



UNIVERSIDADE DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS SECUNDÁRIOS DOS FÁRMACOS QUIMIOTERÁPICOS EM
ANIMAIS DE COMPANHIA- ESTUDO RETROSPETIVO

Eva Sofia Gonçalves da Cunha

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor José Henrique Duarte Correia
Doutora Anabela de Sousa Santos da Silva
Moreira
Dr. Hugo Corte Real Vilhena

ORIENTADOR

Dr. Hugo Corte Real Vilhena

CO-ORIENTADORA

Doutora Berta Maria Fernandes
Ferreira São Braz

2014
LISBOA



UNIVERSIDADE DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS SECUNDÁRIOS DOS FÁRMACOS QUIMIOTERÁPICOS EM
ANIMAIS DE COMPANHIA- ESTUDO RETROSPETIVO

Eva Sofia Gonçalves da Cunha

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor José Henrique Duarte Correia

Doutora Anabela de Sousa Santos da Silva

Moreira

Dr. Hugo Corte Real Vilhena

ORIENTADOR

Dr. Hugo Corte Real Vilhena

CO-ORIENTADORA

Doutora Berta Maria Fernandes

Ferreira São Braz

2014

LISBOA

Em memória da avó Conceição e do avô Zé

Agradecimentos

Em primeiro lugar, um agradecimento especial, à minha família: pai, mãe, Vânia e avós, pela paciência que tiveram durante estes 6 anos, pelo suporte emocional, e por me facultarem a possibilidade de continuar a vida académica, apesar das dificuldades. Aos meus tios e primos, pelo acolhimento e ajuda que me deram ao longo destes anos.

À Professora Doutora Berta São Braz, o meu grande bem-haja pelos conhecimentos, amizade, empenho, orientação e sabedoria, que me transmitiu ao longo do curso, e que me fez adquirir um gosto particular pela farmacologia. Sem si, quer o estágio, quer este trabalho não teria sido possível!

Ao Dr. Hugo Vilhena, pelo conhecimento que me transmitiu, pela ajuda ao longo do estágio e na elaboração deste trabalho, pela confiança e amizade. O meu muito obrigado!

Ao Professor Doutor Telmo Nunes, agradeço a maravilhosa ajuda na análise estatística que tão prontamente cedeu, bem como a paciência para tolerar a minha grande ansiedade, durante todo o processo.

A toda a equipa do Hospital Veterinário do Baixo Vouga agradeço o companheirismo, transmissão de conhecimento, entreaajuda e confiança demonstrada ao longo do estágio. Foi para mim um enorme privilégio os 5 meses que passei na vossa companhia!

À Dra. Ana Lúcia Catarino, por acreditar em mim, desde o início do meu percurso académico, e me transmitir, e permitir aplicar na prática, conhecimentos de grande valor. Pela confiança, amizade e paciência durante estes 6 anos, o meu sincero bem-haja!

Aos meus amigos da turma B, valorizo muito a amizade, o companheirismo e a interajuda que tivemos durante estes 6 anos. Um agradecimento especial à Sofia pela amizade incondicional, pela cooperação no trabalho, pela honestidade e sinceridade.

Aos meus amigos de infância, pela incontável paciência durante este tempo, pelo apoio, pelas alegrias, pela confiança e orgulho que sempre demonstraram.

E por fim, ao Maradona, a expressão do meu ser, o meu companheiro canino, que partiu cedo demais, e que me levou seguir este caminho!

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS SECUNDÁRIOS DOS FÁRMACOS QUIMIOTERÁPICOS EM ANIMAIS DE COMPANHIA- ESTUDO RETROSPETIVO

Resumo

A quimioterapia é uma modalidade terapêutica usada em oncologia, cujo objetivo passa pela total erradicação das células tumorais ou pela cura, através da administração de fármacos quimioterápicos ou anti-neoplásicos. Estes atuam, na sua grande maioria, em células com elevado índice mitótico, atingindo não apenas as células neoplásicas como também as células normais, o que conduz aos chamados efeitos secundários. Este estudo teve como objetivo a avaliação e caracterização dos efeitos secundários dos fármacos quimioterápicos, na prática clínica de animais de companhia consistindo num estudo retrospectivo de casos. O desenho experimental incluiu todos os cães e gatos, machos e fêmeas, submetidos a pelo menos uma sessão de tratamento com fármacos quimioterápicos, independentemente do tipo de neoplasia, no Hospital Veterinário do Baixo Vouga e Policlínica Veterinária de Aveiro (desde 1 de Março de 2008 e de 2010, respetivamente, até dia 31 de Janeiro de 2014). Os efeitos secundários em análise foram a toxicidade hematopoiética, gastrointestinal, dermatológica e pulmonar, reações alérgicas/anafiláticas, cistite hemorrágica estéril, necrose perivascular/extravasamento, cardiotoxicidade, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, neurotoxicidade e síndrome de lise tumoral aguda. A análise estatística foi realizada com recurso ao programa Microsoft Excel 2010® e *software* R®. Foram avaliadas 266 sessões de quimioterapia realizadas em 42 animais, verificando-se que 71,43% destes exibiram toxicidade. Verificou-se uma clara predominância da toxicidade gastrointestinal e hematopoiética na amostra e nas sessões quimioterápicas avaliadas. Também a toxicidade dermatológica, reações anafiláticas/alérgicas, cistite hemorrágica estéril, necrose perivascular/extravasamento e cardiotoxicidade, foram identificados durante o estudo. Pela análise estatística foi possível identificar uma associação entre a toxicidade gastrointestinal e os fármacos em geral, e a epirrubicina em particular; as reações alérgicas/anafiláticas e a cardiotoxicidade com a doxorubicina; e a cistite hemorrágica estéril com a ciclofosfamida e com a quimioterapia metronómica (ciclofosfamida e meloxicam).

Palavras-chave: Quimioterapia, fármacos quimioterápicos ou anti-neoplásicos e efeitos secundários.

EVALUATION OF ADVERSE EFFECTS OF CHEMOTHERAPEUTIC DRUGS IN COMPANION ANIMALS- RETROSPECTIVE STUDY

Abstract

Chemotherapy is a therapy used in oncology with the objective of elimination of all the tumor cells or the cure, through the administration of chemotherapeutic or antineoplastic drugs. These drugs act mainly in cells with high mitotic rate, affecting not only neoplastic cells but also normal cells, leading to the so-called adverse effects. The purpose of this study was the evaluation and characterization of the adverse effects of chemotherapeutic drugs in small animal clinical practice, and it was a retrospective study. The experimental design included all cats and dogs, males and females, subjected to at least one treatment session with chemotherapeutic drugs, regardless of the type of neoplasia, in the Hospital Veterinário do Baixo Vouga and Policlínica Veterinária de Aveiro (since March 1st, 2008 and 2010, respectively, until day 31th January 2014). The adverse effects under analysis were: hematologic, gastrointestinal, dermatologic and pulmonary toxicity, anaphylactic/allergic reactions, sterile hemorrhagic cystitis, perivascular necrosis/extravasation, cardiotoxicity, nephrotoxicity, hepatotoxicity, neurotoxicity and acute tumor lysis syndrome. The statistical analysis was performed using Microsoft Excel 2010® and *software R*®. 266 chemotherapy sessions were evaluated in 42 animals, with 71.43% of the animals exhibiting toxicity. A clear predomination of gastrointestinal and hematologic toxicity was detected, in the evaluated sample and therapy sessions. Dermatologic toxicity, anaphylactic/allergic reactions, sterile hemorrhagic cystitis, perivascular necrosis/extravasation and cardiac toxicity were also identified during the study. Through statistical analysis it was possible to identify an association between gastrointestinal toxicity and drugs in general and epirubicin in particular; allergic/anaphylactic reactions and cardiotoxicity with doxorubicin; and sterile hemorrhagic cystitis with cyclophosphamide and with metronomic chemotherapy (cyclophosphamide and meloxicam).

Key words: Chemotherapy, chemotherapeutic or antineoplastic drugs and adverse effects.

Índice geral

Dedicatória.....	i
Agradecimentos	ii
Resumo.....	iii
Abstract	iv
Índice geral.....	v
Índice de figuras.....	vii
Índice de tabelas.....	vii
Índice de imagens.....	viii
Índice de gráficos	viii
Lista de abreviaturas	ix
I. DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES DESENVOLVIDAS DURANTE O ESTÁGIO	1
II. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	4
1. INTRODUÇÃO	4
2. GENERALIDADES em ONCOLOGIA.....	4
2.1. Oncologia.....	4
2.2. Carcinogênese.....	5
2.3. Etiologia.....	7
2.4. Prevalência e Epidemiologia	8
2.5. Diagnóstico	9
2.6. Estadiamento tumoral	11
2.7. Tratamento.....	12
3. QUIMIOTERAPIA.....	13
3.1. Indicações da quimioterapia	14
3.2. Mecanismo de ação.....	15
3.3. Quimioterapia Combinada <i>versus</i> Monoterapia	16
3.4. Combinação com outras terapêuticas	17
3.5. Posologia.....	18
3.6. Resistência à quimioterapia	22
3.7. Utilização segura de fármacos quimioterápicos ou anti-neoplásicos	22
4. FÁRMACOS E PROTOCOLOS QUIMIOTERÁPICOS	24
4.1. Agentes de ligação à tubulina	24
4.2. Fármacos alquilantes	26

4.3.	Antibióticos antracíclicos	28
4.4.	Outros Antibióticos antitumorais.....	29
4.5.	Compostos platinados.....	29
4.6.	Anti-metabolitos	30
4.7.	Outros fármacos quimioterápicos	31
4.8.	Novos agentes e novas terapêuticas.....	34
4.9.	Exemplos de protocolos quimioterápicos	36
5.	EFEITOS SECUNDÁRIOS DOS FÁRMACOS QUIMIOTERÁPICOS	38
5.1.	Tipos de efeitos secundários.....	39
5.2.	Classificação dos efeitos secundários	51
5.3.	Tratamento de suporte dos animais em quimioterapia – manejo da dor	52
III.	AVALIAÇÃO DOS EFEITOS SECUNDÁRIOS DE FÁRMACOS QUIMIOTERÁPICOS EM ANIMAIS DE COMPANHIA - ESTUDO RETROSPETIVO	53
1.	Objetivo.....	53
2.	Materiais e Métodos.....	54
2.1.	Crítérios de inclusão	54
2.2.	Crítérios de exclusão.....	56
2.3.	Medidas de prevenção, controlo e de tratamento de efeitos secundários à quimioterapia, definidos pelo HVBV e PVA	56
2.4.	Análise estatística	58
3.	Resultados	59
3.1.	Caracterização da amostra	59
3.2.	Distribuição de frequências de efeitos secundários	60
3.3.	Toxicidade hematopoiética.....	61
3.4.	Toxicidade gastrointestinal.....	63
3.5.	Ocorrência de efeitos secundários em função do fármaco quimioterápico	64
3.6.	Relação entre os efeitos secundários e os fármacos quimioterápicos utilizados	65
3.7.	Relação entre os efeitos secundários e o protocolo quimioterápico utilizado	67
3.8.	Medidas de controlo	69
4.	Discussão	70
5.	Conclusão.....	80
	BIBLIOGRAFIA	82
	ANEXOS	94

Índice de figuras

Figura 1: Representação esquemática do modelo IPP	6
Figura 2: Representação esquemática do ciclo celular (adaptado de Elias, 2013)	15
Figura 3: Representação esquemática do crescimento tumoral (adaptado de Couto, 2008).....	16
Figura 4: Representação das fases de tratamento em quimioterapia (adaptado de Argyle et al, 2008)	21
Figura 5: Relação entre os diferentes fármacos utilizados e a presença ou não de toxicidade gastrointestinal (TGI) - gráfico A; toxicidade hematopoiética (TH) - gráfico B; toxicidade dermatológica (DT) e reações anafiláticas/alérgicas (RA) - gráfico C; e cistite hemorrágica estéril (CHE) e cardiotoxicidade (CAR) - gráfico D.	66

Índice de tabelas

Tabela 1: Indicadores de malignidade na análise citológica (adaptado de Couto, 2008 e Scase & Dobson, 2010).....	10
Tabela 2: Classificação da resposta ao tratamento de neoplasias (adaptado de Frimberger, 2010) ..	13
Tabela 3: Tempos de excreção e períodos de risco, de alguns quimioterápicos (adaptado de Higginbotham, 2001; ECVIM, 2007; Lana & Dobson, 2010).....	23
Tabela 4: Tratamento a instituir em doentes neutropénicos (Adaptado de Lana & Dobson, 2010; Moore, 2010).....	40
Tabela 5: Classificação, em graus, da toxicidade hematopoiética (adaptado de VCOG-CTCAE, 2011)	51
Tabela 6: Classificação, em graus, da toxicidade GI mais frequente (adaptado de VCOG-CTCAE, 2011)	52
Tabela 7: Valores sanguíneos a partir dos quais foi identificada a toxicidade hematopoiética, hepatotoxicidade e nefrotoxicidade nos animais em estudo.	55
Tabela 8: Distribuição de efeitos secundários à quimioterapia na amostra em estudo.....	60
Tabela 9: Representação da distribuição dos efeitos secundários, ao longo das sessões de quimioterapia.	61
Tabela 10: Descrição do número de episódios, dos diferentes efeitos secundários, por fármaco quimioterápico ao longo de cada sessão. TH: toxicidade hematopoiética; TGI: toxicidade gastrointestinal; TD: toxicidade dermatológica; RA: reação alérgica/anafilática; NP: necrose perivascular/extravasamento; CHE: cistite hemorrágica estéril; CAR: cardiotoxicidade.	64
Tabela 11: Significância da associação entre efeito secundário e fármaco quimioterápico, pelo teste de Qui-Quadrado, com correção de Yates (NS – não significativo; S – significativo).	67

Tabela 12: Medidas de controlo aplicadas, em número de animais expostos à medida e número de aplicações de cada medida, durante o tratamento quimioterápico da amostra em estudo. 69

Tabela 13: Frequência relativa de ocorrência de adiamento de sessão, redução de dose e hospitalização nas sessões quimioterápicas, em função do fármaco administrado (Freq.- frequência). 70

Índice de imagens

Imagem 1: Cão em episódio de reação anafilática à doxorubicina, demonstrando edema da face (fotografia gentilmente cedida pelo Dr. Hugo Vilhena). 44

Imagem 2: Cão apresentando toxicidade dermatológica, com alopecia auricular e alteração da pigmentação do pêlo (fotografia gentilmente cedida pelo Dr. Hugo Vilhena). 45

Imagem 3: Membro anterior esquerdo de um cão em que há suspeita de extravasamento do fármaco quimioterápico, com lesão local (fotografia gentilmente cedida pelo Dr. Hugo Vilhena). 46

Imagem 4: Hematúria em cão com suspeita de cistite hemorrágica estéril (fotografia gentilmente cedida pelo Dr. Hugo Vilhena). 49

