo	29,17%
Neutro	14,17%
Concordo	4,17%
Concordo fortemente	0,83%

### 3.3.1. Higiene

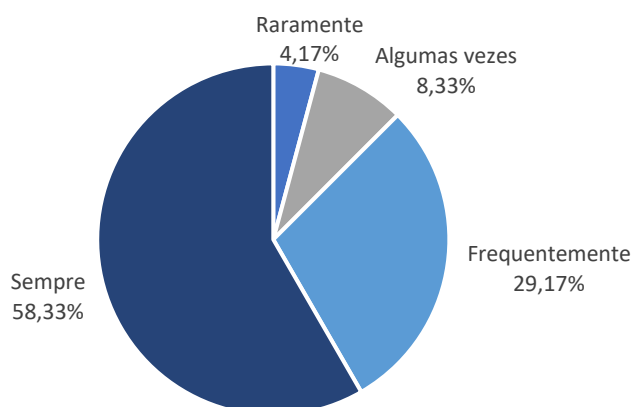
No que se refere ao mau estado do pelo, nos canídeos houve 20 respostas, das quais 14 (70%) foram nunca, 2 (10%) raramente, 2 (10%) algumas vezes, 1 (5%) frequentemente e 1 (5%) sempre. Nos gatos foram contabilizadas 2 respostas, nas quais 1 foi nunca e 1 raramente.

Quanto à existência de sinais de irritação e mau cheiro da pele, nos cães foram contabilizadas 19 respostas, das quais 12 (63,16%) foram nunca, 3 (15,79%) raramente, 2 (10,53%) algumas vezes e 2 (10,53%) frequentemente. Nos felídeos foram obtidas 6 respostas, todas referentes a nunca.

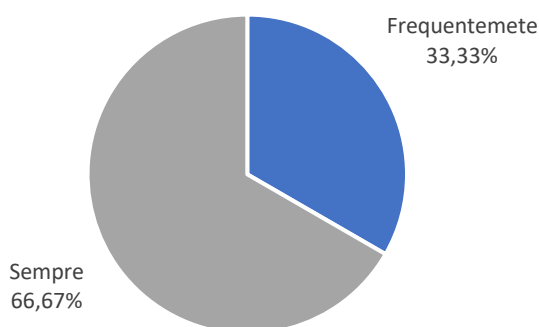
### 3.3.2. Alimentação e consumo de água

No que se refere à ingestão apropriada de alimento, na espécie canina foram contabilizadas 24 respostas, das quais 14 sempre, 7 frequentemente, 2 algumas vezes e 1 raramente (Gráfico 22). Nos gatos foram contabilizadas 6 respostas, das quais 4 sempre e 2 frequentemente (Gráfico 23).

**Gráfico 22. Frequência das respostas relativas à ingestão de alimento, nos canídeos.**



**Gráfico 23. Frequência das respostas relativas à ingestão de alimento, nos felídeos.**



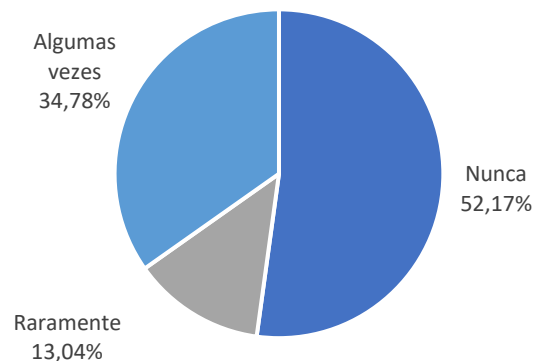
Quanto ao consumo de água, nos cães foram contabilizadas 23 respostas, das quais 16 (69,57%) sempre, 6 (26,09%) frequentemente e 1 (4,35%) algumas vezes. Nos felídeos obtiveram-se 5 respostas, das quais 4 (80%) sempre e 1 (20%) frequentemente.

### 3.3.3. Função gastrointestinal e micção

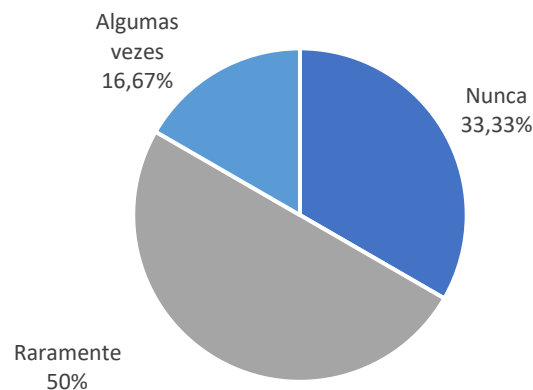
Relativamente à ocorrência de dificuldades de deglutição, nos canídeos foram obtidas 19 respostas, das quais 15 (78,95%) foram nunca, 2 (10,53%) raramente e 2 (10,53%) algumas vezes. Nos gatos foram contabilizadas 5 respostas, das quais 4 (80%) nunca e 1 (20%) raramente.

Quanto à manifestação de náuseas e vômito, nos cães foram contabilizadas 23 respostas, nas quais 12 foram nunca, 8 algumas vezes e 3 raramente (Gráfico 24). Na espécie felina houve 6 respostas, nas quais 3 foram raramente, 2 nunca e 1 algumas vezes (Gráfico 25).

**Gráfico 24. Frequência das respostas relativas à ocorrência de náusea e vômito, nos canídeos.**

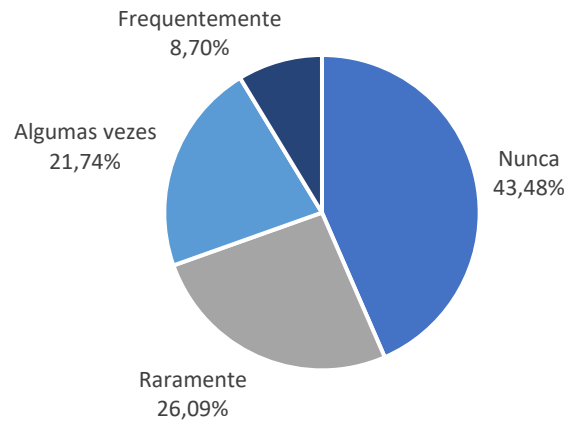


**Gráfico 25. Frequência das respostas relativas à ocorrência de náusea e vômito, nos felídeos.**

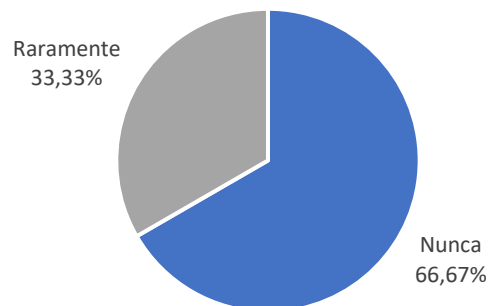


No que se refere à ocorrência de diarreia, nos canídeos houve 23 respostas, das quais 10 foram nunca, 6 raramente, 5 algumas vezes e 2 frequentemente (Gráfico 26). Nos felídeos foram contabilizadas 6 respostas, nas quais 4 nunca e 2 raramente (Gráfico 27).

**Gráfico 26. Frequência das respostas relativas à ocorrência de diarreia, nos canídeos.**



**Gráfico 27. Frequência das respostas relativas à ocorrência de diarreia, nos felídeos.**



Quanto à dificuldade de defecação, nos cães obtiveram-se 24 respostas, das quais 16 (66,67%) foram nunca, 3 (12,5%) raramente e 5 (20,83) algumas vezes. Na espécie felina houve 6 respostas, nas quais 3 foram referentes a nunca e 3 a raramente.

Relativamente a alterações na micção, foram obtidas 21 respostas em cães, das quais 9 (42,86%) foram nunca, 6 (28,57%) raramente, 3 (14,29%) algumas vezes e 3 (14,29%) frequentemente. Nos felídeos houve um total de 6 respostas, tendo sido 5 (83,33%) referentes a nunca e 1 (16,67%) a raramente.

### **3.3.4. Função cardiorrespiratória**

No que se refere à manifestação de tosse, nos canídeos foram registradas 16 respostas, das quais 14 (87,5%) foram referentes a nunca e 2 (12,5%) a raramente. Nos gatos, todas as 5 respostas contabilizadas foram referentes a nunca.

Quanto à ocorrência de alterações na respiração, na espécie canina, das 13 respostas obtidas, 12 (92,31%) foram nunca e 1 (7,69%) foi raramente. Nos gatos, as 5 respostas registadas referiram-se a nunca.

Relativamente à manifestação de cansaço, nos cães foram obtidas 10 respostas, nas quais 6 (60%) foram nunca, 2 (20%) raramente, 1 (10%) algumas vezes e 1 (10%) sempre. Nos gatos, foram obtidas 3 respostas, das quais 2 (66,67%) nunca e 1 (33,33%) raramente.

### **3.3.5. Mobilidade**

Quanto à redução da mobilidade, na espécie canina, obtiveram-se 11 respostas, das quais 5 (45,45%) foram nunca, 2 (18,18%) raramente, 2 (18,18%) frequentemente, 1 (9,09%) algumas vezes e 1 (9,09%) sempre. Nos felídeos foi contabilizada 1 resposta de algumas vezes.

No que se refere às dificuldades em andar, correr e levantar, nos canídeos foram contabilizadas 13, 10 e 11 respostas, respetivamente, todas referentes a nunca. Relativamente à dificuldade em subir e saltar nesta espécie, das 11 respostas obtidas, 7 (63,64%) referiram-se a nunca, 2 (18,18%) a raramente e 2 (18,18%) a algumas vezes.

Nos felídeos as respostas às questões sobre a dificuldade em andar, correr, levantar e subir e saltar foram, no total, 5, 4, 5 e 4, respetivamente, tendo sido todas nunca.

### **3.3.6. Dor e desconforto**

No que se refere à manifestação de dor, nos canídeos houve 24 respostas, nas quais 14 (58,33%) titulares responderam nunca, 6 (25%) raramente, 3 (12,5%) algumas vezes e 1 (4,17%) frequentemente. Nos felídeos foram contabilizadas 5 respostas, das quais 4 (80%) foram nunca e 1 (20%) foi raramente.

Quanto à ocorrência de queixas vocais de dor, os 24 donos de cães responderam, obtendo-se 20 (83,33%) respostas referentes a nunca, 3 (12,5%) a raramente e 1 (4,17%) a algumas vezes. Na espécie felina houve 4 respostas, das quais 3 (75%) nunca e 1 (25%) raramente.

Relativamente à manifestação de tremores, nos cães houve 24 respostas, das quais 15 (62,5%) foram nunca, 4 (16,67%) algumas vezes, 2 (8,33%) raramente, 2 (8,33%) frequentemente e 1 (4,17%) sempre. Nos gatos, 6 responderam nunca.