Índice de gráficos

Gráfico 1: Distribuição do tipo de neoplasias na amostra em estudo 59

Gráfico 2: Representação gráfica do número de episódios relativos a toxicidade hematopoiética e sua gravidade. 62

Gráfico 3: Frequência relativa da toxicidade hematopoiética ao longo das sessões quimioterápicas (%). 62

Gráfico 4: Número de episódios relativos a toxicidade gastrointestinal e sua gravidade. 63

Gráfico 5: Frequência relativa da toxicidade gastrointestinal, ao longo das sessões quimioterápicas (%). 63

Gráfico 6: Relação entre o protocolo aplicado (protocolo múltiplo PM e protocolo simples PS) e a toxicidade hematopoiética e gastrointestinal. 68

Gráfico 7: Relação entre o tipo de protocolo aplicado (protocolo múltiplo PM e protocolo simples PS), e a toxicidade dermatológica (TD), reações anafiláticas/alérgicas (RA), cardiotoxicidade (CAR) e cistite hemorrágica estéril (CHE). 68

Lista de abreviaturas

- AC** – Doxorrubicina e ciclofosfamida
- ACM** – Análise de correspondência múltipla
- ADIC** – Doxorrubicina e dacarbazina
- ADN** – Ácido desoxirribonucleico
- AINE's** – Anti-inflamatórios não esteróides
- ALT** – Alanina aminotransferase
- ARN** - Ácido ribonucleico
- AST** – Aspartato aminotransferase
- BID** – Administrar a cada 12 horas
- BRCA1**- *Breast Cancer 1*
- BRCA2** -*Breast Cancer 2*
- CAR** – Cardiotoxicidade
- CHE** – Cistite hemorrágica estéril
- CHOP** - Ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona
- CMF** – Ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluouracil
- COAP** – Ciclofosfamida, vincristina, citosina arabinosido e prednisolona
- COP** – Ciclofosfamida, vincristina e prednisolona
- COPLA** – Ciclofosfamida, vincristina, prednisolona, L-asparaginase e doxorrubicina
- COX**- Ciclooxygenase
- COX-2** – Ciclooxygenase 2
- CVP** – Ciclofosfamida, vimblastina, prednisona
- DC** – Tempo de duplicação celular
- DMSO** – Dimetilsulfóxido
- ECG** – Eletrocardiograma
- EPI's** – Equipamentos de proteção individual
- EUA** – Estados Unidos da América
- FAC** – 5-Fluouracil, doxorrubicina e ciclofosfamida
- FAS** – Fosfatase alcalina sérica
- FeLV** – Vírus da leucemia felina
- FIV** – Vírus da imunodeficiência felina
- Flt-3** – Tirosina cinase 3
- Freq.** – Frequência
- GI** – Gastrointestinal

GGT – Gama-glutamil transferase
HCT – Hematócrito
HSP-90 – Proteína de choque térmico 90
HVBV – Hospital Veterinário do Baixo Vouga
IHQ – Imunohistoquímica
IL-12 – Interleucina 12
IM – Índice mitótico
IM – Via intramuscular
IPP – Iniciação, promoção e progressão
IV – Via endovenosa
KIT – Proteína do grupo dos recetores das tirosina cinases
L-VCA *short* – Ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona (Protocolo *University of Wisconsin-Madison short*)
MESNA – 2-mercaptoetanosulfonato
MiC – Mitoxantrona e ciclofosfamida
MiCO – Mitoxantrona, ciclofosfamida e vincristina
MO – Medula óssea
MRD1 – *Multi-drug resistance gene*
NaCl 0,9% – Cloreto de sódio a 0,9%
NMDA – N-metil-D-aspartato
NP – Necrose perivascular/extravasamento
NR – Não recomendado
NS – Não significativo
OMS – Organização Mundial da Saúde
OVH – Ovariohisterectomia
PDGFR- *Platelet-derived growth factor receptors*
P-gl – Glicoproteína P
PM- Protocolo múltiplo
PO- Via oral
PS- Protocolo simples
PVA – Policlínica Veterinária de Aveiro
p-value – Probabilidade de significância
QID – Administrar a cada 4 horas
QM – Quimioterapia metronómica

RA – Reações alérgicas/anafiláticas
RCND – *Renal Cystadenocarcinoma Nodular Dermatofibrosis*
S – Significativo
SC – Via subcutânea
SI – Sem informação
SID – Administrar a cada 24 horas
STA-1474 – Sigla para o pro-fármaco do ganetespi
STA-9090 - Sigla para inibidor da Hsp90 de segunda geração
t_{1/2} - Tempo de semivida biológico
TP – Taxa de proliferação
TD – Toxicidade dermatológica
TGI – Toxicidade gastrointestinal
TH – Toxicidade hematopoiética
TID – Administrar a cada 8 horas
TNM – Tumor, nódulos e metástases
TVT – Tumor venéreo transmissível
VAC – Vincristina, doxorrubicina e ciclofosfamida
VAF – Vincristina, doxorrubicina e 5-fluouracil
VCOG-CTCAE – *Veterinary cooperative group – common terminology criteria for adverse events*
VEGFR- *Vascular endothelial growth fator recetor*
VELCAP-S – Prednisolona, doxorrubicina, vincristina, e L-asparaginase
α - Nível de significância

I. DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES DESENVOLVIDAS DURANTE O ESTÁGIO

O estágio curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária (MIMV) decorreu no Hospital Veterinário do Baixo Vouga em Águeda, Aveiro, tendo tido a duração de 5 meses com início no dia 1 de Setembro de 2013 e finalização no dia 31 de Janeiro de 2014. Este estágio incidiu sobre a prática de clínica e cirurgia em pequenos animais (canídeos, felídeos e animais exóticos).

Durante este período de tempo a aluna foi alocada semanalmente, sob regime de rotatividade, por uma das seguintes áreas: internamento (9h-16h), medicina interna/imagiologia (10h-17h), cirurgia (10h-17h), anestesia (10h-17h), internamento (14h-22h), medicina interna/imagiologia/internamento (14h-22h) e serviço de urgência noturno (22h-10h). Ao fim de semana as atividades eram variáveis, não existindo distribuição por áreas, mas apenas por horário de atividade. Assim sendo contabilizou-se a prática clínica de 220 horas de internamento, 70 horas de cirurgia, 105 horas em serviços de anestesia, 150 horas de medicina interna/imagiologia, 180 horas de serviços noturnos e 148 horas em serviços variados ao fim de semana.

Em termos de casuística, verificou-se, em estimativa, o predomínio de doentes caninos (67,86%), seguindo-se os felinos (27,98%) e uma minoria de animais exóticos/novos animais de companhia (4,17%).

No internamento foram desenvolvidas diversas atividades, sempre com supervisão médico-veterinária, que incluíram: realização diária de exames físicos completos a todos os animais internados; preparação e administração de medicação parentérica, oral ou tópica; colocação de cateteres endovenosos; preparação de sistemas de fluidoterapia e cálculo de taxas de fluidoterapia adequadas ao animal; algaliação de cães e gatos; medição de pressão arterial; colheita de sangue para análise laboratorial; realização de exames complementares de diagnóstico nomeadamente, hemograma, provas de coagulação e bioquímicas gerais com recurso a aparelhos especializados, medição de glicémia, análises de urina tipo II e sedimento urinário, citologias variadas, radiografias variadas e eletrocardiogramas (ECG); auxílio na contenção e realização de ecografias abdominais e ecocardiografias; preparação e distribuição da alimentação e água aos animais internados; alimentação entérica de felídeos; limpeza e desinfeção de feridas; colocação de pensos; passeio de animais; exercícios de fisioterapia a cães e gatos; recuperação de animais no período pós-cirúrgico; contenção dos animais em tratamento e auxílio na realização de tosquias. De referir que diariamente os casos clínicos existentes no internamento eram avaliados pelos clínicos em atividade nesse dia sob a forma de “passagem de casos”, com discussão dos mesmos e atribuição de tarefas aos estagiários, incluindo pesquisa de informação científica sobre uma temática em análise, e seu debate posterior com o clínico e restantes estagiários. Este período permitiu à aluna aprofundar os conhecimentos adquiridos ao longo do curso de Medicina Veterinária relativo a medicina interna de

pequenos animais, bem como uma aplicação prática desses conhecimentos e discussão produtiva sobre os diferentes casos, definindo-se a melhor abordagem diagnóstica e terapêutica a aplicar. Além disso, em ambiente de internamento foi desenvolvido pelos intervenientes o espírito de companheirismo, interajuda e espírito de equipa, fundamentais no sucesso clínico.

Na área de Medicina Interna e Imagiologia a aluna teve a possibilidade de integrar primeiras consultas, consultas de rotina, consultas de acompanhamento, consultas de referência e urgências. Foram acompanhadas consultas de varias áreas de especialidade, nomeadamente, dermatologia, oftalmologia, oncologia, ortopedia, neurologia, gastroenterologia, cardiologia, animais exóticos, reprodução e obstetrícia. Durante as referidas consultas foi proporcionado à aluna colaborar com o Medico Veterinário na contenção dos animais, realização da anamnese e exame físico geral, colheita de sangue, urina e fezes, bem como no acompanhamento e realização de exames complementares como radiografias, ecografias, eletrocardiogramas e análises laboratoriais (hemograma, bioquímicas, analise de urina, provas de coagulação, glicémia, citologias de sangue periférico, entre outros). Foi também possível assistir a algumas endoscopias incluindo várias rinoscopias em cães e gatos, e uma artroscopia num cão.

Na área de cirurgia a aluna teve oportunidade de assistir a diversas cirurgias, em canídeos e felídeos quer de tecidos moles (ovariohisterectomias, esterilização de machos, cesarianas, nodulectomias, enterectomias, enterotomias, gastropexias, gastrotomias, mastectomias, entre outras) quer de ortopedia (resolução de fraturas com cavilhas, colocação de fixadores externos, hemilaminectomias, resolução de roturas do ligamento cruzado anterior e de luxações de rotula, entre outros). Durante estas cirurgias, a aluna prestou assistência ao cirurgião como assistente de cirurgia. Para tal, deveria proceder à preparação da sala de cirurgia com todo o material necessário, preparação do campo cirúrgico (tricotomia, lavagem e desinfeção apropriada à cirurgia), organização dos instrumentos cirúrgicos na mesa de apoio cirúrgico, colocação dos panos cirúrgicos, auxílio durante a cirurgia, realização de suturas e, por vezes, da incisão inicial. A distribuição, aproximada, das cirurgias observadas foi de 30,30% em cirurgias relacionadas com o aparelho reprodutor (OVH, piómetras, esterilizações de machos, entre outras); 21,21% de cirurgias ao trato gastrointestinal; 16,67% de cirurgias ortopédicas; e 31,82% das restantes áreas de intervenção, incluindo oncologia, odontologia, oftalmologia e cutâneas.

Na área de anestesia a aluna teve a oportunidade de colocar cateteres endovenosos e preparar toda a fluidoterapia apropriada à cirurgia em questão; preparar e administrar a medicação pré- anestésica, anestésicos de indução e medicação pós-anestésica sob supervisão médico-veterinária; colocação de tubo endotraqueal; regulação da anestesia volátil ao longo da cirurgia; aplicação de pulsoxímetro, elétrodos do ECG, medidor de pressão arterial e capnógrafo; proceder à monitorização do animal

durante toda a cirurgia incluindo a frequência cardíaca e respiratória, temperatura corporal, concentração de dióxido de carbono, saturação de oxigênio, pressão arterial, cor das mucosas, tempo de repleção capilar, posição da pupila no globo ocular e reflexos palpebrais. Toda esta atividade permitiu um aprofundamento do conhecimento relativo aos anestésicos, protocolos anestésicos e outros fármacos utilizados nas diferentes cirurgias, bem como adquirir conhecimento prático na monitorização dos animais no período pré, intra-cirúrgico e pós-cirúrgico e as formas de atuar em caso de emergência nestes casos, sempre sob supervisão médico-veterinária.

Como o tema da tese de mestrado versa a área de Oncologia, a aluna participou em consultas da área e nas sessões de quimioterapia que incluíam a receção dos animais, pesagem, colocação de catéter endovenoso, colheita de sangue para análises sanguíneas, realização das análises recorrendo aos aparelhos especializados existentes, acompanhamento da administração dos fármacos e monitorização dos animais internados.

O estágio curricular descrito foi de extrema importância no desenvolvimento médico-veterinário da aluna, permitindo a evolução das capacidades comunicativas e de trabalho em equipa, além de incutir o sentido de responsabilidade necessária para exercer a atividade em causa. Por outro lado este estágio possibilitou melhorar os conhecimentos práticos e teóricos recebidos ao longo do percurso académico, com aplicação prática e discussão teórica produtiva de vários temas interessantes. Em suma, o estágio desenvolvido foi muito produtivo e compensador quer do ponto de vista académico, quer humano.

II. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1. INTRODUÇÃO

Com o evoluir dos tempos, a relação entre o Homem e os animais tem vindo a tornar-se mais sólida e de maior proximidade. Os animais de companhia, principalmente o cão e o gato, são vistos pelos seus donos como parte integrante da família. Desta forma, o Homem desenvolveu uma maior preocupação com os seus animais em termos médicos, nutricionais e de bem-estar; tendo esta situação conduzido a um aumento significativo da esperança média de vida dos mesmos (Dobson, 2010). No entanto, este incremento na longevidade alberga um aumento na prevalência de uma serie de doenças que antigamente não seriam tão predominantes. Exemplos disso são as doenças cardíacas como displasia da valva mitral, doença renal crónica ou as neoplasias (Crump, 2013).

Na realidade vários estudos revelam que, atualmente, as neoplasias são a principal causa de morte no que respeita aos animais de companhia. Um desses estudos revela que 45% dos cães com idade igual ou superior a dez anos morre devido a presença de uma neoplasia, e em 23% dos animais sujeitos a necrópsia foi identificada, como causa provável de morte, a presença de uma neoplasia (Withrow, 2007). De referir ainda que, estimativas revelam que um em cada quatro cães e gatos, vai morrer vítima de uma neoplasia; outros estudos mencionam que 30% dos cães virão a desenvolver uma neoplasia (Bronden, Rutteman, Flagstad & Teske, 2003; Dobson, 2010). As neoplasias são deveras uma problemática crescente na medicina quer humana, quer veterinária, tornando-se imperativo dirigir esforços no que diz respeito à investigação etiológica, da patogénese, estudo biomolecular e terapêutico.

2. GENERALIDADES em ONCOLOGIA

2.1. Oncologia

A oncologia é uma área fascinante da medicina cuja história está repleta de grandes descobertas e contínua evolução. Atualmente descreve-se como a ciência que estuda a natureza e etiologia das neoplasias, a sua prevenção, diagnóstico e tratamento, e ainda a recuperação e cuidados paliativos dos seus pacientes (Elias, 2013). Embora só recentemente lhe tenha sido atribuída a devida importância, a realidade é que a neoplasia é uma entidade clínica que existe desde sempre, e que parece vir a tornar-se a principal causa de morte do século XXI (Wagener, 2009).

Etimologicamente, a palavra neoplasia tem origem no prefixo de origem grega *neo* que significa novo e no sufixo *plasis* que significa proliferação; já cientificamente corresponde a um processo patológico de proliferação anormal de células (Dobson, 2010). Outra definição refere que uma neoplasia é uma proliferação tecidual nova, constituída por células com origem em tecidos normais, mas que sofreram modificações genéticas transmissíveis à descendência, o que lhes

permite serem insensíveis aos mecanismos de controlo de crescimento, expandindo-se para lá dos seus limites anatómicos (C. Peleteiro, comunicação pessoal, 2010). Uma neoplasia poderá ser benigna quando não é invasiva, tem crescimento lento que pode mesmo cessar, apresenta efeitos mínimos nos tecidos adjacentes (pode causar pressão, necrose e deformação anatómica), não se dissemina à distância para outros órgãos (metastização) e raramente causa a morte do seu portador, exceto quando se desenvolve em locais vitais como por exemplo o cérebro; ou maligna em que é invasora dos tecidos envolventes causando-lhes alterações graves (ulceração, lise e destruição), tem crescimento rápido que raramente cessa, metastizante e é frequentemente causa de morte do seu portador (Dobson, 2010). Outras designações importantes são tumor e cancro, em que o termo tumor é genericamente utilizado para qualquer massa maligna ou benigna e o termo cancro identifica uma neoplasia maligna (Dobson, 2010).

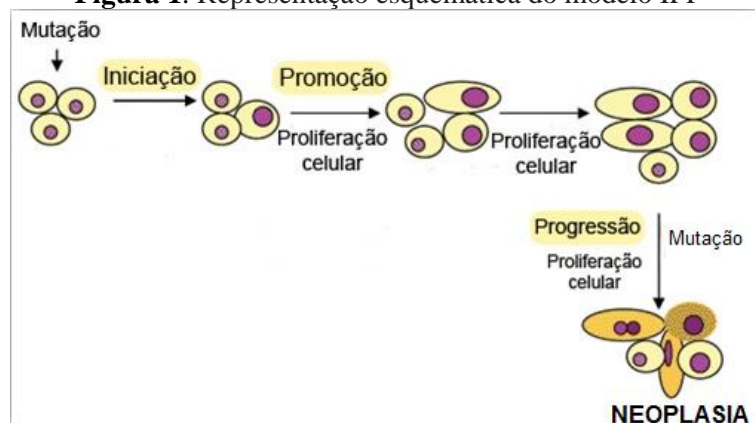
A mais antiga descrição de uma neoplasia remonta ao ano de 1500 a.C., documentado no antigo Egito no Homem. Contudo foi Hipócrates (460-370 a.C.), o “pai da medicina”, que criou os termos *carcinos* e *carcioma*, que descreviam, respetivamente, tumores que ocasionavam e tumores que não ocasionavam feridas. No entanto foi o médico romano Celsus (8-50 a.C.) que apareceria com o termo “câncer”, que predomina até à atualidade (Lopes, 2010). Apesar disso, vários autores revelam a descoberta de neoplasias em ossos de dinossauros e *homo erectus*, embora haja alguma controvérsia nos achados; e descobriu-se a presença de carcinomas nasofaríngeos e osteossarcomas em múmias egípcias que têm 2400 anos de existência (Wagener, 2009).

2.2. Carcinogénese

A origem do desenvolvimento neoplásico também designado carcinogénese, é irrefutavelmente genética (Modiano & Breen, 2007). Vários autores descreveram alterações genéticas como causa de proliferação descontrolada de células anteriormente normais. Assim é fundamental considerar a presença de dois genes no controlo da proliferação celular, e cuja implicação no desenvolvimento neoplásico é inegável, os proto-oncogenes e os genes supressores tumorais (Dobson, 2010). Os proto-oncogénese, por ação excessiva, promovem o desenvolvimento neoplásico quer por estimularem uma excessiva produção de fatores de crescimento, quer por sobreestimulação das vias de proliferação celular; já os genes supressores de tumores previnem a proliferação de células geneticamente alteradas, na medida em que se estes forem inativados, por mutações, esta função deixa de ser possível e há risco dessas células crescerem, tendo o potencial de desenvolver uma neoplasia (Dobson, 2010). Além dos genes mencionados, existem outros genes que podem participar na carcinogénese, nomeadamente genes com capacidade para permitir que uma célula adquira características invasivas ou a possibilidade de migrar para longe do seu local de origem,

conduzindo à designada metastização (Dobson, 2010). Desta forma, a neoplasia é uma alteração complexa e multigénica, pelo que, para uma correta definição da sua base genética podemos utilizar o modelo da Iniciação, Promoção e Progressão (IPP) (Figura 1) apresentado por diversos autores (Bergman, 2001; Trosko, 2001; Modiano & Breen, 2007; Crump, 2013). A iniciação, induzida por exposição única a um agente carcinogénico genotóxico, promove uma permanente e irreversível modificação no ADN da célula afetada. No entanto, uma única mutação não é suficiente para originar uma neoplasia, mantendo-se a célula exposta aos fatores ambientais, sendo indistinguível das restantes células em seu redor (Crump, 2013). A promoção corresponde a uma segunda ou uma série de mutações na célula iniciada, podendo conduzir a alterações morfológicas, no índice mitótico e no nível de diferenciação dessa célula, existindo capacidade da mesma competir com as restantes células envolventes e podendo conduzir a uma massa tumoral identificável. Na progressão, uma célula que sofreu iniciação ou promoção é induzida a exibir malignidade por uma terceira série de mutações, sendo este um processo de carácter irreversível (Modiano & Breen, 2007; Crump, 2013). É imperativo ter em atenção que há vários genes a contribuir para a progressão da neoplasia, para além disso, vários estudos estimam que seja necessário um mínimo de cinco ou seis mutações para que a alteração se torne clinicamente evidente e para que as células, e sua descendência, apresentem os chamados seis “marcadores” neoplásicos: autosuficiência em sinais de crescimento, insensibilidade a agentes de anti-crescimento, capacidade de evitar a apoptose, potencial replicativo ilimitado, capacidade de angiogénese sustentada e capacidade de invasão de tecidos e de mestastização. Há situações em que um único gene pode conferir mais do que uma destas características e assim contribuir para a progressão da doença. No entanto o mais frequente é ocorrerem várias mutações para se atingirem estas características (Modiano & Breen, 2007).

Figura 1: Representação esquemática do modelo IPP



2.3. Etiologia

A grande maioria dos tumores tem uma etiologia multifatorial, o que significa que há vários fatores, designados como agentes carcinogénicos, que podem desencadear a carcinogénese. Desde 1978 que é revisto e publicado nos EUA (Estados Unidos da América), a cada dois anos, um relatório sobre os agentes potencialmente carcinogénicos no ser humano. No caso dos animais de companhia estão descritos fatores exógenos: químicos, físicos, infecciosos e hormonais; e endógenos como a hereditariedade (Weller, 2001; Henry, 2007). No entanto, mais de 90% das neoplasias são resultado da ação de fatores exógenos (Modiano & Breen, 2007).

Os fatores químicos incluem o fumo do tabaco, herbicidas, inseticidas e alguns fármacos como a ciclofosfamida, implicada em tumores vesicais quer no Homem quer em canídeos (Queiroz, 2010; Dobson, 2010). Vários estudos revelam ainda uma maior incidência de neoplasias em ambientes industriais/urbanos em relação a ambientes rurais (Henry, 2007).

Os fatores físicos implicados na carcinogénese são a luz solar e radiação ultravioleta, cuja associação a neoplasias cutâneas é frequente; inflamação crónica e trauma; campos magnéticos; radiação; implantes cirúrgicos; e exposição a amianto, cuja associação a mesoteliomas no Homem é conhecida, sendo referido num estudo em canídeos uma maior prevalência de mesotelioma no grupo de animais expostos a amianto comparativamente ao grupo controlo (Henry, 2007).

Os fatores infecciosos dizem respeito a alguns vírus indutores de tumores, como o vírus do sarcoma de sticker, o papilomavírus, o vírus da leucemia felina (FeLV), o vírus da imunodeficiência felina (FIV) e o vírus do sarcoma felino (resultante da associação do FeLV com proto-oncogenes felinos) (Macy, 2007).

Os fatores hormonais estão relacionados com uma série de tumores nos animais de companhia, pois verifica-se que o estrogénio e a progesterona estão relacionados com o aparecimento de tumores mamários em cadelas e gatas. Neste caso, está descrita a realização de esterilização de cadelas ou de gatas antes do primeiro cio, como uma forma de reduzir drasticamente o aparecimento destes tumores; contudo há controvérsia acerca desta temática (Henry, 2007; Beauvais, Cardwell & Bradbelt, 2012). Além disso os androgénios/testosterona estão implicados no desenvolvimento de adenomas perianais no cão, cuja manifestação androgénio-dependente é bem conhecida em machos, pelo que a castração deverá ser aconselhada no momento da excisão cirúrgica do tumor, de forma a reduzir os riscos de ocorrência do mesmo (Henry, 2007). Por outro lado, os adenocarcinomas perianais ocorrem com a mesma frequência em machos inteiros ou nos castrados o que remete para uma ausência de manifestação androgénio-dependente deste tumor (Henry, 2007). O mesmo autor sugere ainda que não existe evidência de ação hormonal nos tumores prostáticos em cães

contrariamente ao que está descrito para a hiperplasia prostática benigna, surgindo estes tumores sem grandes variações em animais inteiros e nos castrados (Henry, 2007).

Por outro lado, os linfomas parecem manifestar uma predisposição pelo género masculino, o que poderá significar uma implicação hormonal neste desenvolvimento. Assim a avaliação hormonal em doentes com linfoma poderá ser algo que permita um melhor conhecimento sobre a sua etiologia (Frank, Reimer, Kass & Kiupel, 2007; Henry, 2007).

A hereditariedade pode ser um fator a ter em conta em alguns tipos de neoplasia, nos quais um gene anormal está presente na linha germinativa, conduzindo invariavelmente à sua transmissão ao longo da descendência. Contudo a hereditariedade corresponde no máximo a 5 a 10% das neoplasias identificadas nos nossos animais de companhia (Modiano & Breen, 2007). A título de exemplo temos o tumor mamário em mulheres, associado a uma mutação no gene BRCA1 (*breast cancer 1*) e BRCA2 (*breast cancer 2*), já nos cães há uma predisposição rática do Pastor Alemão para o carcinoma renal e a dermatofitose nodular, associado a alterações no gene RCND (*Renal Cystadenocarcinoma Nodular Dermatofibrosis*) (Modiano & Breen, 2007; Dobson, 2010).

2.4. Prevalência e Epidemiologia

As neoplasias são uma doença com um elevado impacto em Medicina Humana. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) só em 2008 contabilizaram-se 7.6 milhões de mortes a nível mundial resultantes de neoplasias. Nos animais de companhia a situação também é preocupante sendo uma das maiores causas de morte de cães e felinos idosos (Dobson, 2010). Um estudo revela que 45% dos cães com idade igual ou superior a dez anos morre devido à presença de uma neoplasia, e, nesse mesmo estudo, em 23% dos animais sujeitos a necrópsia foi identificada a presença de uma neoplasia como causa provável de morte (Withrow, 2007). Outro estudo refere que aproximadamente 15 a 30% dos cães e 26% dos gatos com neoplasias acabam por morrer devido à doença oncológica (Brønden, Flagstad & Kristensen, 2007). Algumas estimativas indicam que um em cada quatro cães e gatos irá morrer vítima de uma neoplasia (Dobson, 2010). Atualmente, o registo de neoplasias em animais é realizado em vários locais. O primeiro centro de registo veterinário de neoplasias surgiu na Universidade do Kansas nos EUA em 1961, mas está, atualmente, desativado. Hoje em dia estão em funcionamento os seguintes centros de registo: “Cancer Registry and Surveillance System for Companion Animals Cornell”, “Norwegian cancer Project”, “VetCancer Registry”, “Danish Veterinary Cancer Registry”, no laboratório de histopatologia de *dell'IZSve*, em Itália e no “*Texas Veterinary Cancer Registry*” (Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie, 2005; Brønden et al., 2007; Texas Veterinary Cancer Registry, 2014).

Quanto à prevalência, verifica-se que nos cães há predominância de tumores a nível cutâneo e dos tecidos moles. Seguindo-se por ordem decrescente de ocorrência as neoplasias mamárias, as urogenitais, as linfoides, as endócrinas, as digestivas e as orofaríngeas. Quanto ao tipo de tumores, em cães, o mais frequente será o histiocitoma, seguindo-se o lipoma, o adenoma, o mastocitoma, o sarcoma de tecidos moles e o linfoma (Dobson, 2010). No caso dos gatos são os tumores linfoides os mais frequentes representando 30% dos tumores identificados, seguindo-se as neoplasias cutâneas com 22% das ocorrências, tumores mamários com 16% e depois os localizados no aparelho digestivo e tecido intersticial (Dobson, 2010).

É ainda importante referir que a avaliação da incidência e epidemiologia das neoplasias em Veterinária tem uma elevada importância para a Medicina Humana, uma vez que vários estudos referem que numa determinada área, a incidência de neoplasias em cães pode prever a incidência posterior no Homem (Brønden, et al., 2007). Isto porque existe uma série de neoplasias tais como o linfoma, melanoma, osteossarcoma, carcinoma das células de transição da bexiga, entre outros, que se expressam de forma igual nos animais e no Homem (Brønden, et al., 2007).

2.5. Diagnóstico

O diagnóstico oncológico implica obrigatoriamente uma correta avaliação e interpretação da história pregressa do animal, exame físico e análises laboratoriais. Posteriormente, o recurso à imagiologia será fundamental na identificação de possíveis metástases, na avaliação do tumor primário, na verificação da resposta à terapêutica, na planificação de eventual cirurgia, no estadiamento clínico, entre outros (Dobson, 2010). As técnicas de imagiologia utilizadas em oncologia incluem a radiografia, a ultrassonografia, a endoscopia, a tomografia computadorizada, a cintigrafia e a ressonância magnética (Forrest, 2007). No entanto, uma neoplasia apenas poderá ser clinicamente detetada quando apresentar 1 cm³ de volume o que corresponde a 10⁹ células (Chun, Garret & Vail, 2007; Ettinger & Feldman, 2007; Couto, 2008; Dobson, Hohenhaus & Peaston, 2008).