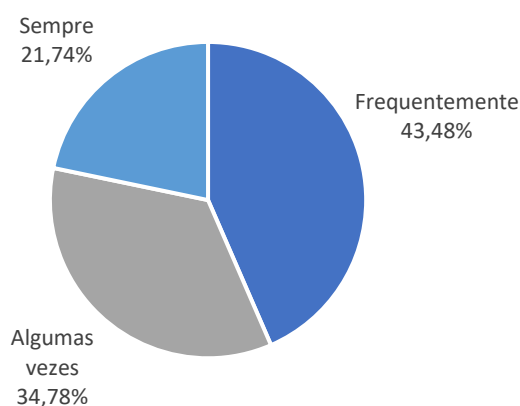
Na questão sobre a manifestação de desconforto a dormir, das 23 respostas contabilizadas na espécie canina, 20 (86,96%) titulares responderam nunca, 2 (8,7%) algumas vezes e 1 (4,35%) raramente. Nos gatos foram contabilizadas as respostas de 6, dos quais 5 (83,33%) classificaram a questão como nunca e 1 (16,67%) como algumas vezes.

### 3.3.7. Disposição e atividade

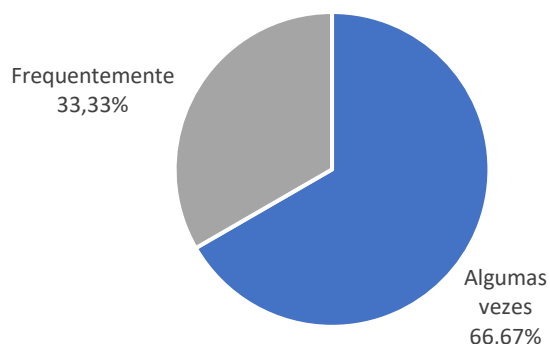
Quanto à questão sobre o estado de alerta dos pacientes, foram contabilizadas 23 respostas dos titulares de cães, dos quais 12 (52,17%) responderam frequentemente, 6 (26,09%) sempre e 5 (21,74%) algumas vezes. Na espécie felina foram contabilizadas as 7 respostas dos titulares, dos quais 3 (42,86%) responderam frequentemente, 2 (28,57%) algumas vezes e 2 (28,57%) sempre.

Relativamente à vontade de brincar foram contabilizadas 23 respostas na espécie canina, das quais 10 foram frequentemente, 8 algumas vezes e 5 sempre (Gráfico 28). Nos gatos obtiveram-se 3 respostas, 2 referentes a algumas vezes e 1 a frequentemente (Gráfico 29).

**Gráfico 28. Frequência das respostas relativas à manifestação de vontade de brincar, nos canídeos.**



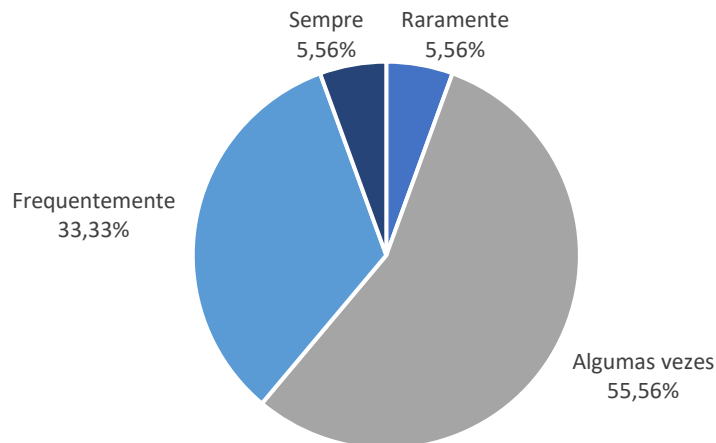
**Gráfico 29. Frequência das respostas relativas à manifestação de vontade de brincar, nos felídeos.**



No que se refere à manutenção do nível de atividade, nos canídeos foram contabilizadas 18 respostas, nas quais 10 titulares responderam algumas vezes, 6

frequentemente, 1 raramente e 1 sempre (Gráfico 30). Nos felídeos houve 4 respostas, todas correspondentes a algumas vezes.

**Gráfico 30. Frequência das respostas relativas à manutenção do nível de atividade, nos canídeos.**



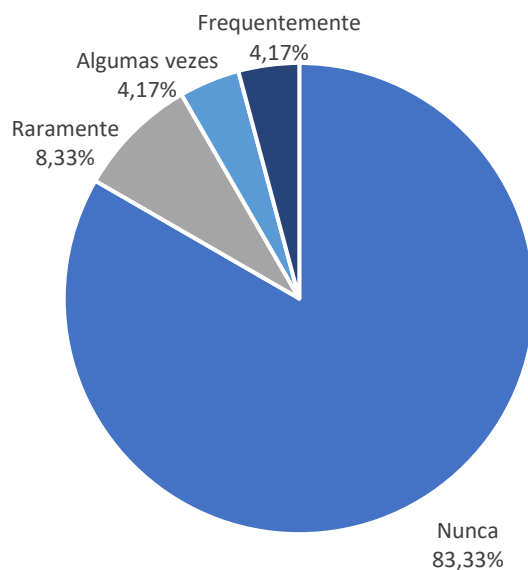
Quanto à ocorrência de reação do paciente à presença do dono, no caso dos cães foram contabilizadas 24 respostas, das quais 18 (75%) foram sempre, 5 (20,83%) frequentemente e 1 (4,17%) algumas vezes. Nos felídeos, foram obtidas 7 respostas, das quais 4 (57,14%) titulares responderam frequentemente e 3 (42,86%) sempre.

No que toca à felicidade do paciente ao ver o dono, dos 24 titulares de cães, 22 (91,67%) responderam sempre e 2 (8,33%) frequentemente. Na espécie felina, dos 7 donos, 5 (71,43%) responderam sempre e 2 (28,57%) algumas vezes.

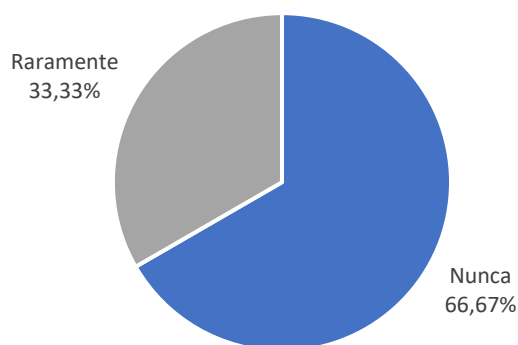
### **3.3.8. Comportamento**

No que se refere à alteração na relação animal-dono, foram obtidas 24 respostas na espécie canina, das quais 20 foram nunca, 2 raramente, 1 algumas vezes e 1 frequentemente (Gráfico 31). Nos felídeos contabilizaram-se 6 respostas, nas quais 4 titulares responderam nunca e 2 raramente (Gráfico 32).

**Gráfico 31. Frequência das respostas relativas à relação animal-dono, nos canídeos.**

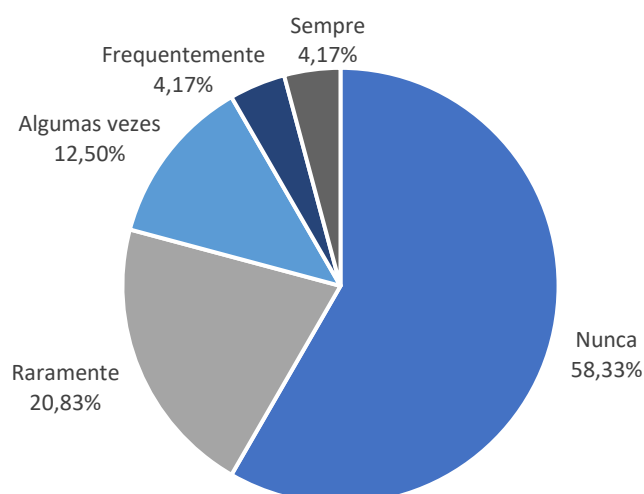


**Gráfico 32. Frequência das respostas relativas à relação animal-dono, nos felídeos.**

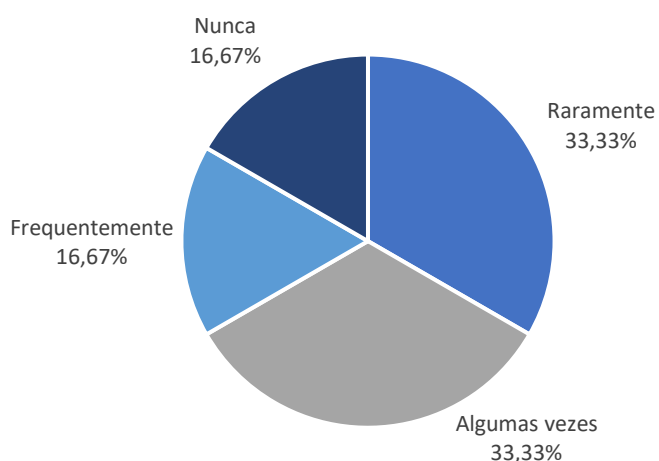


Relativamente à questão sobre diminuição da felicidade e aumento da ansiedade, dos 24 titulares de cães, 14 responderam nunca, 5 raramente, 3 algumas vezes, 1 frequentemente e 1 sempre (Gráfico 33). Na espécie felina foram contabilizadas 6 respostas, das quais 2 foram raramente, 2 algumas vezes, 1 nunca e 1 frequentemente (Gráfico 34).

**Gráfico 33. Frequência das respostas relativas à felicidade e ansiedade, nos cães.**



**Gráfico 34. Frequência das respostas relativas à felicidade e ansiedade, nos gatos.**



Quanto à manifestação de agressividade, na espécie canina, dos 23 titulares que responderam, 20 (86,96%) classificaram a questão como nunca, 2 (8,7%) raramente e 1 (4,35%) frequentemente. Nos gatos contabilizaram-se 6 respostas, das quais 5 (83,33%) nunca e 1 (16,67%) raramente.

No que se refere à ocorrência de prostração, dos 24 donos de cães, 14 (58,33%) responderam nunca, 6 (25%) algumas vezes, 2 (8,33%) raramente e 2 (8,33%) frequentemente. Na espécie felina, foram obtidas 6 respostas, das quais 3 (50%) nunca, 2 (33,33%) raramente e 1 (16,67%) algumas vezes.

Relativamente à manifestação de inquietação, contabilizaram-se as 24 respostas dos titulares de cães, das quais 17 (70,83%) foram nunca, 3 (12,5%) raramente, 3 (12,5%)

algumas vezes e 1 (4,17%) frequentemente. Nos felídeos do estudo, obtiveram-se 5 respostas, destas 3 (60%) nunca, 1 (20%) raramente e 1 (20%) algumas vezes.

### 3.3.9. Estado geral

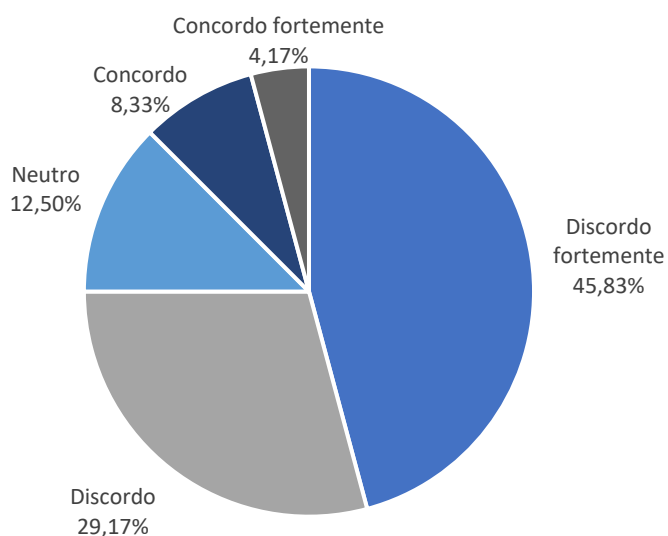
Quando questionados sobre se os seus animais tinham mais dias maus do que bons, no caso dos cães, os 24 titulares responderam, dos quais 12 (50%) classificaram a afirmação como discordo fortemente, 6 (25%) como discordo e 6 (25%) como neutro. Na espécie felina foram contabilizadas 6 respostas, nas quais 3 (50%) donos responderam discordo fortemente, 2 (33,33%) discordo e 1 (16,67%) neutro.

No que se refere à ausência de apreciação da vida, na espécie canina, obtiveram-se 24 repostas, das quais 15 (62,5%) foram discordo fortemente, 7 (29,17%) discordo e 2 (8,33%) neutro. Nos felídeos contabilizaram-se 6 respostas, das quais 3 (50%) foram discordo, 2 (33,33%) discordo fortemente e 1 (16,67%) neutro.

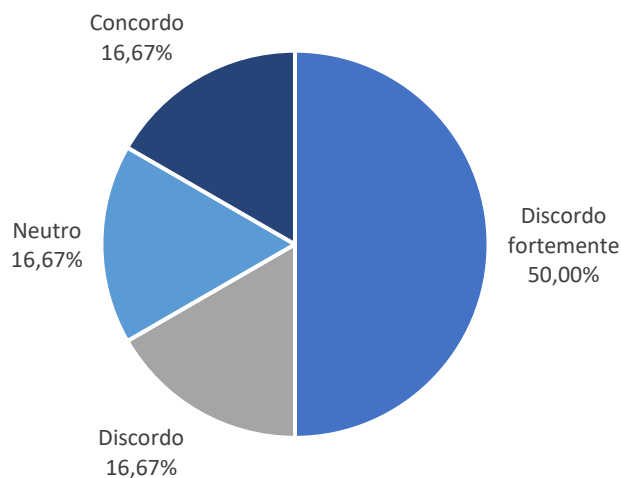
Quanto à manifestação de mau estado geral, dos 24 donos de cães, 13 (54,17%) classificaram a afirmação como discordo fortemente, 7 (29,17%) como discordo, 2 (8,33%) como neutro e 2 (8,33%) como concordo. Na espécie felina, das 6 respostas contabilizadas, 3 (50%) corresponderam a discordo fortemente, 2 (33,33%) a discordo e 1 (16,67%) a neutro.

Quando questionados sobre se consideravam existir diminuição da qualidade de vida, dos 24 donos de cães, 11 discordaram fortemente, 7 discordaram, 3 foram neutros, 2 concordaram e 1 concordou fortemente (Gráfico 35). No caso dos felídeos, dos 6 titulares cujas respostas foram contabilizadas, 3 classificaram a afirmação como discordo fortemente, 1 como discordo, 1 foi neutro e 1 dono concordou (Gráfico 36).

**Gráfico 35. Frequência das respostas relativas à qualidade de vida, nos cães.**



**Gráfico 36. Frequência das respostas relativas à qualidade de vida, nos gatos.**



#### **4. Discussão**

No presente estudo, a frequência de efeitos secundários encontrada foi de 87,1%. Este valor é muito superior ao descrito por Thamm e Vail (2007) e por Vail (2009), que referem que, de uma forma geral, menos de 25% dos animais, submetidos a quimioterapia, manifestam efeitos adversos, assim como à prevalência reportada por Couto (2020), de 5 a 40% de efeitos secundários da quimioterapia no cão e no gato. A diferença encontrada na representatividade de efeitos secundários neste estudo, relativamente ao descrito na literatura, pode-se dever ao próprio estadió avançado da doença, na altura do diagnóstico e do tratamento. De facto, o mesmo verificou-se no estudo realizado por Cunha (2014), no qual se obteve uma frequência de 71,43% de efeitos adversos da quimioterapia, que foi associada ao estado clínico dos animais e à evolução da doença.

No que se refere aos tipos de efeitos adversos identificados, os mais comuns foram a toxicidade hematopoiética, numa frequência de 45,64%, e a gastrointestinal, que representa 30,87% da totalidade dos efeitos secundários observados no estudo. Estes resultados estão de acordo com o descrito por Couto (2020), Dobson (1998), McKnight (2003), Vail (2009) e MacDonald (2009), na medida em que, tanto o trato gastrointestinal como a medula óssea, são os órgãos com maior índice mitótico e, portanto, os mais suscetíveis à ação dos fármacos quimioterápicos. A perda de peso foi o terceiro efeito adverso mais identificado, numa frequência de 10,74%. Este resultado parece ser compatível com a elevada frequência de utilização de prednisolona nos animais do estudo, em 79,17% dos cães e em 85,71% dos gatos, e à qual está associada o aumento do catabolismo e, conseqüente, perda de massa muscular (Ferguson and Hoenig 2018).

Relativamente à manifestação de efeitos deletérios em função da idade dos pacientes, verificou-se, nos cães, uma maior frequência de efeitos secundários em animais sénior (57,26%), comparativamente aos adultos (42,74%). Estes resultados são perfeitamente aceitáveis e esperados. Na espécie felina, a maioria dos efeitos secundários surgiu em pacientes em idade sénior (80%) e adulta (16%), havendo, no entanto, apenas um caso (4%) de toxicidade num animal em idade geriátrica. Esta situação pode ser explicada pela amostra reduzida de gatos incluída no estudo.

No que se refere aos fármacos responsáveis pela ocorrência de efeitos adversos, estes surgiram maioritariamente associados à utilização de doxorubicina, numa frequência de 29,84% nos cães e de 24% nos gatos, e de vincristina, com uma frequência de 23,39% na espécie canina e 32% na felina. Estes resultados são compatíveis com o facto de terem sido dois dos fármacos mais utilizados nos animais do estudo, e em idades mais avançadas, no caso dos canídeos. Na espécie felina, não existem, no entanto, dados suficientes que permitam verificar a ocorrência desta situação. Embora a mielossupressão induzida pela vincristina seja mínima, ao contrário do que acontece com a doxorubicina, ambos os compostos são responsáveis pela ocorrência de toxicidade gastrointestinal (Lana and Dobson 2016). É de referir que não foram identificados efeitos adversos secundários à utilização de L-asparaginase, tanto nos cães como nos gatos do estudo. De facto, além da utilização pouco frequente deste fármaco no estudo, segundo Lana e Dobson (2016), a sua toxicidade consiste essencialmente em reações alérgicas, com doses repetidas. No caso particular dos canídeos, não foi ainda identificada a ocorrência de efeitos secundários associados ao piroxicam e ao meloxicam, o que pode ser explicado pela prática de administração de fármacos protetores gástricos, como o omeprazol, aos animais submetidos a tratamento com estes compostos. Por último, também a lomustina e a mitoxantrona não foram associadas à indução de toxicidade na espécie canina. Esta situação é compatível, não só pela utilização pouco frequente destes compostos no presente estudo, como pelo facto do efeito secundário mais comum consistir em mielossupressão (Lana and Dobson 2016), que se trata de uma reação adversa inerente à grande maioria dos fármacos quimioterápicos e que terá sido, neste estudo, associada a outros compostos.

Relativamente à toxicidade hematopoiética encontrada no estudo, esta ocorreu, nos cães, maioritariamente associada à utilização de ciclofosfamida (24,14%), de vincristina (22,41%) e de doxorubicina (20,69%). No estudo realizado por Tomiyasu et al. (2010), a frequência de mielossupressão, em cães, foi de 57,5%, de 41% e de 26,3%, secundariamente à administração de vincristina, de ciclofosfamida e de doxorubicina, respetivamente. As maiores diferenças encontradas entre o relatado por estes autores e os resultados obtidos surgiram nas prevalências de toxicidade hematológica secundária à utilização de vincristina e de ciclofosfamida, e dever-se-á ao facto de no presente estudo ter sido também identificada,

na espécie canina, a ocorrência de mielossupressão secundária à utilização de outros fármacos, não incluídos no estudo de Tomiyasu et al. (2010). Nos canídeos, a mielossupressão consistiu em anemia (62,07%), neutropénia (22,41%) e trombocitopénia (15,52%) e na espécie felina, em anemia (60%), trombocitopénia (30%) e neutropénia (10%). Estes resultados não são compatíveis com o descrito por Morrison (1998) e Chun et al. (2001), citados por McKnight (2003), e por Lana e Dobson (2016), os quais referem que a neutropénia e a trombocitopénia ocorrem muito mais frequentemente, sendo a anemia induzida pela quimioterapia de rara ocorrência nos animais de companhia. No entanto, Cunha (2014) obteve resultados semelhantes aos encontrados no presente estudo, reportando uma frequência de anemia de 53,45%, que foi superior às de neutropénia e de trombocitopénia. Segundo a mesma autora, estes resultados podem estar associados não só à ação dos compostos quimioterápicos, como a fatores relacionados com o animal e à própria doença. Desta forma, neste estudo, os resultados obtidos podem ser explicados pela grande prevalência de linfoma tanto nos canídeos como nos felídeos da amostra. De facto, a anemia é uma das síndromes paraneoplásicas mais frequentes, estando, além de comumente observada anemia da doença crónica em cães e gatos com doença tumoral, a anemia hemolítica imunomediada e a anemia secundária a mieloptise geralmente mais associadas a tumores linfóides e a distúrbios linfoproliferativos, comparativamente a tumores sólidos (Mellanby 2016). Desta forma, em linfomas, na altura do diagnóstico e antes de qualquer tratamento, é geralmente encontrada esta alteração analítica (Lorimier and Clifford 2017), sendo a sua relevância clínica variável e podendo, em muitos casos, ter um impacto negativo marcado na resposta ao tratamento, na sobrevivência e na qualidade de vida dos pacientes (Mellanby 2016).