Para além do referido, a obtenção de um diagnóstico patológico definitivo é fundamental no desenrolar de todo o processo clínico. Este vai permitir ao clínico avaliar quais as melhores opções terapêuticas a aplicar e, dessa forma, proceder à informação do proprietário, à gestão de expectativas e à apresentação de um prognóstico. Sem um diagnóstico patológico o médico veterinário será incapaz de selecionar o melhor tratamento a instituir. Atualmente existe uma série de técnicas que poderão ser utilizadas para um diagnóstico patológico correto, completo e fiável, através da simples colheita de amostras biológicas do doente. Estas permitirão também a realização

de um estadiamento patológico. Entre essas técnicas salientam-se a citologia, a biópsia com análise histopatológica e a imunohistoquímica (Ettinger & Feldman, 2008; Dobson, 2010).

2.5.1. Citologia

A citologia é uma técnica simples, rápida e que requer poucos equipamentos, podendo ser facilmente executada em qualquer clínica veterinária. Esta técnica requer apenas agulhas, seringas, lâminas, microscópio e material de coloração (ex. Diff-Quick), e permite diferenciar rapidamente uma lesão neoplásica de uma lesão reativa, ou até identificar algumas neoplasias. Esta diferenciação baseia-se no facto de uma lesão reativa ou inflamatória apresentar vários tipos de células, enquanto que uma lesão neoplásica terá um único tipo de células predominante. A avaliação da presença de malignidade inclui uma série de pressupostos definidos na tabela 1 (Couto, 2008; Scase & Dobson, 2010). Em suma, a citologia prevê a observação de células individuais, sem avaliação da estrutura arquitetónica do tecido (Thrall, 2007).

Tabela 1: Indicadores de malignidade na análise citológica (adaptado de Couto, 2008 e Scase & Dobson, 2010)

Achados citológicos	
População celular	Pleomorfismo Presença de mitoses e formas anormais Heterotopia e por vezes atividade fagocítica
Alterações celulares/citoplasmáticas	Anisocitose e células de grandes dimensões multinucleadas Vacuolização Células pouco diferenciadas, células anaplásicas Elevado rácio núcleo/citoplasma
Alterações nucleares	Anisocariose e núcleos grandes Núcleos de várias dimensões Núcleos hipercromáticos Nucléolos proeminentes e múltiplos, de forma e tamanho variável

As técnicas que poderão ser utilizadas incluem o esfregaço por aposição, de massas *in situ* ou de amostras recolhidas por biópsia, e a punção aspirativa por agulha fina (Scase & Dobson, 2010).

Apesar de tudo, a citologia apresenta limitações, não permitindo um diagnóstico definitivo em todos os casos, pois nem todos os tumores apresentam exfoliação suficiente para diagnóstico citológico, e

alguns deles apresentam uma arquitetura muito complexa; e não permite o estadiamento da grande maioria dos tumores (Dobson, 2010).

2.5.2. Biópsia

A análise histopatológica de uma amostra recolhida por biópsia é o melhor método para o diagnóstico oncológico. Com a biópsia é possível realizar a avaliação celular e tecidual da amostra recolhida, permitindo também fazer uma melhor caracterização tumoral e estadiamento. O tamanho da amostra recolhida é diretamente proporcional à representatividade da mesma, pelo que amostras muito pequenas poderão não ser representativas da lesão. As técnicas que poderão ser utilizadas incluem a biópsia incisional, a excisional, com “Punch”, “Grab” e com recurso a agulha (Scase & Dobson, 2010). Após recolha da amostra esta deverá ser corretamente identificada e colocada em formol a 10%, seguindo-se a análise histopatológica em laboratório. Os sinais de malignidade, além dos referidos na citologia para as alterações celulares incluem: falta de organização estrutural das células, invasão dos tecidos envolventes e dos vasos linfáticos e sanguíneos por células neoplásicas (Scase & Dobson, 2010).

2.5.3. Imunohistoquímica

A imunohistoquímica (IHQ) é uma técnica molecular que pressupõe a deteção, por ELISA, de anticorpos especificamente ligados a antigénios presentes em determinada secção dos tecidos. A utilização de marcadores tumorais, como proteínas, permite uma caracterização muito específica das neoplasias, sendo uma das valências da IHQ. Esta técnica vai permitir confirmar o diagnóstico histopatológico, fazer o estadiamento patológico, prever o comportamento tumoral e o prognóstico, bem como, definir a melhor terapêutica a aplicar (Scase & Dobson, 2010).

2.6. Estadiamento tumoral

O estadiamento tumoral permite ao médico veterinário definir que tipo de abordagem terapêutica será feita ao animal. Pode ser clínico, descrevendo a extensão anatómica da neoplasia através do exame físico e imagiologia; ou patológico, em que há uma avaliação microscópica da neoplasia por um patologista. Uma forma de estadiamento passa pelo modelo TNM (tumor, nódulos e metástases), onde é avaliado o tumor primário, os linfonodos e a presença de metástases. Contudo existe uma série de modelos, segundo o tipo de neoplasia, que podem ser utilizados para o estadiamento quer clínico, quer patológico (Morris et Dobson, 2001; Dobson, 2010). A título de exemplo temos, no caso do linfoma, o estadiamento segundo a OMS, que define cinco estádios (I-V) consoante a extensão da neoplasia e dois subestádios (b e a) consoante haja exibição, ou não, de sinais clínicos pelo animal (Mortier, Daminet, Vandenabeele & Maele, 2012).

2.7. Tratamento

A terapêutica oncológica tem sofrido grande evolução ao longo do tempo quer na Medicina Humana, quer na Veterinária. Atualmente existe uma série de opções de tratamento disponíveis, que permitem melhorar a qualidade de vida do doente, a sua sobrevivência e por vezes atingir a cura desses animais. A escolha do tratamento a instituir deve ter em consideração aspetos relacionados com a doença, o animal e o proprietário (Couto, 2008). Assim, é fundamental ter em atenção o tipo, comportamento e estadio da neoplasia; o estado de saúde e características particulares do animal; e a própria disponibilidade emocional e financeira do proprietário para o tratamento.

A questão relacionada com o proprietário é de extrema importância, já que ele é fundamental no acompanhamento do animal em tratamento, e por isso o clínico deverá informar corretamente o proprietário acerca do diagnóstico, prognóstico, opções terapêuticas, custos, e prós e contras dos tratamentos possíveis, de modo a que este possa refletir sobre a situação. Um proprietário informado é um proprietário cooperante, que pode ajudar quer na monitorização diária em casa, quer na própria terapêutica não hospitalar (Frimberger, 2010; Couto, 2008).

O tratamento das neoplasias assenta sobre três grandes pilares: a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia (Crump, 2013). A cirurgia é o método de eleição para o tratamento de neoplasias localizadas e não metastizadas, podendo ter carácter paliativo, curativo ou de diagnóstico. A radioterapia pode ser utilizada isoladamente ou em associação com a cirurgia, e os seus objetivos são alcançar a cura pós-excisão cirúrgica do tumor ao eliminar células remanescentes através da radiação, ou apenas com carácter paliativo quando a cirurgia não se encontra indicada. Esta terapêutica recorre a radiação ionizante que conduz à morte celular devido ao desenvolvimento de lesões químicas no ADN celular (Pruitt & Thrall, 2010). A quimioterapia é uma modalidade terapêutica que pode ser utilizada isoladamente, ou em combinação com a cirurgia e radioterapia. Esta terapêutica baseia-se na administração de determinados fármacos com ação citostática, tendo como principal objetivo a cura, o que nem sempre é alcançado (Couto, 2008). Atualmente existem vários fármacos, protocolos e vias de administração que podem ser utilizados na aplicação de quimioterapia. Além do referido é de salientar a existência de outras técnicas/compostos passíveis de ser utilizados no manejo de um doente oncológico, nomeadamente a imunoterapia, terapia molecular, criocirurgia, terapia fotodinâmica, hipertermia, fotoquimioterapia, hiperquimioterapia, manejo da dor e métodos alternativos (fitoterapia, nutrição, acupunctura, homeopatia e terapia manipulativa/massagem) (Couto, 2008).

3. QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia é a principal modalidade terapêutica utilizada no tratamento de neoplasias sistêmicas, como tumores hematopoiéticos (linfomas, leucemias e mielomas múltiplos) e neoplasias metastáticas sólidas como osteossarcomas e hemangiossarcomas (Ettinger & Feldman, 2007; Couto, 2008; Lana & Dobson, 2010). Esta prática teve os seus primórdios na Grécia antiga onde, de acordo com relatos, tratavam-se tumores através da aplicação direta de substâncias cáusticas, alcalóides, metais ou os seus sais. Mais recentemente, na década de 1940, devido aos avanços químicos proporcionados pela guerra, houve a aplicação em linfomas malignos de mostarda nitrogenada, um composto que mostrou ser depressor da medula óssea (Wagener, 2009). A quimioterapia pressupõe a aplicação de fármacos quimioterápicos, também designados de fármacos anti-neoplásicos ou citostáticos, com o objetivo de eliminar células neoplásicas, mediante diversos mecanismos de ação. O grande objetivo da quimioterapia é a total erradicação das células tumorais ou cura, o que nem sempre é possível. Assim, em Medicina Veterinária, promove-se frequentemente a remissão tumoral e cuidados paliativos, garantindo uma melhoria ou manutenção da qualidade de vida do animal, e aumentando (se possível) a sua esperança média de vida (Argyle et al, 2008; Couto, 2008; Frimberger, 2010).

A remissão completa da neoplasia corresponde à ausência de evidência de neoplasia através da avaliação física, hematológica, bioquímica e imagiológica, não correspondendo obrigatoriamente a cura (Ettinger & Feldman, 2007; Couto, 2008; Lana & Dobson, 2010). Outros termos são descritos na tabela 2.

Tabela 2: Classificação da resposta ao tratamento de neoplasias (adaptado de Frimberger, 2010)

Reposta ao tratamento	Definição
Remissão Completa	100% de redução de doença mensurável
Remissão parcial	Redução >50% no volume tumoral e ausência de novas lesões neoplásicas
Doença estável	Redução <50% no volume tumoral ou aumento < 10% no volume tumoral
Doença progressiva	Aumento >10% no volume tumoral ou aparecimento de novas lesões neoplásicas

Por outro lado, a duração da remissão define o tempo, em dias, desde a ausência ou redução da doença até à recaída, e necessita de ter uma duração de pelo menos 3 semanas, para se considerar que houve remissão completa ou parcial (Hosoya et al., 2007; citado por Gonçalves, 2010). O

tempo da duração da remissão total abrange o tempo da primeira remissão e qualquer outra remissão alcançada com futuros protocolos de quimioterapia (Rassnick *et al.*, 2007).

Com os melhores resultados, a quimioterapia consegue atingir remissões de 85-94% em linfomas e mielomas em cães, 90% no tumor venéreo transmissível (TVT) em cães, 87% em linfomas em gatos, apenas cerca de 50% de eficácia em mastocitomas caninos e nos restantes tumores 20-33% de resposta e ação paliativa (Osborne, 2007; Plumb, 2008).

Antes da instituição do tratamento é necessário ter em atenção uma série de fatores relacionados com o doente, o proprietário, e o tratamento que são fulcrais no sucesso terapêutico. No caso do doente, é fundamental proceder-se a um diagnóstico histopatológico efetivo, determinando-se o comportamento biológico do tumor, a sua agressividade, localização e procedendo-se ao estadiamento tumoral. Também é necessário uma avaliação do estado de saúde geral do doente, isto porque a insuficiência de algum compartimento orgânico, como por exemplo, insuficiência hepática, cardíaca ou renal, poderá alterar o tratamento. No caso dos proprietários é fundamental proceder-se a uma completa informação acerca do estado do seu animal de forma a garantir uma correta gestão de expectativas, explicação do prognóstico, opções terapêuticas e custos financeiros associados. Por outro lado, os proprietários deverão ficar cientes dos riscos de toxicidade e da forma de a resolver, já que eles serão parte integrante da equipa médica, como já referido (Couto, 2008; Lana & Dobson, 2010). No que diz respeito ao tratamento, a seleção daquele que demonstrou ter melhores resultados deverá ser aplicada, no entanto, deverão avaliar-se sempre as possíveis complicações e efeitos adversos, de modo a evitá-los.

3.1. Indicações da quimioterapia

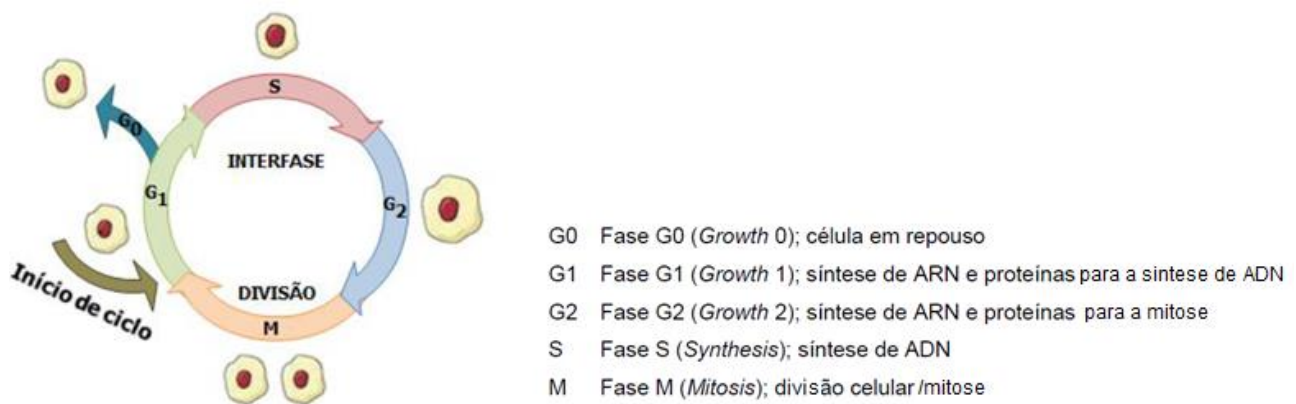
A quimioterapia está indicada em diversas situações, nomeadamente: a) tratamento primário de tumores sistémicos ou localizados quimiossensíveis com objetivo de cura ou remissão completa, por exemplo tumores hematopoiéticos e tumor venéreo transmissível; b) tratamento paliativo em tumores disseminados/com metástases ou sem possibilidade de abordagem cirúrgica, por exemplo carcinoma de células de transição da bexiga; c) tratamento adjuvante de tumores sólidos malignos com elevado risco de metastização, sendo uma utilização pós-cirúrgica direcionada para metástases microscópicas (ex. osteossarcoma e hemangiossarcoma), ou com objetivo de prevenir a recorrência após excisão parcial (ex. fibrossarcoma vacinal felino); d) tratamento neoadjuvante pré-cirúrgico de redução do tamanho da massa tumoral primária, de forma a aumentar o sucesso na extirpação cirúrgica da neoplasia (ex. timomas); e) Sensibilização dos tecidos para a radioterapia (Chun *et al.*, 2007; Argyle *et al.*, 2008; Dobson *et al.*, 2008; Lana & Dobson, 2010).

É importante realçar que a quimioterapia não deverá ser usada como substituto da cirurgia, nem em animais com insuficiência multiorgânica uma vez que há o risco de elevada toxicidade sistémica; contudo, se for ponderada a sua utilização, deverá ser com posologia adequada à situação (Couto, 2008).

3.2. Mecanismo de ação

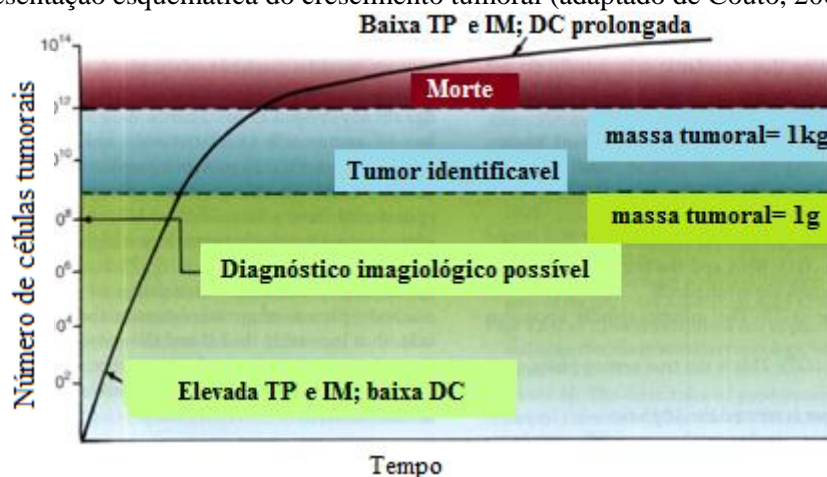
A grande maioria dos fármacos quimioterápicos atua em células em divisão celular ativa (Argyle et al, 2008). A sua ação depende da interação com substratos ou enzimas relacionados com os processos metabólicos celulares. Assim sendo, é necessário conhecer o ciclo celular, constituído pelas diferentes fases representadas na figura 2.

Figura 2: Representação esquemática do ciclo celular (adaptado de Elias, 2013)



No entanto, qualquer tecido do organismo quer neoplásico, quer normal, contém células em divisão ativa e células em fase de repouso (G0). O que se verifica é que, como as células em divisão são mais sensíveis a lesões no ADN e nos restantes processos metabólicos, a quimioterapia é mais eficaz contra neoplasias com elevado índice mitótico (IM). Embora uma célula em G0 seja menos suscetível à quimioterapia, esta pode reentrar no ciclo celular e iniciar a divisão celular após uma sessão de quimioterapia, e assim ser afetada pela terapêutica (Couto, 2008). O tamanho da neoplasia influencia também a eficácia da quimioterapia, pois quanto maior for a neoplasia, menor é a eficácia dos anti-neoplásicos, uma vez que o IM é menor e há mais células em repouso/inativas. O princípio da cinética de crescimento de Gompertzian demonstra isso mesmo, como podemos ver na figura 3. Inicialmente as células neoplásicas apresentam um IM e uma taxa de proliferação (TP) elevada, e um tempo de duplicação (DC) baixo; mas, ao longo do tempo há uma inversão dessa tendência culminando na morte do doente. Por esta razão, a quimioterapia tem uma atuação ótima na fase inicial quando a neoplasia é mais pequena (Couto, 2008; Frimberger, 2010).

Figura 3: Representação esquemática do crescimento tumoral (adaptado de Couto, 2008)



É importante salientar que existem fatores que afetam a eficácia da quimioterapia e que deverão ser tidos em consideração quando esta é instituída. Destaca-se a resistência intrínseca ou adquirida após exposição ao fármaco; a elevada expressão de enzimas inativadoras dos fármacos e de vias de destoxificação celular como a da glutathione S-transferase; e a desregulação da apoptose ou das vias celulares proliferativas, que afetam negativamente a terapêutica. Por outro lado, a duração da exposição do tumor a uma concentração efetiva do fármaco afeta positivamente a eficácia da quimioterapia (Chun et al., 2007).

3.3. Quimioterapia Combinada *versus* Monoterapia

Os agentes quimioterápicos podem ser usados isoladamente ou em combinação. Para a seleção do protocolo terapêutico a utilizar dever-se-ão ter em consideração as vantagens e desvantagens de cada uma destas opções. No caso de uma terapia isolada ou monoterapia, o uso de um único fármaco vai permitir reduzir os custos financeiros associados à quimioterapia bem como reduzir o risco de toxicidade e consequentemente o tempo de hospitalização do doente. Por outro lado, a monoterapia apresenta uma eficácia mais reduzida, e consequentemente uma menor capacidade de controlo do tumor e maior possibilidade de aparecimento de células tumorais resistentes (Lana & Dobson, 2010). Esta situação ocorre porque um tumor clinicamente detetável (com um volume $\geq 1\text{cm}^3$) é heterogêneo na sua constituição, e poderá conter uma população de células tumorais resistente; para além deste facto, vários autores defendem que os tumores são capazes de desenvolver linhas celulares intrínsecas resistentes aos fármacos devido à sua instabilidade genética (Chun et al., 2007). Compreende-se assim que o uso de um único fármaco com um único local e mecanismo de ação será menos eficaz que uma combinação de fármacos (Lana & Dobson, 2010). Apesar de tudo, há situações em que a monoterapia é a indicada e tem bons resultados como é o caso do tratamento do TVT com vincristina, do osteossarcoma com cisplatina, carboplatina ou

doxorrubicina, e no tratamento de cães com leucemia linfocítica crónica com clorambucilo (Couto, 2008).

No caso da quimioterapia combinada há que ter em conta algumas regras de administração. Deverão utilizar-se fármacos com atividade demonstrada isoladamente contra a neoplasia em questão, e com mecanismos de ação diferentes para que se garanta a maximização do efeito; e, sempre que possível, os fármacos deverão ser administrados na dose máxima tolerada, considerando sempre a possibilidade de toxicidade (Argyle et al, 2008; Lana & Dobson, 2010). As vantagens destes protocolos multifármacos passam pela grande eficácia e baixo desenvolvimento de resistências devido ao uso combinado dos fármacos; já as desvantagens são o custo mais elevado do tratamento, maior risco de toxicidade e maior tempo despendido na hospitalização do animal (Lana & Dobson, 2010). Os grandes objetivos destes protocolos são a maximização da morte de células neoplásicas com a menor toxicidade possível para o doente; o alargamento do espectro de ação contra uma população de células heterogéneas; e a prevenção de resistência aos fármacos (Chun et al., 2007). Como exemplo de utilização de quimioterapia combinada pode referir-se o protocolo COP (ciclofosfamida, vincristina e prednisolona) ou CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona) com ótimos resultados em linfomas (Argyle et al, 2008; Plumb, 2008; Ramsey, 2011).

3.4. Combinação com outras terapêuticas

A quimioterapia pode ser utilizada em combinação com outros tipos de terapêutica, incluindo a cirurgia, radioterapia ou ambos. Como referido anteriormente os tratamentos adjuvantes e neoadjuvantes pressupõem essas utilizações combinadas, acarretando uma maior eficácia na resolução das situações. Um exemplo disso é o tratamento do osteossarcoma, em que se procede sempre que possível à remoção cirúrgica e posteriormente à quimioterapia com cisplatina, carboplatina ou doxorrubicina (Argyle et al, 2008). Na realidade, com a extirpação tumoral as células neoplásicas remanescentes têm elevado índice mitótico e um baixo número de células resistentes, o que favorece a ação dos quimioterápicos. No entanto, à medida que o tumor cresce a taxa de proliferação celular diminui, aumenta o tempo do ciclo celular, aumenta a população de células heterogéneas e resistentes, e aumentam as áreas com menor perfusão vascular, o que conduz a uma maior dificuldade de atuação com a quimioterapia (Frimberger, 2010). A eficiência destes tratamentos adjuvantes prende-se muito com a precocidade da atuação. Tal como em qualquer tratamento quanto menor o estadio tumoral melhor será a possibilidade de sucesso no tratamento. A desvantagem da quimioterapia adjuvante está associada ao facto de alguns animais obterem a cura

apenas com a cirurgia, logo a quimioterapia acaba por expô-los a toxicidade dispensável, pelo que a decisão de instituir um tratamento deste tipo deverá ser ponderado caso a caso (Frimberger, 2010). A associação entre quimioterapia e radioterapia (quimioradioterapia) implica a utilização inicial de quimioterápicos com efeito radio-sensibilizante, ou seja, que vão facilitar e melhorar a eficácia da radioterapia utilizada posteriormente – tratamento neoadjuvante (Frimberger, 2010). Os fármacos usados com este fim são a cisplatina, a mitoxantrona, a gemcitabina e o paclitaxel (Chun et al., 2007). Para além disso, esta combinação vai diminuir a taxa de proliferação das células tumorais, aumentar a apoptose nas células tumorais, aumentar a sobrevivência e melhorar a resposta clínica dos animais (Lowery, Onishko, Hallahan, & Han, 2011). Os animais que respondem a este tipo de tratamento terão menor necessidade de recorrer a cirurgias radicais. Alguns exemplos de neoplasias tratadas com esta opção terapêutica são o carcinoma dos sacos anais metastizado nos linfonodos regionais; os tumores nasais e orais, bem como os carcinomas das células escamosas tonsilares (Chun et al., 2007). Marconato e colaboradores (2012) verificaram que a utilização de radioterapia, mitoxantrona e piroxicam em quatro cães com carcinoma das células de transição da bexiga, cuja extirpação cirúrgica não constituía uma opção viável, melhorou até 90% os sinais clínicos dos animais, embora sem melhoria de sobrevivência comparativamente ao uso exclusivo da quimioterapia. Apesar disso este método terapêutico é bem tolerado pelos doentes, sendo dessa forma uma opção a considerar e explorar no futuro (Marconato, Dagmar, Melzer-Ruess, Keller & Buchholz, 2012).

3.5. Posologia

3.5.1. Dose

Na quimioterapia pretende-se obter o efeito anti-neoplásico máximo, com toxicidade mínima. Assim, o objetivo passa pelo uso da dose máxima, administrada no menor intervalo de tempo, com um nível de toxicidade aceitável (Frimberger, 2010).

Como os anti-neoplásicos atuam, maioritariamente, em células em divisão, apresentam alguma toxicidade, sendo a margem terapêutica muito baixa. Assim o cálculo da dose a administrar deve ser feito de forma criteriosa, sendo realizado, na maioria dos casos, com base na superfície corporal do animal, em m^2 , (anexo 1). O cálculo da dose do fármaco através deste método permite uma melhor adaptação à capacidade de metabolização do animal, sendo designada de dose metabólica (Chun et al., 2007; Dobson et al., 2008; Frimberger, 2010; Lana & Dobson, 2010).

No entanto, há situações em que o peso corporal deverá ser utilizado para cálculo da dose do fármaco quimioterápico. Um exemplo desta situação acontece quando processos independentes da taxa metabólica são importantes na eliminação de fármacos, como acontece com o melphalan

(Dobson et al, 2008). Outro caso são os animais de pequeno porte, com pesos inferiores a 10kg ou 15kg (peso variável entre autores), que expressam maior toxicidade a alguns fármacos (doxorubicina, cisplatina, carboplatina e mephalan) e que, por essa razão, deverá proceder-se ao cálculo da dose com base no peso corporal do animal, para esses fármacos (Chun et al., 2007; Dobson et al., 2008; Lana & Dobson, 2010).

A forma como os quimioterápicos são metabolizados e excretados do organismo do animal também deve ser considerada, isto porque um animal com compromisso das funções hepáticas e renais pode ser alvo de maior toxicidade ou de redução de eficácia de alguns fármacos. Isto acontece com a ciclofosfamida que tem de ser metabolizada no fígado para se tornar um fármaco com atividade, e a cisplatina que tem um elevado risco de nefrotoxicidade (Lana & Dobson, 2010).

Idealmente os clínicos devem avaliar as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas de cada fármaco que vão utilizar, de forma a calcularem a melhor dose a aplicar. Para além disso a avaliação hematológica e da bioquímica sanguínea vai permitir prever a ação do fármaco no doente e auxiliar no ajuste da dose se necessário. A título de exemplo podemos referir a avaliação da creatinina plasmática que nos pode dar uma indicação da taxa de filtração glomerular, e assim permitir fazer um ajustamento da dose dos fármacos com potencial nefrotóxico (Frimberger, 2010).

3.5.2. Frequência de administração

Quanto ao tempo entre administrações dos quimioterápicos, estes devem ser administrados de modo a garantir a morte do número máximo de células neoplásicas, mas permitindo uma adequada recuperação das células normais (ex. medula óssea (MO) e trato gastrointestinal (GI)) (Argyle, Brearley, Turek & Roberts, 2008; Lana & Dobson, 2010). O que se verifica é que uma única sessão de quimioterapia não é suficiente para eliminar todas as células tumorais, pelo que os tratamentos são administrados de forma pulsátil, num curto espaço de tempo, para evitar/diminuir a repopulação das células neoplásicas. Na prática, a frequência das sessões de quimioterapia é limitada pela toxicidade dos fármacos nos tecidos normais e respetiva capacidade de recuperação. No caso da mielossupressão, induzida por fármacos como a ciclofosfamida ou a doxorubicina, verifica-se uma diminuição da linha celular branca atingindo-se aos 5-10 dias pós-sessão o *nadir*, ou seja, o valor celular mais baixo, com recuperação aos 21 dias pós-sessão. Esta ocorrência limita a frequência de administrações a ciclos de 3 semanas (Chun et al., 2007; Lana & Dobson, 2010).

3.5.3. Via de administração

Os quimioterápicos são, maioritariamente, administrados via endovenosa (IV) ou *per os* (PO). Menos frequente é a administração por via subcutânea (SC) ou intramuscular (IM). Outras vias são a intracavitária, utilizada em mesoteliomas e carcinomatose pleural, com administração de cisplatina, ou a intravesical em tumores da bexiga; a intralesional, utilizada em tumores localizados

como melanomas orais, carcinomas das células escamosas em gatos e epúlides acantomatosas em cães, com administração de cisplatina, carboplatina, bleomicina, 5-fluorouracil, metrotexato e carmustina em excipiente de óleo de sésamo; a aplicação tópica, disponível apenas para o 5-fluorouracil em cães, mas raramente utilizada; a inalatória, que utiliza nebulizações do fármaco com objetivo de atingir os pulmões e reduzir a toxicidade sistêmica; os implantes platinados usados no osteossarcoma, em que há uma libertação contínua e lenta do fármaco com baixa toxicidade associada (Chun et al., 2007; Frimberger, 2010; Moore, 2010).