No que se refere à caracterização da mielossupressão, nos cães, a neutropénia surgiu com maior frequência em grau I, seguido do grau II e III, com igual frequência, tendo havido apenas um caso de grau IV e ocorreu, mais frequentemente, em animais adultos do que nos seniores, o que pode ser justificado pela diminuição prévia da dose dos fármacos quimioterápicos que é aplicada nos pacientes mais velhos, de forma a prevenir a ocorrência de efeitos secundários, e mais graves. Na espécie felina, a neutropénia foi apenas de grau I e surgiu em idade mais avançada. A trombocitopénia, na espécie canina, foi maioritariamente de grau I e, em menor frequência, de grau III, tendo sido mais prevalente nos animais seniores. Nos gatos, identificou-se, na mesma frequência, trombocitopénia de grau I, em idade adulta, II e III, em idade sénior. A ocorrência de anemia, por diminuição do hematócrito e da hemoglobina, nos canídeos, foi, em maior frequência, de grau I, seguida de grau II e de grau III, e foi mais prevalente nos animais seniores. Nos gatos, aquela foi maioritariamente de grau II e III, tendo sido mais prevalente nos pacientes mais velhos. Estes resultados são compatíveis com o esperado, que os animais de idade mais avançada são mais suscetíveis aos efeitos adversos da quimioterapia. As frequências dos graus de mielossupressão

encontradas neste estudo estão, de uma forma geral, em concordância com as reportadas no estudo realizado por Ahaus et al. (2000), em cães submetidos a protocolos contendo doxorrubicina, e nos quais menos de 30% manifestaram mielossupressão de grau I, II e III e menos de 5% grau IV.

A toxicidade gastrointestinal esteve, nos canídeos do estudo, maioritariamente associada à utilização de doxorrubicina (42,5%) e de vincristina (22,5%). Estes resultados não são compatíveis com o relatado por Tomiyasu et al. (2010), que identificaram uma incidência de toxicidade gastrointestinal de 57,5% e de 17,9% associadas à utilização de vincristina e de ciclofosfamida, respetivamente, tendo sido a incidência de alterações gastrointestinais induzidas pela doxorrubicina muita baixa. Já no que se refere ao relatado por Todorova et al. (2005), tanto a ciclofosfamida como a doxorrubicina foram associadas à manifestação de toxicidade gastrointestinal em 50% dos cães submetidos ao tratamento com estes compostos. Adicionalmente, a manifestação de distúrbios gastrointestinais associados à ciclofosfamida, nos canídeos da amostra, foi de apenas 5%, podendo, mais uma vez, esta situação ser explicada pela grande variedade de compostos incluídos no presente estudo, que são também capazes de induzir alterações gastrointestinais, comparativamente ao realizado por Tomiyasu et al. (2010). Na espécie canina, os efeitos adversos gastrointestinais caracterizaram-se pela manifestação de diarreia (42,5%), de vômito (37,5%), de anorexia (17,5%) e de náusea (2,5%) e nos gatos, a anorexia ocorreu em 33,33% das vezes, o vômito em 50% e a diarreia em 16,67% das manifestações de toxicidade gastrointestinal. Tendo em conta a frequência de anorexia identificada em ambas as espécies, seria expectável uma maior frequência de náusea, não tendo sido sempre possível, no entanto, estabelecer essa ocorrência. Contudo, nos canídeos, a menor prevalência de náusea e, conseqüentemente, de anorexia, pode ser justificada pela prática da administração parenteral de antieméticos, como o maropitant, aquando da realização da sessão de quimioterapia com determinados compostos, podendo, no entanto, a maior frequência de vômito estar associada à administração oral de outros compostos, como o robenacoxib e prednisolona. De facto, os AINEs e os corticoesteróides são responsáveis por ulceração gástrica e, nesta espécie, o robenacoxib esteve associado a 5% das manifestações de toxicidade gastrointestinal e a prednisolona a 2,5% destas. A elevada incidência de diarreia nos canídeos do estudo parece estar associada à doxorrubicina, que é responsável, de acordo com Lana e Dobson (2016), por colite hemorrágica. Já no caso da espécie felina, existe, comparativamente ao que acontece nos canídeos, um aumento proporcional da frequência de vômito e de anorexia. Estes resultados parecem ser compatíveis com o referido por Couto (2020), de que, no geral, os gatos são mais suscetíveis do que os cães à ocorrência desta sintomatologia. De uma forma geral, a toxicidade gastrointestinal consiste no efeito adverso mais observado pelos titulares, sendo,

no entanto, a sintomatologia muito variada (Lana and Dobson 2016), podendo-se tornar, por vezes, difícil a sua interpretação e relato, pelo dono ao médico veterinário.

Nos canídeos, a anorexia foi de grau II e surgiu apenas em adultos, e o vômito surgiu, em maior frequência em grau II e, em menor frequência, em grau I, tendo sido mais prevalente também nos animais adultos do que em idade sénior. Estes resultados podem ser explicados, como referido anteriormente, pela diminuição prévia da dose dos compostos quimioterápicos em animais de idade mais avançada, de forma a prevenir a ocorrência de toxicidade. Já no caso dos gatos, a anorexia surgiu apenas em animais de idade sénior, e foi de grau I e II e o vômito foi, em maior frequência de grau II e em menor frequência de grau I, tendo surgido também nos animais de idade mais avançada. Estes resultados são, por outro lado, compatíveis com o facto de os pacientes mais velhos serem mais suscetíveis aos efeitos adversos da quimioterapia. A ausência de graus superiores aos identificados de anorexia e vômito podem ser justificados pela administração profilática de anti-eméticos. Relativamente à manifestação de diarreia, nos cães, esta foi de grau II e, menos frequentemente, de grau III e foi mais prevalente nos animais de idade mais avançada e na espécie felina, surgiu apenas em idade sénior, estando de acordo com o esperado relativamente à manifestação de toxicidade em função da idade.

No que se refere à manifestação de letargia, este é um dos efeitos adversos mais comuns, mas também o menos relatado, sobretudo quando ligeira e auto-limitante (Lorimier and Clifford 2017). De facto, no presente estudo, dos 8 efeitos secundários identificados, a prostração e a apatia constituíram a quarta manifestação de toxicidade mais comum, mas com uma frequência de apenas 5,37%. Nos canídeos, a manifestação de letargia esteve, em 50% das vezes, associada à administração de doxorubicina, numa frequência de 33,33%, à vincristina e de 16,67% à vimblastina. Estes resultados são compatíveis com o descrito por Lorimier e Clifford (2017), de que esta sintomatologia surge mais comumente alguns dias após a administração de compostos com ação mielossupressiva, como a doxorubicina, e de que não é raro observar-se ocorrência de letargia ligeira, auto-limitante e de curta duração, após uma primeira administração de vincristina, em linfomas *naive*. Nos felídeos, a manifestação de letargia esteve associada também à vincristina (50%) e ao clorambucilo (50%). Apesar de muito bem tolerado, o clorambucilo pode induzir toxicidade gastrointestinal e mielossupressão, assim como a vincristina (Lana and Dobson 2016), o que pode justificar a ocorrência de letargia associada a estes fármacos, neste estudo. De facto, embora a mielossupressão induzida pela vincristina seja mínima, a mesma acaba por ter significado clínico quando este fármaco é usado em associação a outros compostos (Lana and Dobson 2016), tal como o sucedido nos protocolos aplicados nos animais deste estudo.

Na espécie canina, a prostração e a apatia foram mais frequentes, e em maior grau, nos animais adultos do que nos seniores, mais uma vez, possivelmente explicado pela

redução de dose prévia dos compostos nestes. Nos felídeos, a letargia surgiu apenas em animais de idade sénior, o que é também aceitável e esperado.

A perda de peso surgiu em 33,33% dos canídeos do estudo e em 28,57% dos gatos e, na espécie canina esteve 38,46% das vezes associada à vincristina, 23,08% à prednisolona e 15,38% à doxorubicina. Nos felídeos, a perda de peso surgiu também associada a estes fármacos. Tal como referido anteriormente, a prednisolona provoca atrofia muscular (Ferguson and Hoenig 2018) e conseqüente perda de peso. Já a doxorubicina e a vincristina são responsáveis pela indução de toxicidade gastrointestinal (Lana and Dobson 2016), o que poderá justificar a perda de peso associada a estas substâncias. O mesmo pode ser aplicado à ciclofosfamida, à epirrubicina e à vimblastina, também associadas à perda de peso dos cães do estudo e que, de acordo com Lana e Dobson (2016), induzem efeitos adversos a nível gastrointestinal.

No que se refere à caracterização da perda de peso, nos canídeos, a mesma foi mais frequente, e com maior número de casos de maior grau, nos animais de idade mais avançada e na espécie felina, surgiu apenas em animais seniores. Estes resultados estão de acordo com o expectável, no que se refere à suscetibilidade dos animais mais velhos para a manifestação dos efeitos adversos da quimioterapia.

Neste estudo foi também reportada a ocorrência de alterações oculares e de toxicidade dermatológica, com acne e prurido, de baixo grau, no mesmo animal da espécie canina, em idade adulta, e associadas à administração de doxorubicina. As complicações dermatológicas secundárias à quimioterapia são raras em animais de companhia e consistem em necrose tecidual devido a extravasamento, atraso no crescimento do pelo ou alopecia e em hiperpigmentação (Couto 2020), sintomatologia não identificada neste estudo. Desta forma, os resultados obtidos parecem ser compatíveis com uma possível reação alérgica à doxorubicina, cuja ocorrência está, de facto, descrita pela literatura (Dobson 1998; Thamm and Vail 2007; Lana and Dobson 2016; Couto 2020) e cuja relação foi também detetada por Cunha (2014).

Relativamente à nefrotoxicidade identificada no estudo, esta foi pouco frequente e surgiu apenas em animais da espécie felina, associada à epirrubicina (75%) e à carboplatina (25%). Ramsey (2014) reporta que um dos principais efeitos adversos da epirrubicina consiste, entre outros, em nefrotoxicidade, o que é compatível com o observado neste estudo. No que se refere à carboplatina, esta causa nefrotoxicidade (Ramsey 2014) mas de acordo com Lana e Dobson (2016), não tanto quanto a cisplatina, que não está incluída em nenhum protocolo aplicado aos animais do presente estudo, e não requer a realização de diurese. No entanto, sendo excretada pelos rins, exige cuidado na sua utilização em animais com comprometimento renal (Lana and Dobson 2016). As elevações da creatinina e da ureia plasmáticas foram de baixo grau, o que parece estar associado a uma boa prática na dosagem

dos compostos utilizados, e surgiram em maior frequência nos animais de idade sénior, tal como expectável.

Por último, a hepatotoxicidade surgiu em baixa frequência, apenas em cães, de idade sénior, e associada à administração de prednisolona. Está descrito por Ferguson e Hoenig (2018) a ocorrência de hepatopatia associada à utilização de corticoesteróides, o que pode justificar as elevações da FAS e da ALT nestes animais.