A encapsulação de lipossomas pressupõe a colocação dos quimioterápicos em lipossomas associados a propilenoglicol, o que reduz a *clearance* pelo sistema reticuloendotelial e assim aumenta o tempo de circulação do agente. Este método pode ser utilizado para libertar fármacos (ex. cisplatina e doxorubicina) que são muito tóxicos na sua forma livre tornando-os mais seguros (Chun et al., 2007; Frimberger, 2010). A possibilidade de ligação dos lipossomas encapsulados a péptidos e antígenos específicos, que vão ligar-se a moléculas tumorais, geralmente sobreexpressas pela neoplasia, levam a uma ação mais direcionada do agente. Uma estratégia alternativa passa pelo encaminhamento destes lipossomas para células endoteliais tumorais que funcionariam como alvo, visto serem morfológica e fisiologicamente distintas das normais, e expressarem biomarcadores suscetíveis de serem utilizados. Esta técnica poderá também ser associada a radioterapia, utilizando péptidos expressos pelo tumor após a irradiação (Lowery et al, 2011).

3.5.4. Quimioterapia metronómica (QM)

Esta metodologia terapêutica pressupõe o uso de agentes quimioterápicos, em concentrações abaixo da dose máxima tolerada, de forma contínua no tempo. O princípio de ação pressupõe uma contínua exposição das células tumorais suscetíveis ao fármaco, alterações na imunologia tumoral e atuação nas células endoteliais vasculares tumorais que estão em multiplicação, inibindo a angiogénese e obtendo-se assim o efeito anti-neoplásico pretendido. As vantagens são a redução da toxicidade, custos mais baixos e maior facilidade de tratamento, comparativamente à quimioterapia convencional (Kerbel & Kamen, 2004; Mutsaers, 2009). Mutsaers (2009) descreve que, aparentemente existe uma sensibilidade intrínseca das células endoteliais vasculares a doses baixas dos quimioterápicos. Isto explica o facto de existir ação anti-angiogénica por ação sobre as células endoteliais em multiplicação, mas os efeitos tóxicos na medula óssea ou no aparelho gastrointestinal serem pouco expressivos (Mutsaers, 2009).

Outros estudos revelam que as ciclooxigenases 2 (COX-2) têm um papel importante no desenvolvimento e progressão das neoplasias ao converterem substâncias procarcinogénicas em carcinogénicas; assim os AINE's, inibidores das ciclooxigenases, parecem ter um papel benéfico de ação anti-tumoral (Kahn et al, 2013). Assim, a combinação da QM com outros fármacos com

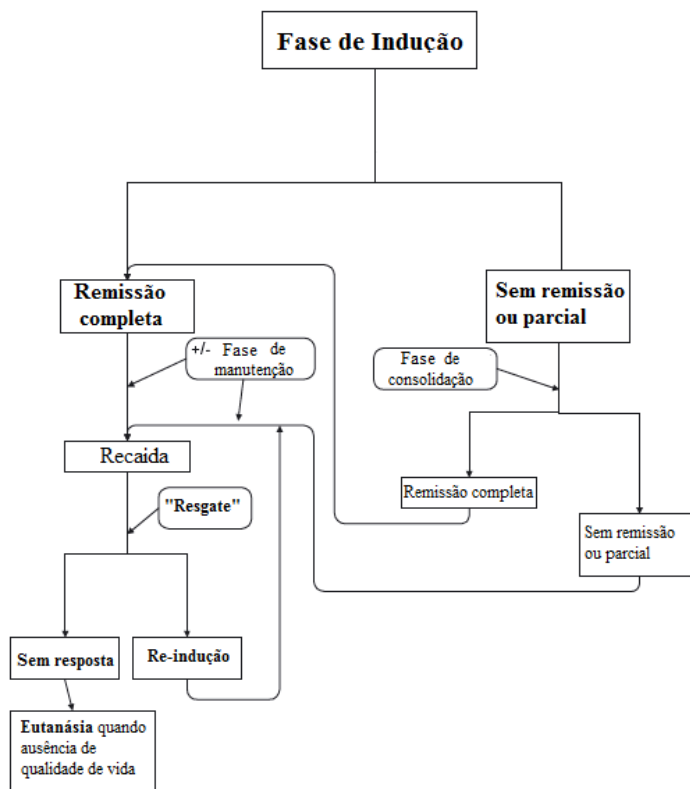
atividade antineoplásica como os AINE's poderá aumentar a eficácia do tratamento (Chun et al., 2007). O clorambucilo e a ciclofosfamida são exemplos de quimioterápicos que demonstraram resultados promissores numa utilização metronómica em vários tipos de neoplasias, embora seja necessária a realização de mais ensaios clínicos para uma melhor avaliação das diferentes possibilidades e associações terapêuticas que poderão ser utilizadas (Leach et al, 2012; Penel, Adenis & Boggi, 2012; Schrempp, et al, 2013).

3.5.5. Fases do tratamento

A quimioterapia oncológica compreende 3 fases de tratamento (figura 4) que devem ser convenientemente explicadas ao proprietário.

- Fase de indução, na qual se utiliza a chamada “dose de ataque” necessária para causar um efeito definido na neoplasia, utilizando uma dose elevada do(s) fármaco(s) num curto espaço de tempo. O objetivo é induzir a remissão completa do tumor;
- Fase de consolidação, na qual se utilizam doses menores que as anteriores, e tem como objetivo melhorar a resposta clínica provocando a remissão completa em animais que não a atingiram na indução;
- Fase de manutenção, na qual o objetivo é manter a remissão completa do tumor e prevenir o reaparecimento de lesões, utilizando uma dose constante e menos intensa (Chun et al., 2007; Lana & Dobson, 2010).

Figura 4: Representação das fases de tratamento em quimioterapia (adaptado de Argyle et al, 2008)



Quando surgem recidivas e há recorrência dos sinais clínicos, deverá optar-se por protocolos de resgate que têm como objetivo a re-indução nos doentes onde os protocolos iniciais falharam. Além disso, os quimioterápicos utilizados na fase de resgate serão diferentes dos utilizados na fase de indução (Gonçalves, 2010).

3.6. Resistência à quimioterapia

A resistência dos fármacos quimioterápicos é, algumas vezes, a razão para a falha terapêutica e causa de morte de alguns doentes. Esta resistência poderá ser intrínseca, quando está associada ao próprio animal e às suas características genéticas, ou adquirida após exposição aos fármacos (Argyle et al, 2008). As células tumorais podem adquirir resistência espontaneamente através de mutações, isto porque apresentam uma taxa de mutações e uma instabilidade genética muito superior aos tecidos normais. Além disso, a exposição das células a concentrações subletais dos citostáticos pode resultar na amplificação genética de proteínas com ação destoxicante (Frimberger, 2010). A resistência é classificada por alguns autores em cinética, bioquímica e farmacológica, envolvendo alterações na absorção, metabolização, excreção, interações medicamentosas e nos locais-alvo do fármaco (Dobson et al., 2008). Atualmente há vários mecanismos de resistências conhecidos e com possibilidade de expressão em diferentes fármacos. Está descrita a diminuição da absorção do fármaco (metotrexato), o aumento da excreção (doxorubicina, etopósido, alcalóides da vinca, paclitaxel), a diminuição da ativação do fármaco (citarabina e metotrexato), a alteração do local-alvo do fármaco (etopósido, doxorubicina e metotrexato), bem como o aumento da atividade dos mecanismos de destoxificação (agentes alquilantes) (Lana & Dobson, 2010).

3.7. Utilização segura de fármacos quimioterápicos ou anti-neoplásicos

Os fármacos quimioterápicos apresentam um risco potencial para quem os manipula e administra. Uma correta manipulação e aplicação de regras de segurança devem ser praticadas por qualquer operador que contacte com estes produtos (Osborne, 2007). A prevenção da exposição cutânea, respiratória e digestiva dever estar assegurada. A *Occupational Safety and Health Administration* (OSHA) é uma entidade que fornece recomendações e regras para o uso destes compostos, devendo ser seguida pelos operadores de clínicas, laboratórios ou hospitais que lidam com estes fármacos (Argyle, 2007; Osborne, 2007). Para além do OSHA, o *European College of Veterinary Internal Medicine* (ECVIM) apresenta também linhas de orientação, ou *guidelines*, para prevenção do risco associado aos fármacos quimioterápicos em Medicina Veterinária (ECVIM, 2007).

Idealmente, uma sessão de quimioterapia deverá ser realizada numa sala independente, de acesso restrito, livre de outros animais, com ambiente calmo que evite perturbá-los e convenientemente sinalizadas. Os operadores que manipulam o animal e os fármacos deverão ter formação especializada, utilizar equipamentos de proteção individual (EPI's), estar conscientes dos riscos, utilizar métodos de prevenção e atuar perante possíveis dispersões do agente e contaminação do local (Palminha, 2010). Na preparação do quimioterápico para administração deve evitar-se a formação de aerossóis. Para evitar esta ocorrência deverá utilizar-se uma camara de fluxo laminar, existente principalmente em laboratórios, ou utilizar filtros que evitem a dispersão do agente no ambiente (Argyle et al., 2008). Após a administração, todo o material utilizado deverá ser colocado em recipientes próprios para resíduos do grupo IV (resíduos hospitalares específicos de incineração obrigatória), e encaminhado para empresas especializadas na sua destruição (Palminha, 2010).

O internamento dos animais tratados deverá ser isolado e bem sinalizado, sem contacto com outros animais. Estes animais devem ser manipulados com recurso a EPI's, no período de risco de contaminação após a administração do fármaco, que tem em conta o tempo de excreção do mesmo. Durante este período todos os materiais que contactarem com ele devem ser eliminados ou higienizados de acordo com o referido, incluindo os produtos de excreção do animal (Ramsey, 2011). Além disso, após a saída do animal do internamento, este local deve ser devidamente higienizado. Na tabela 3 são apresentados os tempos de excreção de alguns agentes na urina e fezes, e o respetivo período de risco de contaminação após a administração do fármaco anti-neoplásico (ECVIM, 2007).

Tabela 3: Tempos de excreção e períodos de risco, de alguns quimioterápicos (adaptado de Higginbotham, 2001; ECVIM, 2007; Lana & Dobson, 2010)

Fármaco	Tempo de excreção	Período de risco após administração do fármaco
Ciclofosfamida	72 horas urina	4 dias
Cisplatina	72 horas urina	8 dias
Mitoxantrona	5 dias urina; 7 dias fezes	8 dias
Doxorrubicina	7 dias fezes	7 dias
Vincristina	4 dias urina; 7 dias fezes	3 dias

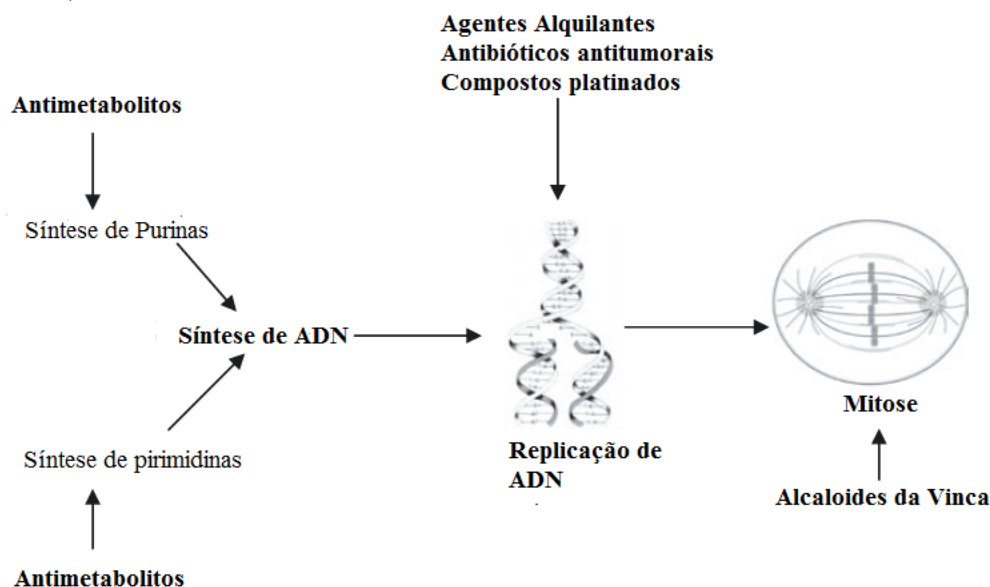
Os proprietários deverão ser informados dos riscos associados aos quimioterápicos, e da forma como lidar com os produtos de excreção dos mesmos durante o período de risco de contaminação. Nos gatos deve proceder-se à limpeza diária, com recurso a luvas, dos produtos de excreção e seu isolamento num recipiente apropriado; já nos cães devem recolher-se as fezes, com recurso a luvas

e sacos de plástico, e diluir-se a urina derramando-se água no local da micção. Os locais de repouso dos animais também devem ser higienizados após o período de risco (ECVIM, 2007). Indivíduos imunodeprimidos, crianças, idosos e grávidas não deverão contactar com os fármacos quimioterápicos e os animais sob tratamento durante o período de risco (Ramsey,2011).

4. FÁRMACOS E PROTOCOLOS QUIMIOTERÁPICOS

No mercado existe uma grande variedade de fármacos quimioterápicos, com diversos mecanismos de ação (figura 5), formas de toxicidade e características próprias. Estes podem ser não específicos do ciclo-celular ou específicos de uma fase do ciclo celular. De seguida procede-se à classificação e descrição de alguns desses fármacos. A tabela 1 e 2 do anexo 2 descrevem, respetivamente, os efeitos secundários e a posologia dos fármacos quimioterápicos.

Figura 5: Mecanismos de ação dos principais agentes quimioterápicos (adaptado de Morris & Dobson, 2001; Argyle & al, 2008)



4.1. Agentes de ligação à tubulina

De uma forma geral, o efeito anti-neoplásico obtém-se porque estes fármacos ligam-se a um microfilamento intracelular, a tubulina, proteína que intervém na formação das fibras do fuso mitótico (Faro et al, 2008). Esta classe inclui: os alcalóides da vinca, os taxanos e o etopósido que se liga à tubulina, mas o seu efeito antineoplásico advém da inibição da replicação do ADN celular, por inibição da enzima topoisomerase II (Dobson et al., 2008; Faro et al, 2008).

4.1.1. Alcalóides da Vinca

Estes compostos são naturais, obtidos de uma planta - *Vinca rosea*, e atuam alterando a função mitótica das células. Assim verifica-se que promovem a paragem da divisão celular com acumulação de células em mitose, sendo por isso agentes específicos da fase M do ciclo celular.

Além disso a sua ligação aos dímeros de tubulina impede a polimerização e a formação de microtúbulos, que são necessários em vários processos do organismo, e por isso pode ocorrer toxicidade. Por outro lado, os megacariócitos e plaquetas são ricos em tubulina, favorecendo a ligação destes compostos. A vincristina parece ligar-se mais facilmente às plaquetas e promove a sua libertação pela medula óssea (MO) sendo vantajoso o seu uso em casos de trombocitopenia (Chun et al., 2007; Plumb, 2008).