Não foram identificados, neste estudo, necrose tecidual local, cistite hemorrágica estéril, cardiotoxicidade, neurotoxicidade, pancreatite, toxicidade pulmonar nem síndrome da lise tumoral aguda. No entanto, uma vez que o estudo decorreu durante um período pré-definido, não foi possível realizar o acompanhamento até ao final do tratamento quimioterápico da maioria dos animais. Desta forma, não se pode garantir que não se desenvolveram efeitos adversos numa fase tardia, nomeadamente, cistite hemorrágica estéril, por utilização crónica de ciclofosfamida, e cardiomiopatia, associada a doses cumulativas de doxorubicina.

No que se refere à análise das respostas dos titulares aos questionários de qualidade de vida, nos grupos relativos à ocorrência de alterações da higiene, da função gastrointestinal e da micção, da função cardiorrespiratória, da mobilidade e do comportamento e à presença de dor e de desconforto, a resposta mais frequente foi nunca, indicando que, no geral, não foram reportadas alterações significativas a estes níveis, nem presença de dor ou desconforto, associadas ao tratamento quimioterápico. Naqueles que detetaram alterações, a resposta mais frequente destes foi, ainda assim, raramente.

Quanto à manutenção da ingestão de alimento e de água e da disposição e atividade, a resposta mais frequente foi sempre, havendo uma percentagem muito pequena de donos que raramente detetaram alterações a estes níveis, e não tendo havido respostas referentes a nunca. Estes resultados são compatíveis com uma boa manutenção do apetite e do nível de atividade dos animais a realizar quimioterapia.

Relativamente ao grupo de questões sobre o estado geral dos pacientes do estudo, a resposta mais frequente às questões relativas ao maior número de dias maus do que bons, não apreciação da vida, pioria do estado geral e diminuição da qualidade de vida foi discordo fortemente, tendo havido uma percentagem muito pequena de titulares que consideraram existir diminuição do bem-estar e da qualidade de vida dos seus animais.

Quando questionados acerca do estado do pelo, 70% dos titulares de cães responderam não estar em mau estado durante o tratamento quimioterápico, tendo apenas 10% considerado uma maior frequência desta alteração nos seus animais. Quanto aos felídeos, não foram identificadas alterações significativas quanto ao estado do pelo por parte dos donos. No que se refere à presença de irritação e mau cheiro da pele, nos gatos não foi identificada sintomatologia e, nos cães, 63,16% dos titulares não detetaram estas alterações

e apenas 21,06% consideraram existir uma maior frequência das mesmas. Estes resultados são compatíveis com o observado clinicamente, uma baixa incidência de alterações, tendo, inclusivamente as mesmas sido atribuídas a resposta alérgica. Já num estudo conduzido por Tzannes et al. (2008), acerca da qualidade de vida de gatos a realizar protocolo quimioterápico para linfoma, 35% dos donos reportaram ocorrer queda de pelo e 16% a perda de vibrissas. As diferenças significativas encontradas no presente estudo podem-se dever às próprias características da amostra de felídeos e ao menor período de tempo para o acompanhamento dos casos.

Relativamente ao consumo de alimento, 58,33% e 29,17% dos donos de cães responderam que este ocorreu sempre e frequentemente, respetivamente, tendo sido poucos aqueles que consideraram existir diminuição do apetite. Quanto aos titulares dos felídeos, todos responderam que a alimentação do seu animal se manteve normal durante o tratamento. No que se refere à ingestão de água, também não ocorreram alterações significativas detetadas pelos donos, em ambas as espécies. De facto, a baixa frequência de náusea e de anorexia identificada no estudo é compatível com a ausência de queixas a este nível, por parte daqueles, em consulta, não sendo, no entanto, compatível com o identificado por Tzannes et al. (2008), em que 29% dos de gatos relataram perda de apetite. Já Mellanby et al. (2003), no seu estudo sobre qualidade de vida de cães a realizar quimioterapia para linfoma, reportaram que apenas 4% relataram a ocorrência de inapetência.

No que se refere à manifestação de dificuldades de deglutição, em ambas as espécies, não foi reportada pelos donos um grande número de ocorrências. Quanto à ocorrência de náuseas e vómitos, mais de metade dos de cães reportaram nunca terem surgido e 34,78% e 13,04% responderam algumas vezes e raramente, respetivamente. Relativamente aos felídeos, 50% dos titulares relataram ocorrências raras de náusea e vômito e 16,67% reportaram que estes ocorreram algumas vezes. Quando questionados acerca da ocorrência de diarreia, 56,53% dos donos de cães reportaram que houve e 66,67% dos de gatos relataram a sua ausência. Estes resultados são compatíveis com os encontrados no estudo da toxicidade gastrointestinal e, de uma forma geral, com os obtidos por Mellanby et al. (2003) e por Tzannes et al. (2008), de que 16% dos titulares de cães relataram a ocorrência de vômito e/ou diarreia, 23% dos de gatos a manifestação de vômito e 3% destes a ocorrência de diarreia. Quanto à dificuldade em defecar, a maioria dos titulares de cães reportou que nunca ocorreu e 50% dos de gatos relatou a sua rara ocorrência. De facto, também no estudo de Tzannes et al. (2008), 3% dos donos de felídeos reportou a ocorrência de obstipação. No que toca às alterações da micção, 28,57%, 14,29% e 14,29% dos donos de cães relataram que estas surgiram raramente, algumas vezes e frequentemente, respetivamente, e 83,33% dos de gatos responderam que nunca ocorreram. De acordo com os resultados de Mellanby et al. (2003) e de Tzannes et al. (2008), 8% dos canídeos manifestaram incontinência urinária e 8%

foram diagnosticados com cistite e 3% dos gatos manifestaram incontinência e 3% tiveram infecção do trato urinário. Neste estudo, no entanto, as queixas dos titulares não se traduziram em toxicidade urinária.

Relativamente à manifestação de tosse, todos os titulares de gatos e 87,5% dos de cães responderam que esta nunca surgiu, tendo apenas 12,5% destes referido ocorrências raras desta sintomatologia. Quanto a alterações da respiração, todos os donos de gatos e 92,31% dos de cães responderam que os seus animais nunca manifestaram essas ocorrências, tendo apenas 7,69% destes relatado que estas surgiram raramente. Do ponto de vista clínico, os relatos dos titulares acerca da função cardiorrespiratória dos seus animais não estiveram associados a toxicidade respiratória. No entanto, nos resultados obtidos por Mellanby et al. (2003) e por Tzannes et al. (2008), de facto, 4% dos canídeos sofreram infeções respiratórias e 4% tiveram um episódio de síncope e 3% dos gatos manifestaram dificuldades respiratórias. No que se refere ao cansaço, 40% dos titulares de cães reportaram que este surgiu pelo menos uma vez e 33,33% dos de gatos relataram a sua rara ocorrência. Também Silveira (2016) identificou a presença de cansaço em 45,7% dos canídeos e em 57,1% dos felídeos do seu estudo. No entanto, clinicamente, estas alterações não foram associadas à realização de quimioterapia.

No que se refere à redução da mobilidade, na espécie canina, identificou-se que 18,18% dos donos responderam que esta surgiu tanto raramente como frequentemente e 9,09% respondeu algumas vezes e sempre. Nos felídeos, um dono respondeu algumas vezes. Quanto às dificuldades em andar, correr e levantar, todos os de cães responderam que estas não se manifestaram e relativamente às dificuldades em subir e saltar, a resposta mais frequente foi nunca, mas, tendo surgido, foi em baixa frequência. No que se refere à manifestação destas dificuldades nos felídeos, nenhum titular reportou a sua ocorrência. Tzannes et al. (2008), no entanto, identificaram que 3% dos de gatos reportaram a ocorrência de quedas.

Quanto à manifestação de dor, 41,67% dos titulares de cães reportaram a sua ocorrência em pelo menos uma ocasião e, dos de felídeos, 20% responderam que surgiu raramente. No entanto, quando questionados se os seus animais se queixavam vocalmente de dor, 83,33% dos canídeos e 75% dos gatos não manifestaram esse comportamento em nenhuma ocasião. Da mesma forma, sobre a ocorrência de tremores, todos os donos de gatos responderam nunca e apenas uma pequena percentagem dos de cães reportaram a sua manifestação em baixa frequência. E no que se refere aos relatos de desconforto a dormir, a grande maioria dos titulares dos animais do estudo responderam que este nunca foi identificado durante o tratamento quimioterápico. Do ponto de vista clínico, também não foram identificados dor ou desconforto associados à quimioterapia mas, de facto, Silveira (2016) relatou a sua ocorrência em 14,3% dos cães e em 35,71% dos gatos.

No que se refere ao estado de alerta, 78,26% dos titulares de cães e 71,43% dos de gatos relataram que este se manteve frequentemente ou sempre. Quanto à vontade de brincar, a maioria dos donos de cães reportou que esta se manteve frequentemente e 66,67% dos de gatos relatou que nem sempre se manteve. Estes resultados parecem estar, no entanto, relacionados com a própria diferença das duas espécies na manifestação deste comportamento. Relativamente ao nível de atividade, todos os titulares de gatos e 55,56% dos de cães relataram que este nem sempre se manteve. De facto, no estudo de Tzannes et al. (2008), 16% dos de gatos relataram que estes passavam mais tempo a dormir do que acordados e Silveira (2016) identificou uma descida ligeira do índice médio de atividade, o qual, de 1 a 5, foi de 3,65 nos cães e de 3,9 nos gatos. Quando questionados sobre se o seu animal reagia à sua presença, 75% dos donos de cães responderam sempre e 57,14% dos de gatos frequentemente e, embora pouco significativa, esta diferença pode-se dever, mais uma vez, à própria diferença entre espécies. Já relativamente à felicidade do animal na presença do dono, em ambas as espécies, a resposta mais frequente foi sempre. Da mesma forma, no estudo de Silveira (2016), o índice médio de disposição, de 1 a 5, foi semelhante para os cães e para os gatos da sua amostra, 3,79 e 3,78, respetivamente.

Sobre a relação animal-dono, a grande maioria dos titulares dos animais de ambas as espécies responderam que esta nunca se alterou durante o tratamento. Já quando questionados sobre a diminuição da felicidade e aumento da ansiedade, apesar de pouco mais de metade dos de canídeos terem referido que nunca ocorreu, um total de 20,84% detetou, pelo menos, algum grau desta alteração. No caso dos gatos, a grande maioria dos titulares reportou ter ocorrido diminuição da felicidade e aumento da ansiedade. No que se refere à demonstração de agressividade durante o período de tratamento, as respostas mais frequentes, em ambas as espécies, foram nunca. Já sobre a ocorrência de prostração, apesar de cerca de metade dos donos de cães e de gatos não terem relatado a sua ocorrência, uma percentagem considerável dos mesmos considerou ter ocorrido, pelo menos, algum grau de letargia durante o período de tratamento. Da mesma forma, Tzannes et al. (2008) e Mellanby et al. (2003) identificaram algum nível de depressão e de letargia que foram observadas pelos donos e no presente estudo, a avaliação clínica dos animais revelou uma frequência de 5,37% de prostração e apatia. Relativamente à demonstração de inquietação, 12,5% e 4,17% dos de cães responderam que esta se manifestou algumas vezes e frequentemente, respetivamente, e 20% dos de gatos responderam raramente e algumas vezes. Da mesma forma, de acordo com o referido por Tzannes et al. (2008), 3% dos de gatos reportaram a manifestação de *stress* e de medo por parte dos seus animais, durante o período de tratamento.

Quando questionados sobre se os seus animais tinham mais dias maus do que bons, metade dos titulares de cães e de gatos discordaram fortemente, não tendo nenhum deles

concordado com a afirmação. No que se refere à ausência de apreciação da vida, as respostas mais frequentes por parte dos titulares de ambas as espécies foram discordo e discordo fortemente, tendo uma pequena percentagem sido neutros. Quanto à manifestação de mau estado geral, embora cerca de metade dos donos dos cães e dos gatos ter discordado fortemente com a afirmação, no caso da espécie canina, 8,33% respondeu concordo. Por último, quando questionados se havia diminuição da qualidade de vida dos seus animais, no caso dos cães, a maioria dos discordou fortemente, 29,17% discordou, 12,5% foi neutro, 8,33% responderam concordo e 4,17% concordou fortemente. Sobre os titulares de gatos, metade discordou fortemente e 16,67% discordou, foi neutro e concordou. Estes resultados parecem compatíveis com o descrito por Mellanby et al. (2003), por Tzannes et al. (2008) e por Silveira (2016). No seu estudo, Mellanby et al. (2003) identificou que 68% dos de cães consideram que a qualidade de vida do seu animal, durante o período de quimioterapia, foi boa e 32% considerou ter sido razoável durante o mesmo, não tendo nenhum respondido que foi má. No caso dos gatos, Tzannes et al. (2008) reportam que a mediana na classificação da qualidade de vida, de 1 (pior possível) a 10 (melhor possível), na altura do diagnóstico e antes do tratamento, foi 4, enquanto durante o período de quimioterapia foi 7. Silveira (2016) reportou que 51,02% dos animais mantiveram-se estáveis durante o tratamento e que 40,82% melhoraram o seu estado geral após o mesmo.

Teria sido útil a obtenção de índices de qualidade de vida previamente ao tratamento, que possibilitariam avaliar a evolução do bem-estar no decurso do mesmo. Contudo, a construção do inquérito respeitou os temas identificados por Duarte (2016) e outros autores como sendo relevantes na apreciação da qualidade de vida, tendo sido possível retirar algumas conclusões acerca da influência da quimioterapia no bem-estar destes animais.

## **5. Conclusão**

Os fármacos quimioterápicos constituem uma ferramenta muito importante no tratamento de animais com doença oncológica, estando a quimioterapia associada, de uma forma geral, a um aumento do tempo de sobrevivência. No entanto, por se tratar de compostos com uma margem terapêutica muito estreita, os compostos quimioterápicos estão associados à indução de toxicidade, que se pode manifestar de forma variada e afetar a qualidade de vida dos pacientes. Assim, torna-se necessária uma avaliação adequada do equilíbrio entre os benefícios do tratamento e os riscos inerentes ao mesmo, tentando-se, sobretudo, preservar o bem-estar animal.

Este estudo teve como objetivo quantificar e caracterizar a ocorrência de efeitos adversos da quimioterapia antineoplásica em 31 animais, submetidos a pelo menos 1 sessão, assim como avaliar a qualidade de vida dos mesmos, durante o período de tratamento. Identificou-se uma frequência de 87,1% de efeitos secundários, mais de metade dos mesmos

a nível hematológico e gastrointestinal, a grande maioria de baixo grau e não necessitando, portanto, de tratamento intensivo, que surgiram nos animais de idade mais avançada e maioritariamente relacionados com a utilização de doxorubicina e de vincristina. No que se refere à manifestação de anemia, colocou-se a hipótese da mesma não ter surgido, na totalidade das suas ocorrências, como consequência do tratamento quimioterápico *per si*, mas também como um agravamento de uma condição pré-existente.

Embora o conceito de qualidade de vida, em medicina veterinária, não seja fácil de definir, através da aplicação de questionários aos donos, é possível adquirir informação sobre os fatores que estão intimamente relacionados com o bem-estar, e que só podem ser observados pela pessoa próxima ao paciente. Desta forma, foi também possível neste trabalho, avaliar a perceção dos donos dos animais a realizar quimioterapia sobre os indicadores de qualidade de vida considerados para o estudo. Chegou-se à conclusão de que, embora se tenham detetado algumas a raras alterações na higiene, nas funções gastrointestinal, urinária e cardiorrespiratória e na mobilidade, estas não afetaram significativamente o conforto, o comportamento e a disposição, e a grande maioria dos donos não considerou que tivesse ocorrido diminuição da qualidade de vida dos seus animais.

Por último, ao analisar tanto as respostas ao questionário de qualidade de vida, assim como o historial clínico dos pacientes identificou-se, de uma forma geral, concordância entre as observações dos donos, a sintomatologia registada em consulta e as alterações analíticas identificadas. É, no entanto, de referir que não foram associadas a manifestações de toxicidade da quimioterapia as alterações urinárias, cardiorrespiratórias e da mobilidade reportadas pelos titulares. Da mesma forma, as manifestações de dor e de desconforto consideradas pelos titulares não tiveram, do ponto de vista clínico, a mesma relevância, o que sugere, naturalmente, alguma subjetividade na avaliação destes parâmetros pela pessoa que cuida do animal. Ainda assim, considera-se importante a associação da abordagem clínica à perspetiva do dono, na avaliação do bem-estar e da viabilidade na realização de quimioterapia nos seus animais.

## Bibliografia

Ahaus EA, Couto CG, Valerius KD. 2000. Hematological toxicity of doxorubicin containing protocols in dogs with spontaneously occurring malignant tumors. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 36: 422-426.

Alt K. 2020. Life Expectancy Of Dogs: How Long Will My Dog Live?. *Canine Journal* [internet]. [place unknown]: Cover Story Media. [updated 2020 Oct 23; accessed 2020 Oct 25]. <https://www.caninejournal.com/life-expectancy-of-dogs/>

American Animal Hospital Association [internet]. 2020a. Canine Life Stage Definitions. Colorado: American Animal Hospital Association. [accessed 2020 Oct 22]. <https://www.aaha.org/aaha-guidelines/life-stage-canine-2019/canine-life-stage-definitions/>

American Animal Hospital Association [internet]. 2020b. Life stage classification. Colorado: American Animal Hospital Association. [accessed 2020 Oct 22]. <https://www.aaha.org/aaha-guidelines/life-stage-feline-configuration/life-stage-classification/>

American Kennel Club [internet]. 2020. Dog Breeds. [place unknown]: The American Kennel Club. [accessed 2020 Oct 25]. <https://www.akc.org/dog-breeds/>

Bergman PJ, MacEwen EG, Kurzman ID, Henry CJ, Hammer AS, Knapp DW, Hale A, Kruth SA, Klein MK, Klausner J, et al. 1996. Amputation and carboplatin for treatment of dogs with osteosarcoma: 48 cases (1991 to 1993). *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 10(2):76-81.

Bertelli G, Gozza A, Forno GB, Vidili MG, Silvestro S, Venturini M, Del Mastro L, Garrone O, Rosso R, Dini D. 1995. Topical dimethylsulfoxide for the prevention of soft tissue injury after extravasation of vesicant cytotoxic drugs: a prospective clinical study. *Journal of Clinical Oncology*. 13(11): 2851-2855.

Biller B. 2014. Metronomic chemotherapy in veterinary patients with cancer: rethinking the targets and strategies of chemotherapy. *Vet Clin Small Anim*. 44: 817-829.

Biller B, Berg J, Garrett L, Ruslander D, Wearing R, Abbott B, Patel M, Smith D, Bryan C. 2016. Oncology guidelines for dogs and cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 52(4):181-204.

Bonnett BN, Egenvall A, Olson P, Hedhammar A. 1997. Mortality in insured Swedish dogs: rates and causes of death in various breeds. *The Veterinary Record*. 141: 40-44.

Boothe DM. 2012. *Small animal clinical pharmacology & therapeutics*. 2nd ed. Missouri: Elsevier Saunders.

Bottomley A, Flechtner H, Efficace F, Vanvoorden V, Coens C, Therasse P, Velikova G, Blazeby J, Greimel E. 2005. Health related quality of life outcomes in cancer clinical trials. *European Journal of Cancer*. 41: 1697–1709.

Bronden L, Flagstad A, Kristensen A. 2007. Veterinary cancer registries in companion animal cancer: a review. *Veterinary and Comparative Oncology*. 5(3): 133-144.

Calia CM, Hohenhaus AE, Fox PR, Meleo KA. 1996. Acute tumor lysis syndrome in a cat with lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 10(6): 409–411.

Carey SA. 2017. Clinical evaluation of the respiratory tract. In: Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat. 8th edition. Missouri: Elsevier. p. 2674-2696.

Charney SC, Bergman PJ, McKnight JA, Farrelly J, Novosad CA., Leibman NF, Camps-Palau MA. 2005. Evaluation of intracavitary mitoxantrone and carboplatin for treatment of carcinomatosis, sarcomatosis and mesothelioma, with or without malignant effusions: a retrospective analysis of 12 cases (1997–2002). *Veterinary and Comparative Oncology*. 3(4): 171-181.

Couto CG. 2020. Principles of cancer treatment. In: Small animal internal medicine. 6th edition. Missouri: Elsevier. p. 1265-1268.

Couto CG. 2020. Complications of cancer chemotherapy. In: Small animal internal medicine. 6th edition. Missouri: Elsevier. p. 1276-1287.

Coppoc GL. 2009. Chemotherapy of neoplastic diseases. In: Riviere JE, Papich MG, editors. *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 9th edition. Iowa: Wiley- Blackwell. p.1205-1231.

Cunha ESG. 2014. Avaliação dos efeitos secundários dos fármacos quimioterápicos em animais de companhia- estudo retrospectivo. [dissertação de mestrado]. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa.

Detmar SB, Aaronson NK. 1998. Quality of life assessment in daily clinical oncology practice: a feasibility study. *European Journal of Cancer*. 34(8): 1181-1186.

Dobson JM, Lascelles BDX, editors. 2016. *BSAVA manual of canine and feline oncology*. 3rd edition. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.

Dobson JM. 2016a. Clinical staging and the TNM classification. In: Dobson JM, Lascelles BDX, editors. *BSAVA manual of canine and feline oncology*. 3rd edition. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association. p. 20-29.