4.1.1.1. Vincristina

Este fármaco é administrado por via parentérica, é metabolizado no fígado, e excretado nas fezes e em menor quantidade na urina. Apresenta um tempo de semi-vida biológico ($t_{1/2}$) bifásico de 13 e 75 minutos. Deve ser utilizada com cuidado em doentes com insuficiência hepática (redução de 40% da dose se bilirrubina acima de 2mg/dL), leucopenia, infeções ou doença neuromuscular. Como a vincristina pode ser substrato da glicoproteína P, a sua utilização deve ser cuidadosa em animais que possam ser portadores do gene recessivo, como Border Collies, Old English Sheepdogs, entre outros (Mealey, Fidel, Gay, Impellizeri, Clifford & Bergman, 2008; Plumb, 2008; Ramsey, 2011).

Indicada para o tratamento de doenças linfoproliferativas em cães e gatos, é utilizada em protocolos quimioterápicos de linfomas, leucemias, sarcomas e mastocitomas. No tratamento do TVT apresenta taxas de cura de 90%, numa média de 3,3 sessões. Pode ser usada no tratamento de trombocitopenias imunomediadas, pois induz a libertação de plaquetas pela MO (Plumb, 2008).

4.1.1.2. Vimblastina

Trata-se de um fármaco similar à vincristina, interferindo também no metabolismo dos aminoácidos, ciclo do ácido cítrico e na formação da ureia. Indicada no tratamento do mastocitomas e linfoma (Chun et al., 2007).

4.1.1.3. Vinorelbina

A vinorelbina é um fármaco semissintético derivado da vimblastina que se encontra em estudo para utilização em Oncologia Veterinária. É metabolizado a nível hepático e excretado nas fezes, com $t_{1/2}$ de 34.5 horas. A dose administrada deve ser reduzida em animais com insuficiência hepática (Chun et al., 200; Dobson et al., 2008).

4.1.2. Taxanos – Paclitaxel

Este fármaco tem um mecanismo de ação igual aos alcalóides da vinca. É administrado por via parentérica. A sua excreção é biliar e renal, e está indicado para o tratamento de carcinomas mamários e alguns sarcomas com sucesso variável. Devido ao risco de anafilaxia secundária ao excipiente (ricinoleato de macroglicérol-cremophor®EL), deverá proceder-se a uma pré-

medicação com difenidramina (4mg/kg IM), cimetidina (4mg/kg IV) e dexametasona (2mg/kg IV) 30 minutos antes da administração para prevenir esta ocorrência, podendo-se associar prednisolona (2mg/kg PO) na noite anterior à sua administração (Chun et al., 2007, Dobson et al., 2008; Lana & Dobson, 2010).

4.1.3. Inibidores da enzima Topoisomerase II - Etopósido

O etopósido é um composto semissintético derivado de uma podofilotoxina da planta mandrágora - *Podophyllum peltatum*, e ainda está em investigação para uso em Medicina Veterinária. Atua por ligação à tubulina mas o seu efeito antineoplásico advém da inibição da enzima topoisomerase II. A administração é parentérica e tem um $t_{1/2}$ de 1,7 horas (Couto, 2008; Dobson et al., 2008).

No Homem, está indicado para neoplasias de células germinais e pulmões, mas demonstrou pouca eficácia em linfomas caninos. Não é reportado o seu uso em gatos (Dobson et al., 2008).

4.2. Fármacos alquilantes

O grupo dos fármacos alquilantes caracteriza-se por incluir compostos que contêm grupos alquilo que reagem com as bases púricas e pirimídicas do ADN, originando ligações cruzadas que impedem o normal funcionamento do ácido nucleico. Estes fármacos são não específicos do ciclo celular, sendo letais para células latentes e em divisão, embora as células em divisão sejam mais sensíveis. Isto permite que sejam eficazes contra tumores de crescimento lento e tumores de crescimento rápido. Esta classe inclui as mostardas nitrogenadas (ciclofosfamida, clorambucilo e melphalan), as nitrosureias (lomustina e carmustina) e outros como a ifosfamida, busulfan, procarbazina, streptozocina, thiotepa e mecloretamida (Dobson et al., 2008).

4.2.1. Mostardas nitrogenadas

4.2.1.1. Clorambucilo

Pode ser administrado por via oral (comprimidos), é metabolizado no fígado e excretado sob a forma de metabolito inativo pela urina e fezes. Deve ter-se atenção no uso em animais que tenham, ou possam vir a desenvolver, infeções e mielossupressão (Plumb, 2008). Pode causar infertilidade em machos jovens e é teratogénico (Dobson et al., 2008).

Este fármaco está indicado na terapêutica de doenças malignas, linfoproliferativas (linfoma e leucemia), mieloproliferativas (mieloma múltiplo) ou imunomediadas (penfigus foliáceo e complexo granuloma-eosinofílico em gatos) (Lana & Dobson, 2010; Ramsey, 2011).

4.2.1.2. Ciclofosfamida

Pode ser administrada quer por via parentérica, quer por via oral, é metabolizada no fígado, pelo citocromo P450, para que se forme o metabolito ativo, que atua no espaço intracelular formando mostarda de fosforamida (citotóxica) e acroleína (Best & Darren, 2013). É excretada sob a forma de metabolitos, ou inalterada, por via renal, e tem um $t_{1/2}$ de 4-12 horas. A administração em doentes com neutropenia, trombocitopenia, radioterapia prévia, imunodeprimidos, insuficiência hepática e renal deve ser cuidadosa. Apresenta potencial teratogénico, embriotóxico e causa infertilidade em machos (Dobson et al., 2008; Plumb, 2008).

A molécula está indicada no tratamento de doenças linfoproliferativas (linfomas e leucemias), mieloproliferativas, carcinomas (carcinoma da tiróide e mamário), sarcomas (hemangiossarcomas) ou doenças imunomediadas (Lana & Dobson, 2010; Ramsey, 2011; Best & Darren, 2013).

4.2.1.3. Melphalan

Pode ser administrado por via parentérica ou por via oral. Sofre hidrólise no plasma e é excretado por via renal de forma trifásica ($t_{1/2}$ de 7-8 minutos, 2,8 horas e 180 horas.), e pelas fezes até 5 dias após a administração. A sua utilização em doentes com mielossupressão, insuficiência renal e infeções deve ser cuidadosa (Dobson et al., 2008; Plumb, 2008; Ramsey, 2011).

Trata-se de um fármaco indicado para tratamento de mieloma múltiplo, linfoma e vários tumores sólidos (ex. carcinoma ovário, osteossarcoma, neoplasias mamárias e pulmonares) (Ramsey, 2011).

4.2.2. Nitrosureias

4.2.2.1. Lomustina

A administração é feita por via oral, trata-se de um fármaco altamente lipofílico que se distribui facilmente no SNC. Metabolizado no fígado em metabolitos ativos e inativos, sendo excretados maioritariamente por via renal. Tem um $t_{1/2}$ de 15 minutos no Homem e 5 minutos em cães (Plumb, 2008; Heading, Brockley & Bennett, 2011). A utilização em doentes com mielossupressão, infeções, problemas da função pulmonar e insuficiência hepática deve ser feita cuidadosamente. É potencialmente teratogénico (Plumb, 2008).

A substância está indicada no tratamento de mastocitomas, tumores cerebrais, terapia de resgate de linfomas refratários, sarcoma histiocítico e linfoma epitéliotrópico (Heading et al., 2011; Ramsey, 2011; Rassnick et al., 2014). A monitorização hematológica e bioquímica do animal deverá ser realizada antes de cada sessão quimioterápica (Plumb, 2008).

4.2.2.2. Carmustina

Tem administração parentérica, e distribui-se facilmente no SNC. Tem um $t_{1/2}$ de 15 minutos no Homem. A utilização em doentes com mielossupressão deve ser prudente. Indicada no tratamento de tumores cerebrais e linfoma (combinação com prednisolona e vincristina) (Dobson et al., 2008).

4.3. Antibióticos antracíclicos

Os antibióticos antracíclicos são agentes anti-neoplásicos com um largo espectro de ação. Esta classe inclui a doxorubicina (derivada do *Streptomyces spp*), o mitoxantrona, a epirrubicina e a idarrubicina (análogos sintéticos) (Marrington, Killick, Grant & Blackwood, 2011).

4.3.1. Doxorubicina

A doxorubicina é um fármaco não específico do ciclo celular, mas mais ativo na fase S; atua inibindo a síntese e função do ADN, através da formação de radicais livres e da inibição das enzimas topoisomerases necessárias à replicação do ADN. A administração é por via parentérica, é metabolizada no fígado e noutros tecidos, via aldo-ceto redutase, em doxorubicinol (metabolito ativo) e outros metabolitos. É excretada pela bÍlis e fezes, e apenas 5% na urina. De referir que esta excreção é trifásica, sofrendo primeiro metabolização e efeito de primeira passagem, com $t_{1/2}$ de 0,6 horas, depois com $t_{1/2}$ de 3,3 horas e a ultima fase é de 17 horas. A utilização em doentes com mielossupressão, insuficiência hepática, cardíaca, renal (gatos) e hiperuricemia deverá ser prudente. Deve ser sempre realizada a monitorização cardíaca de raças caninas predispostas a cardiomiopatia (Plumb, 2008).

Este fármaco está indicado no tratamento de linfomas, leucemias, adenocarcinoma mamário, sarcomas de tecidos moles, osteossarcomas, hemangiossarcomas e carcinomas caninos (Ahaus, Couto & Valerius, 2000; Ramsey, 2011). A monitorização hematológica deverá ser realizada antes de cada sessão de quimioterapia (Plumb, 2008; Ramsey, 2011).

4.3.2. Mitoxantrona

A mitoxantrona é um fármaco não específico do ciclo celular, que atua por inibição da topoisomerase II. A sua administração faz-se por via parentérica, a metabolização ocorre no fígado sendo maioritariamente excretado, inalterado, pelos rins. Deve ter-se particular atenção na administração a animais com mielossupressão, infeções, insuficiência hepática, cardíaca (menos tóxico que a doxorubicina) e hiperuricemia (Plumb, 2008; Ramsey, 2011).

O tratamento do linfoma, do carcinoma de células escamosas, do carcinoma de células de transição, do adenocarcinoma renal e mamário, do carcinoma da tiróide, e do hemangiopericitoma, são as principais indicações deste fármaco (Ramsey, 2011).

4.3.3. Epirrubicina e Idarrubicina

Estes fármacos têm um mecanismo de ação igual ao da doxorubicina, pois são seus análogos, e tem-se notado um aumento da sua utilização em Oncologia Veterinária.

A epirrubicina é administrada por via parentérica, e excretada pelos rins com $t_{1/2}$ de 4 horas. Indicada, principalmente, para o tratamento de linfomas e leucemias, mas o que foi descrito para a doxorubicina também se aplica (Dobson et al., 2008; Marrington *et al*, 2011; Ramsey, 2011).

A idarrubicina, contrariamente aos outros antibióticos antracíclicos, tem uma ótima absorção oral. Está indicada para o tratamento de manutenção ou remissão de linfomas felinos, e como substituto da doxorubicina (Dobson et al., 2008).

4.4. Outros Antibióticos antitumorais

Outros antibióticos com ação anti-neoplásica são a bleomicina, plicamicina e actinomicina D (Chun et al., 2007).

4.4.1. Actinomicina D ou Dactinomicina

A actinomicina D é um fármaco não específico do ciclo celular, apesar das células em G1 serem as mais atingidas, e atua por inibição da síntese do ADN, ARN e proteínas, o que conduz a efeitos citotóxicos. Esta molécula é administrada por via parentérica, e é excretada pelas fezes e urina com um $t_{1/2}$ de 47 horas no cão. Em doentes com mielossupressão, insuficiência hepática e infeções, a sua utilização deve ser cuidadosa (Dobson et al., 2008; Ramsey, 2011).

Está indicada no tratamento de sarcomas, carcinomas e no protocolo de resgate do linfoma, com sucesso variável (Ramsey, 2011).

4.5. Compostos platinados

Os compostos platinados são substâncias inorgânicas que têm uma atividade anti-neoplásica não específica do ciclo celular. A cisplatina foi o primeiro composto utilizado como quimioterápico em Medicina Veterinária. A carboplatina, devido à facilidade de utilização, veio substituir, em grande parte, o uso clínico da cisplatina (Dobson et al., 2008).

4.5.1. Cisplatina

É um composto platinado que se liga ao ADN e origina a inibição da sua síntese e função. Embora não seja específico do ciclo celular, tem maior atuação em células na fase S. A administração realiza-se por via parentérica, sendo metabolizado no fígado e excretado por via renal. Pode ainda ser administrado por via intracavitária e intralesional. O $t_{1/2}$ em cães é bifásico (20-50 minutos e 60 a 80 horas). O seu uso está contraindicado em animais com mielossupressão, insuficiência renal e

em gatos, devido ao risco de toxicidade pulmonar e morte. É potencialmente teratogénica e fetotóxica (Plumb, 2008).

A cisplatina está indicada no tratamento do osteossarcoma canino, mesoteliomas, carcinoma vesical, bem como outros sarcomas e carcinomas (Plumb, 2008; Ramsey, 2011).

4.5.2. Carboplatina

Trata-se de um composto platinado com ação idêntica à cisplatina, mas que pode ser utilizado em gatos. Disponível em formulações injetáveis. A administração a animais com infeções, insuficiência hepática, renal e auditiva deve ser cautelosa, para além disso está contraindicada em doentes com mielossupressão. Indicações de utilização iguais à cisplatina (Plumb, 2008).

4.6. Anti-metabolitos

Os antimetabolitos são fármacos que interferem com a síntese de ácidos nucleicos por competição com nucleótidos normais na síntese de ADN e inibição das reações enzimáticas normais. Também podem interferir com a síntese de ARN. São fármacos específicos do ciclo celular manifestando ação na fase S. Como exemplos destes compostos temos a citosina arabinósido, o 5-fluorouracilo, a gemcitabina e o metotrexato (Dobson et al., 2008). É importante salientar que o 5-fluorouracilo não deverá ser utilizado em gatos devido á sua neurotoxicidade (Moore, 2010).

4.6.1. Citosina arabinósido

Este fármaco é análogo das pirimidinas interferindo na síntese de ADN, através da inibição da enzima ADN polimerase. É metabolizado principalmente a nível hepático, mas também a nível renal, intestinal e pelos granulócitos, em metabolitos inativos, a excreção é por via renal. Tem um $t_{1/2}$ bifásico de 40 minutos e 2,5 horas. Em animais com mielossupressão e insuficiência hepática, a sua utilização deve ser prudente (Ramsey, 2011). Tem potencial mutagénico e teratogénico (Plumb, 2008). Este fármaco está indicado no tratamento de neoplasias linforeticulares, leucemias e linfomas do SNC, pois atravessa a barreira hemato-encefálica (Plumb, 2008). Está reportado o uso em meningoencefalites granulomatosas e meningoencefalites idiopáticas (Ramsey, 2011).