Dobson JM. 2016b. Introduction: cancer in cats and dogs. In: Dobson JM, Lascelles BDX, editors. *BSAVA manual of canine and feline oncology*. 3rd edition. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association. p. 1-5.

Dobson J. 1998. Options for the use of chemotherapy in small animals: Part 1. Anticancer drugs. *In Practice*. 20: 403-413.

Dobson JM, Samuel S, Milstein H, Rogers K, Wood JLN. 2002. Canine neoplasia in the UK: estimates of incidence rates from a population of insured dogs. *Journal of Small Animal Practice*. 43: 240-246.

Dorman DC, Coddington KA, Richardson RC. 1990. 5-Fluorouracil toxicosis in the dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 4(5):254-257.

Dowling PM [internet]. 2015. Drugs to control or stimulate vomiting (monogastric). Kenilworth: Merck Sharp & Dohme Corp.; [updated 2015 Mar; accessed 2021 Abr 24]. <https://www.msdsvetmanual.com/pharmacology/systemic-pharmacotherapeutics-of-the-digestive-system/drugs-to-control-or-stimulate-vomiting-monogastric>

Duarte CSF. 2016. Contribuição para o reconhecimento da dor oncológica em cães-possíveis indicadores de qualidade de vida e bem-estar. [dissertação de mestrado]. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa.

Ettinger SJ, Feldman EC, Etienne C. 2017. Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat. 8th edition. Missouri: Elsevier.

Fan TM. 2014. Pain management in veterinary patients with cancer. *Vet Clin Small Anim.* 44: 989-1001.

Ferguson DC, Hoenig M. 2018. Glucocorticoids, mineralocorticoids, and adrenolytic drugs. In: Riviere JE, Papich MG, editors. *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 10th edition. Iowa: Wiley- Blackwell. p. 719-762.

Frimberger AE, Moore AS. 2017. Principles and practice of chemotherapy. In: *Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat*. 8th edition. Missouri: Elsevier. p. 4930-4939.

Giuffrida MA, Kerrigan SM. 2014. Quality of life measurement in prospective studies of cancer treatments in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 28: 1824-1829.

Hahn KA, Fletcher CM, Legendre AM. 1996. Marked neutropenia in five tumor-bearing cats one week following single-agent vincristine sulfate chemotherapy. *Veterinary Clinical Pathology.* 25(4): 121-123.

Hahn KA, Oglivie G, Rusk T, Devauchelle P, Leblanc A, Powers B, Leventhal PS, Kinet J-P, Palmerini F, Dubreuil P, Moussy A, Hermine O. 2008. Masitinib is safe and effective for the treatment of canine mast cell tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 22: 1301-1309.

Hallman BE, Hauck ML, Williams LE, Hess PR, Suter SE. 2019. Incidence and risk factors associated with development of clinical cardiotoxicity in dogs receiving doxorubicin. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 1-9.

Hammer AS, Carothers MA, Harris CL, O'Keefe DA, Ayl RD, Peterson JL, Shank KA, Couto CG. 1994. Unexpected neurotoxicity in dogs receiving a cyclophosphamide, dactinomycin, and 5-fluorouracil chemotherapy protocol. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 8(3): 240-243.

Hansen K, Khanna C. 2004. Spontaneous and genetically engineered animal models: use in preclinical cancer drug development. *European Journal of Cancer.* 40: 858-880.

Henry CJ, Flesner BK. 2020. Chemical, physical and hormonal factors. In: *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 6th edition. Missouri: Elsevier. p.13-19.

Iliopoulou MA, Kitchell BE, Yuzbasiyan-Gurkan V. 2013. Development of a survey instrument to assess health-related quality of life in small animal cancer patients treated with chemotherapy. *Journal of the American Veterinary Medical Association.* 242(12): 1679-1687.

Jermym K, Lascelles BDX. 2016. Principles of oncology surgery. In Dobson JM, Lascelles BDX, editors. *BSAVA manual of canine and feline oncology*. 3rd edition. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association. p. 44-59.

Jones PD, de Lorimier L-P, Kitchell BE, Losonsky JM. 2003. Gemcitabine as a radiosensitizer for nonresectable feline oral squamous cell carcinoma. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 39: 463-467.

Knapp DW, Richardson RC, Bonney PL, Hahn K. 1988. Cisplatin therapy in 41 dogs with malignant tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2: 41-46.

Knapp DW, Richardson RC, Bottoms GD, Teclaw R, Chan TCK. 1992. Phase I trial of piroxicam in 62 dogs bearing naturally occurring tumors. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 29: 214-218.

Knapp DW, Richardson RC, DeNicola DB, Long GG, Blevins WE. 1987. Cisplatin toxicity in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1(1): 29-35.

Knottenbelt CM, Simpson JW, Tasker S, Ridyard AE, Chandler ML, Jamieson PM, Welsh EM. 2000. Preliminary clinical observations on the use of piroxicam in the management of rectal tubulopapillary polyps. *Journal of Small Animal Practice*. 41(9): 393-397.

Laberke S, Zenker I, Hirschberger J. 2014. Mesna and furosemide for prevention of cyclophosphamide-induced sterile haemorrhagic cystitis in dogs- a retrospective study. *Veterinary Record*. p. 1-5.

Lana SE, Dobson JM. 2016. Principles of chemotherapy. In Dobson JM, Lascelles BDX, editors. *BSAVA manual of canine and feline oncology*. 3rd edition. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association. p. 69-79.

Leach TN, Childress MO, Greene SN, Mohamed AS, Moore GE, Schrempp DR, Lahrman SR, Knapp DW. 2012. Prospective trial of metronomic chlorambucil chemotherapy in dogs with naturally occurring cancer. *Veterinary and Comparative Oncology*. 10(2): 102-112.

Lees P. 2018. Analgesia, antiinflammatory, antipyretic drugs. In: Riviere JE, Papich MG, editors. *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 10th edition. Iowa: Wiley- Blackwell. p. 467-500.

London CA, Hannah AL, Zadovoskaya R, Chien MB, Kollias-Baker C, Rosenberg M, Downing S, Post G, Boucher J, Shenoy N, et al. 2003. Phase I dose-escalating study of SU11654, a small molecule receptor tyrosine kinase inhibitor, in dogs with spontaneous malignancies. *Clinical Cancer Research*. 9: 2755-2768.

London CA, Malpas PB, Wood-Follis SL, Boucher JF, Rusk AW, Rosenberg MP, Henry CJ, Mitchener KL, Klein MK, Hintermeister JG, et al. 2009. Multi-center, placebo-controlled, double-blind, randomized study of oral toceranib phosphate (SU11654), a receptor tyrosine kinase inhibitor, for the treatment of dogs with recurrent (either local or distant) mast cell tumor following surgical excision. *Clinical Cancer Research*. 15 (11): 3856-3865.

London CA. 2009. Tyrosine kinase inhibitors in veterinary medicine- topical review. *Topics in Companion Animal Medicine*. 24 (3): 106-112.

Lorimier L-P, Clifford CA. 2017. Complications of anticancer therapy. In: *Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat*. 8th edition. Missouri: Elsevier. p. 4983-4999.

Lynch S, Savary-Bataille K, Leeuw B, Argyle DJ. 2010. Development of a questionnaire assessing health-related quality-of-life in dogs and cats with cancer. *Veterinary and Comparative Oncology*. 9(3): 172-182.

MacDonald V. 2009. Chemotherapy: Managing side effects and safe handling. *The Canadian Veterinary Journal*. 50: 665-668.

MacDonald VS, Thamm DH, Kurzman ID, Turek MM, Vail DM. 2005. Does L-asparaginase influence efficacy or toxicity when added to a standard CHOP protocol for dogs with lymphoma? *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 19: 732-736.

McKnight JA. 2003. Principles of Chemotherapy. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*. 18(2): 67-72.

McMillan FD. 2003. Maximizing quality of life in ill animals. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 39: 227-235.

Mellanby RJ, Herrtage ME, Dobson JM. 2003. Owners' assessments of their dog's quality of life during palliative chemotherapy for lymphoma. *Journal of Small Animal Practice*. 44: 100-103.

Mellanby R. 2016. Paraneoplastic syndromes. In Dobson JM, Lascelles BDX, editors. *BSAVA manual of canine and feline oncology*. 3rd edition. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association. p. 30-39.

Merck Manual [internet]. 2020. Causes of cancer. Kenilworth: Merck Sharp & Dohme Corp.; [accessed 2020 Jan 15]. <https://www.merckvetmanual.com/special-pet-topics/cancer-and-tumors/causes-of-cancer?query=causes%20of%20cancer>

Moore AS, Kirk C, Cardona A. 1991. Intracavitary cisplatin chemotherapy experience with six dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 5(4): 227-231.

Moore AS, Kitchell BE. 2003. New chemotherapy agents in veterinary medicine. *Vet Clin Small Anim*. 33: 629-649.

Morris J, Dobson J. 2001. Pathogenesis and tumour biology. In: *Small animal oncology*. Oxford: Blackwell Science. p. 4-14.

Morris J, Dobson J. 2001. *Small animal oncology*. Oxford: Blackwell Science.

Movsas B. 2003. Quality of life in oncology trials: A clinical guide. *Seminars in Radiation Oncology*. 13(3): 235-247.

Mylonakis ME, Koutinas AF, Papaioannou N, Lekkas S. 2007. Acute tumour lysis syndrome in a dog with B-Cell multicentric lymphoma. *Australian Veterinary Journal*. 85(5). p. 206-208.

Nelson RW, Couto CG. 2020. *Small animal internal medicine*. 6th edition. Missouri: Elsevier.

North SM, Banks TA. 2009. *Small Animal Oncology: an introduction*. 1st edition. London: Saunders Elsevier.

North SM, Banks TA. 2009. Work-up of the cancer patient. In: *Small Animal Oncology: an introduction*. 1st edition. London: Saunders Elsevier. p. 11-15.

Okeda R, Karakama T., Kimura S, Toizumi S, Mitsushima T., Yokoyama Y. 1984. Neuropathologic study on chronic neurotoxicity of 5-fluorouracil and its masked compounds in dogs. *Acta Neuropathologica*. 63: 334-343.

Osoba D. 2011. Health-related quality of life and cancer clinical trials. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 3(2): 57-71.

Osoba D. What has been learned from measuring health-related quality of life in clinical oncology. 1999. *European Journal of Cancer*. 35(11): 1565-1570.

Papastefanou AK, Galatos AD, Pappa E, Lymperis AG, Kostoulas P. 2015. The effect of butorphanol on the incidence of dexmedetomidine-induced emesis in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 42: 608-613.

Plumb DC. 2005. *Plumb's Veterinary Drug Handbook*. 5th edition. Iowa: Blackwell Publishing.

Pond EC, Morrow D. 1982. Hepatotoxicity associated with methotrexate in a dog. *Journal of Small Animal Practice*. 23:659-666.

Proschowsky HF, Rugbjerg H, Ersbøll AK. 2003. Mortality of purebred and mixed-breed dogs in Denmark. *Preventive Veterinary Medicine*. 58:63 – 74.

Pruitt AF, Thrall DE. 2016. Principles of radiation therapy. In Dobson JM, Lascelles DBX, editors. *BSAVA manual of canine and feline oncology*. 3rd edition. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association. pp. 80-90.

Ramsey I, editor. 2014. *BSAVA small animal formulary*. 8th edition. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.

Riviere JE, Papich MG, editors. 2009. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 9th edition. Iowa: Wiley-Blackwell.

Riviere JE, Papich MG, editors. 2018. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 10th edition. Iowa: Wiley-Blackwell.

Russell KMW, Hudson M, Long A, Phipps S. 2006. Assessment of health-related quality of life in children with cancer: consistency and agreement between parent and child reports. *Cancer*. 106(10): 2267–2274.

Saker KE. 2016. Principles of nutrition for the cancer patient. In Dobson JM, Lascelles DBX, editors. *BSAVA manual of canine and feline oncology*. 3rd edition. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association. p. 102-110.

Scase TJ, Dobson JM. 2016. How to make a diagnosis. In Dobson JM, Lascelles DBX, editors. *BSAVA manual of canine and feline oncology*. 3rd edition. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association. p. 6-19.

Schleis SE, Rizzo SA, Phillips JC, LeBlanco AK. 2011. Asparaginase-associated pancreatitis in a dog. *The Canadian Veterinary Journal*. 52: 1009-1012.

Schrempp DR, Childress MO, Stewart JC, Leach TN, Tan KM, Abbo AH, De Gortari AE, Bonney PL, Knapp DW. 2013. Metronomic administration of chlorambucil for treatment of dogs with urinary bladder transitional cell carcinoma. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 242(11): 1534-1538.

Schurig JE, Florczyk AP, Rose WC, Bradner WT. 1982. Antiemetic activity of butorphanol against cisplatin-induced emesis in ferrets and dogs. *Cancer Treatment Reports*. 66: 1831-1835.

Scott-Moncrieff JCR, Chan TCK, Samuels ML, Cook JR, Coppoc GL, DeNicola DB, Richardson RC. 1991. Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of cytosine arabinoside in dogs. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 29: 13-18.

Silveira PSD. 2016. Efeitos secundários da quimioterapia antineoplásica e o seu impacto na qualidade de vida em cães e gatos com doença oncológica. [dissertação de mestrado]. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa.

Skorupski KA, Hammond GM, Irish AM, Kent MS, Guerrero TA, Rodriguez CO, Griffin DW. 2011. Prospective randomized clinical trial assessing the efficacy of Denamarin for prevention of CCNU-induced hepatopathy in tumor-bearing dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 25: 838-845.

Spugnini EP. 2002. Use of hyaluronidase for the treatment of extravasation of chemotherapeutic agents in six dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 221(10): 1437-1440.

Stein TJ, Pellin M, Steinberg H, Chun R. 2010. Treatment of feline gastrointestinal small-cell lymphoma with chlorambucil and glucocorticoids. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 46(6): 413-417.

Straw RC, Withrow SJ, Richter SL, Powers BE, Klein MK, Postorino NC, LaRue SM, Ogilvie GK, Vail DM, Morrison WB, et al. 1991. Amputation and cisplatin for treatment of canine osteosarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 5(4): 205-210.

Thamm DH, Vail DM. 2007. Aftershocks of cancer chemotherapy: managing adverse effects. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 43: 1-7.

Todorova I. 2006. Prevalence and etiology of the most common malignant tumours in dogs and cats. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*. 9(2): 85-98.

Todorova I, Simeonova G, Simeonov R, Dinev D. 2005. Efficacy and toxicity of doxorubicin chemotherapy in dogs with spontaneous mammary tumors. *Trakia Journal of Sciences*. 3(5): 51-58.

Tomiyasu H, Takahashi M, Fujino Y, Ohno K, Tsujimoto H. 2010. Gastrointestinal and hematologic adverse events after administration of vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin in dogs with lymphoma that underwent a combination multidrug chemotherapy protocol. *Journal of Veterinary Medical Science*. 72(11): 1391-1397.

Tzannes S, Hammond MF, Murphy S, Sparkes A, Blackwood L. 2008. Owners 'perception of their cats' quality of life during COP chemotherapy for lymphoma. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 10: 73-81.

Vail DM. 2009. Supporting the veterinary cancer patient on chemotherapy: neutropenia and gastrointestinal toxicity. *Topics in Companion Animal Medicine*. 24(3): 122-129.

Vail DM, Thamm DH, Liptak JM. 2020. Introduction: Why worry about cancer in companion animals?. In: Withrow and MacEwen's *Small Animal Clinical Oncology*. 6th edition. Missouri: Elsevier. p. xix-xx.

Vail DM, Thamm DH, Liptak JM. 2020. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 6th edition. Missouri: Elsevier.

Velikova G, Brown JM, Smith AB, Selby PJ. 2002. Computer-based quality of life questionnaires may contribute to doctor–patient interactions in oncology. *British Journal of Cancer*. 86(1): 51-59.

Velikova G, Stark D, Selby P. 1999. Quality of life instruments in oncology. *European Journal of Cancer*. 35(11): 1571-1580.

[VCOG] Veterinary Cooperative Oncology Group. 2011. Veterinary Cooperative Oncology Group- Common Terminology Criteria for Adverse Events (VCOG- CTCAE) following chemotherapy or biological antineoplastic therapy in dogs and cats v1.1. *Veterinary and Comparative Oncology*. 14(4): 417-446.

Vøls KK, Heden MA, Kristensen AT, Sandøe P. 2016. Quality of life assessment in dogs and cats receiving chemotherapy – a review of current methods. *Veterinary and Comparative Oncology*. 15(3): 684-691.

Wilson H, Barton C. 2012. Chemotherapy. In: *Small animal clinical pharmacology & therapeutics*. 2nd edition. Missouri: Elsevier Saunders.

Wittenburg LA, Gustafson DL. 2009. Chemotherapy of neoplastic diseases. In: Riviere JE, Papich MG, editors. *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 10th edition. Iowa: Wiley-Blackwell. p.1191-1225.

Wolfsberger B, Walter I, Hoelzl C, Thalhammer JG, Egerbacher M. 2006. Antineoplastic effect of the cyclooxygenase inhibitor meloxicam on canine osteosarcoma cells. *Research in Veterinary Science*. 80(3): 308-316.

Wright Z, Steiner J, Suchodolski J, Rogers K, Barton C, Brown M. 2009. A pilot study evaluating changes in pancreatic lipase immunoreactivity concentrations in canines treated with L-asparaginase (ASNase), vincristine, or both for lymphoma. *The Canadian Journal of Veterinary Research*. 73: 103-110.

Yeates J, Main D. 2009. Assessment of companion animal quality of life in veterinary practice and research. *Journal of Small Animal Practice*. 50: 274-281.

## Anexo- Questionário de qualidade de vida aplicado no estudo

### Questionário de qualidade de vida

Nome do animal: \_\_\_\_\_ N°: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

**Instruções:** as seguintes afirmações devem ser classificadas de 0 a 4, tendo em conta a situação atual do paciente em comparação ao que se sucedia anteriormente ao início do tratamento quimioterápico.

<b>Higiene</b>	<b>0 Nunca</b>	<b>1 Raramente</b>	<b>2 Algumas vezes</b>	<b>3 Frequentemente</b>	<b>4 Sempre</b>
O pelo do meu animal está em mau estado					
A pele do meu animal apresenta mau cheiro ou sinais de irritação					

<b>Alimentação e consumo de água</b>	<b>0 Nunca</b>	<b>1 Raramente</b>	<b>2 Algumas vezes</b>	<b>3 Frequentemente</b>	<b>4 Sempre</b>
O meu animal ingere a quantidade de alimento prevista					
O meu animal consome a quantidade de água necessária					

<b>Função gastrointestinal e micção</b>	<b>0 Nunca</b>	<b>1 Raramente</b>	<b>2 Algumas vezes</b>	<b>3 Frequentemente</b>	<b>4 Sempre</b>
O meu animal tem dificuldade em comer					
O meu animal tem náuseas ou vômitos					
O meu animal tem diarreia					
O meu animal tem dificuldade em defecar					
A micção do meu animal está alterada					

<b>Função cardiorrespiratória</b>	<b>0 Nunca</b>	<b>1 Raramente</b>	<b>2 Algumas vezes</b>	<b>3 Frequentemente</b>	<b>4 Sempre</b>
O meu animal tem tosse					
A respiração do meu animal está alterada					
O meu animal cansa-se facilmente					

<b>Mobilidade</b>	<b>0 Nunca</b>	<b>1 Raramente</b>	<b>2 Algumas vezes</b>	<b>3 Frequentemente</b>	<b>4 Sempre</b>
O meu animal passa mais tempo parado do que em movimento					
O meu animal tem dificuldade em andar					
O meu animal tem dificuldade em correr					
O meu animal tem dificuldade em levantar-se					
O meu animal tem dificuldade em saltar ou em subir as escadas, o sofá e a cama					

<b>Dor e desconforto</b>	<b>0 Nunca</b>	<b>1 Raramente</b>	<b>2 Algumas vezes</b>	<b>3 Frequentement e</b>	<b>4 Sempre</b>
O meu animal tem dor					
O meu animal queixa-se de dor vocalmente					
O meu animal tem tremores					
O meu animal está desconfortável a dormir					

<b>Disposição e atividade</b>	<b>0 Nunca</b>	<b>1 Raramente</b>	<b>2 Algumas vezes</b>	<b>3 Frequentemente</b>	<b>4 Sempre</b>
O meu animal está alerta					
O meu animal tem vontade de brincar					
O meu animal passa mais tempo acordado do que a dormir					
O meu animal reage à minha presença					
O meu animal fica contente por me ver					

<b>Comportamento</b>	<b>0 Nunca</b>	<b>1 Raramente</b>	<b>2 Algumas vezes</b>	<b>3 Frequentemente</b>	<b>4 Sempre</b>
A relação do meu animal comigo está alterada					
O meu animal está menos feliz e mais ansioso e stressado					
O meu animal está agressivo					
O meu animal está deprimido e prostrado					
O meu animal está inquieto e perturbado					

<b>Estado geral</b>	<b>0 Discordo fortemente</b>	<b>1 Discordo</b>	<b>2 Neutro</b>	<b>3 Concordo</b>	<b>4 Concordo fortemente</b>
O meu animal tem mais dias maus do que bons					
O meu animal não tem apreciado a sua vida					
De forma geral, o meu animal não está bem					
Há diminuição da qualidade de vida do meu animal					