4.6.2. 5-fluouracilo

Este fármaco é administrado por via parentérica e tópica. É metabolizado no fígado para a sua forma ativa e excretado por via renal; cerca de 15% é excretado sob a forma inativa. Tem um $t_{1/2}$ de 3 minutos e 23 minutos. Contraindicado em gatos devido a neurotoxicidade fatal (Dobson et al., 2008; Plumb, 2008). Este fármaco está indicado no tratamento do carcinoma de células escamosas (via tópica), intestinal, mamário e de células de transição da bexiga (Ramsey, 2011).

4.6.3. Gemcitabina

Este fármaco é metabolizado por via hepática nos seus metabolitos ativos, e excretado por via renal. Tem um $t_{1/2}$ de 1,5-3,2 horas. O seu uso em animais com insuficiência renal e hepática deverá ser cuidadoso (Plumb, 2008). Está indicado para tratamento de linfoma, melanoma, carcinoma hepatocelular e de células escamosas perianais (Dobson et al., 2008).

4.6.4. Metotrexato

Atua inibindo a síntese de purinas e pirimidinas, e assim a replicação e síntese do ADN é comprometida. Pode ser administrado por via parentérica ou por via oral. É metabolizado maioritariamente no fígado, e parte pela flora gastrointestinal; sendo excretado por via renal. O uso em animais com mielossupressão, insuficiência renal e hepática deve ser prudente (Ramsey, 2011). Está indicado no tratamento do linfoma, osteossarcoma e tumores das células de Sertoli (Lana & Dobson, 2010).

4.7. Outros fármacos quimioterápicos

4.7.1. L-Asparaginase

A L-Asparaginase ou Crisantaspase é uma enzima obtida de bactérias como a *Escherichia coli* e *Erwinia carotovora*. Enquanto que as células normais sintetizam L- asparagina a partir da glutamina e do ácido aspártico, as células tumorais têm falta de asparagina-sintetase, fundamental para a produção de L-asparagina, estando dependentes do fluido extracelular para o seu fornecimento. Assim, a L-asparagina é fundamental na síntese do ADN e das proteínas no tumor, sendo que a conversão da L-asparagina para ácido aspártico e amónia (pela L-asparaginase) impede o acesso das células neoplásicas à L-asparagina. A diminuição da L-asparagina promove a inibição da síntese proteica e culmina em citotoxicidade (Dobson et al., 2008; Lyles, Kow, Milner, Buckley, Bandt & Baxter, 2011; Schleis, Rizzo, Phillips & LeBlanc, 2011).

A L-Asparaginase atua maioritariamente no período G1 sendo um fármaco específico do ciclo celular. Apresenta um $t_{1/2}$ de 18-24 horas em cães. Está disponível em formulações injetáveis e é utilizado em protocolos de tratamento de doenças linfoproliferativas como o linfoma. O seu uso está contraindicado em doentes com pancreatite ativa ou história de pancreatite, e anafilaxia relacionada com o agente (Plumb, 2008).

4.7.2. Dacarbazina

Este é um composto sintetizado como um análogo das purinas, atuando por metilação dos ácidos nucleicos e inibindo a síntese de ADN, ARN e proteínas. É um fármaco não específico do ciclo celular, utilizado em protocolos quimioterápicos para linfomas, melanomas e sarcomas de tecidos moles. É pouco utilizado em Medicina Veterinária, estando disponível em formulações injetáveis.

Contraindicado em doentes com mielossupressão e em gatos. Recomenda-se cuidado na administração a animais com insuficiência hepática e renal (Dobson et al., 2008; Ramsey, 2011).

4.7.3. Hidroxiureia

Este fármaco atua por inibição da enzima ribonucleotido-sintetase que converte ribonucleotidos e desoxiribonucleotidos, interferindo na síntese de ADN. É um agente específico do ciclo celular afetando maioritariamente a fase S, embora também afete as células em G₀. Disponível em cápsulas, é utilizada no tratamento de policitemia vera, leucemia e mastocitomas. Está contraindicada em doentes com mielossupressão, e é necessária precaução especial em animais com insuficiência renal (Lana & Dobson, 2010; Ramsey, 2011).

4.7.4. Anti-inflamatórios não esteróides (AINE's)

Os AINE's são fármacos com ação anti-inflamatória, antipirética e analgésica, que atuam por inibição das ciclooxigenases (COX). A sua utilização em oncologia é explicada pelo facto de certos tumores sobreexpressarem COX, principalmente as COX-2, como referido anteriormente, embora vários estudos refiram também um possível efeito anti-angiogénico dos AINE's (Kahn et al, 2013). Nos cães verifica-se uma sobreexpressão de COX-2 em diversas neoplasias, incluindo carcinomas vesicais, mamários, intestinais, prostáticos, renais, de células escamosas, nasais e orais, melanomas, meningiomas, mastocitomas e osteossarcomas (Prada, Queiroga, Gregório & Pires, 2012; Kahn et al, 2013; Guimarães et al, 2014). Já hemangiossarcomas e sarcomas histiocíticos não apresentam esta sobreexpressão (Kahn et al, 2013). Vários estudos demonstram vantagens na utilização de deracoxib, firocoxib, celecoxib, piroxicam e meloxicam em protocolos quimioterápicos. Na verdade o uso de piroxicam associado a carboplatina em mesoteliomas malignos revelou bons resultados na sobrevida dos animais em análise (Spugnini et al, 2008a). Já o uso de deracoxib em carcinomas vesicais demonstrou a eficácia e segurança deste fármaco, com uma sobrevivência comparável com outros regimes terapêuticos (McMillan et al., 2011). No entanto a utilização de deracoxib e doxorubicina em hemangiossarcomas esplénicos, que não sobreexpressam a COX-2, foi bem tolerada, mas não demonstrou melhoria no tempo de sobrevivência desses animais (Kahn et al, 2013). Por outro lado o firocoxib parece ter bons resultados em tumores que sobreexpressam COX-2 e com menores efeitos secundários que o piroxicam (Magán, 2008; citado por Lima, 2011). O meloxicam demonstrou bons resultados no tratamento de osteossarcoma canino e carcinoma das células de transição da bexiga em gatos (Bommer, Hayes, Scase & Gunn-Moore 2012). O celecoxib é outro AINE que parece ter um futuro promissor em oncologia veterinária, induzindo apoptose em células de tumor mamário canino (Saito, Tamura & Asano, 2014).

É necessário ter em atenção que os AINE's, principalmente os não seletivos para as COX-2, apresentam efeitos secundários relevantes. Assim devem ser acompanhados de terapêutica “protetora” do aparelho gastrointestinal (Lana & Donson, 2010; Kahn et al, 2013).

4.7.5. Corticosteróides

De entre estes fármacos salienta-se a prednisolona e prednisona, frequentemente utilizados em oncologia veterinária. Estes corticosteróides atuam por ligação a recetores no núcleo das células, inibindo a síntese de ADN. Disponíveis em formulações injetáveis e comprimidos. Estão indicados no manejo de linfomas, mastocitomas, leucemias e tumores das células plasmáticas com efeitos citotóxicos; no tratamento paliativo de tumores não linfóides como os cerebrais, devido ao seu efeito anti-inflamatório e de redução do edema; e ainda no tratamento sintomático de insulinomas (Lana & Dobson, 2010; Lima, 2011). Por vezes estes fármacos são também utilizados no manejo das complicações do próprio tumor (ex. estimular o apetite). Além de tudo isto podem ser úteis no manejo médico de vários sintomas associados às neoplasias como dor, hipercalcemia, hipoglicemia e aumento da pressão intracraniana (Coppoc, 2009).

Nas condições ideais os corticosteróides devem ser utilizados em doses elevadas durante o menor intervalo de tempo possível de forma a induzir remissão do tumor efetuando-se de seguida o desmame; no entanto a utilização destes fármacos em doses elevadas poderá conduzir à ocorrência de hiperadrenocorticismos iatrogénicos (Coppoc, 2009; Lana & Dobson, 2010).

4.7.6. Inibidores da tirosina cinase

As tirosina cinases são enzimas que intervêm na transdução do sinal celular, na regulação de vias críticas de proliferação celular, diferenciação, sobrevivência e morte celular, e atuam através da fosforilação de proteínas em resíduos de tirosina (“auto fosforilação”). A alteração da sua função, provocada por mutações, foi identificada numa série de neoplasias quer no ser humano, quer em animais. Vários compostos com atividade e utilidade clínica foram identificados, dos quais se destacam o mesilato de imatinib (Gleevec®), o gefatinib, o flavopiridol, o masitinib (Massivet®), o fosfato de toceranib (Palladia®), o herceptin, o SU11654 e o SU11248. Embora o mecanismo de ação seja variável entre eles, o objetivo é o mesmo, ou seja inibição do desenvolvimento neoplásico e promoção da remissão tumoral (London, 2004; Lana & Dobson, 2010). Um exemplo de aplicação destes fármacos é nos mastocitomas caninos, onde se verifica em 20-30% dos casos uma expressão de mutações nos recetores da tirosina cinase KIT. Num estudo verificou-se a eficácia e segurança do masitinib em mastocitomas caninos recidivantes ou sem resolução cirúrgica, tendo o tratamento sido bem tolerado, seguro e retardou a progressão do tumor (Lana & Dobson, 2010). London (2009) realça a ação anti-angiogénica e anti-tumoral do fosfato de toceranib. Este composto também atua nos recetores KIT, e nos recetores VEGFR, PDGFR e Flt-3, responsáveis pelo controlo da

angiogênese, verificando-se atividade biológica do composto contra mastocitomas, e possível utilização em sarcomas, mielomas, melanomas e carcinomas. Outro inibidor da tirosina cinase utilizado em Medicina Veterinária é o mesilato de imatinib, que, além dos cães, também é utilizado em gatos, com ação em mastocitomas e sarcomas (London, 2009). Vários estudos revelam ainda que o masitinib é bem tolerado pela maioria dos gatos, apresentando resultados promissores no tratamento de mastocitomas, sarcomas associados á vacinação, asma felina, entre outras situações (Daly et al, 2011; Lawrence et al, 2012; Lee-Fowler et al, 2012).

4.8. Novos agentes e novas terapêuticas

Vários estudos científicos recentemente publicados revelam uma série de novos fármacos ou metodologias que são benéficos no combate às neoplasias. A terapia com alvos moleculares é um exemplo destes avanços científicos. Os alvos moleculares são enzimas ou recetores específicos, e podem ser combatidos, entre outros, com inibidores da tirosina cinase, toxinas-alvo para recetores de fatores de crescimento epidermal e urocinases, e proteínas de choque térmico, como a HSP-90. Neste último caso, as evidências sugerem uma sobreexpressão desta proteína em processos neoplásicos, apresentando, por isso, as proteínas de choque térmico um papel relevante na sobrevivência das células cancerígenas (McCleese et al, 2009; London et al, 2011). A inibição desta proteína pode ser conseguida com vários compostos, como a geldamicina, benzoquinona e STA-1474 ou ganetespib (McCleese et al, 2009). Têm-se obtido resultados promissores com a utilização de STA-1474, que é metabolizado em STA9090, e que apresenta grande ação inibidora da HSP-90, e eficácia em várias linhas celulares neoplásicas. Em cães foram alcançadas boas respostas em mastocitomas, melanomas, carcinoma da tiroide e osteossarcoma (McCleese et al, 2009; London et al, 2011).

Também a farmacogenética tem vindo a ter um grande desenvolvimento na sua aplicação em oncologia. Neste ramo da farmacologia são estudados os fatores genéticos implicados na resposta farmacológica, ou seja, as diferenças genéticas individuais que implicam respostas diferentes aos fármacos por parte dos animais (Huang & Ratain, 2009; Lana & Dobson, 2010; Schappa et al, 2013). Consegue-se assim uma individualização da terapêutica, a identificação de fatores de risco para determinadas doenças, escolha da terapêutica e da dose a aplicar, o que conduz a uma melhor eficácia e segurança da terapêutica (Huang & Ratain, 2009). Como exemplo desta situação temos os animais que expressam o gene MDR1, que codifica a produção da glicoproteína-P (P-gp). Os animais com mutação neste gene apresentam alteração na penetração da barreira hemato-encefálica, alteração da absorção oral e alteração da excreção biliar e renal de fármacos, sugerindo a atuação da proteína nestes locais. A presença da P-gp evita a entrada de certos fármacos no SNC e favorece a

excreção dos fármacos que lhe são substrato (Krugman, Bryan, Mealey & Chen, 2011). Quando esta proteína não está funcional, os fármacos que lhe servem de substrato não são excretados normalmente, levando ao aumento do tempo de exposição, e consequentemente maior toxicidade. Entre esses substratos salientam-se: a ivermectina, os alcalóides da vinca, a doxorubicina, a dactinomicina, os taxanos, o etopósido, o imatinib, a digoxina, e a loperamida (Lana & Dobson, 2010; Krugman *et al*, 2011; Gramer, Kessler & Geyer, 2013). Esta mutação ocorre com elevada frequência em cães de raça “Collie” e Pastores Australianos, no entanto ela é identificada em várias outras raças incluindo o Pastor Alemão e mesmo cães de raça indeterminada. Quando um animal é submetido a quimioterapia com fármacos substrato da P-gp, a identificação deste tipo de mutação deveria ser realizada. Se o doente é homozigótico para essa mutação, deverá evitar-se a administração destes fármacos (Lana et Dobson, 2010). No entanto, os animais que expressem significativamente o gene têm o potencial de não responder à quimioterapia e ocorrer progressão da doença, por excreção excessiva do quimioterápico conferindo resistência (Gramer et al., 2013).

Outra abordagem terapêutica é a electroquimioterapia, em que se procede à combinação de quimioterapia com a ação permeabilizante de impulsos elétricos bifásicos. Assim consegue-se uma melhor absorção dos quimioterápicos, com morte das células neoplásicas, efeitos paliativos, de controlo do desenvolvimento tumoral e aumento da sobrevida dos doentes. Os quimioterápicos mais utilizados nesta metodologia são a bleomicina e a cisplatina. A facilidade de administração, o baixo custo, a toxicidade mínima e a boa resposta são vantagens descritas, sendo um método promissor em mastocitomas, sarcomas e melanomas (Spugnini & Porrello, 2003; Spugnini et al, 2007b; Spugnini et al, 2008b). Spugnini et al (2008c) descrevem ainda uma boa eficácia da electroquimioterapia, associada à bleomicina, no tratamento de cães com sarcoma de Sticker que apresentaram resistência à quimioterapia convencional, verificando-se uma melhoria na qualidade de vida dos animais e baixa toxicidade.

A imunoterapia é também uma área ligada á oncologia. Esta inclui a utilização de compostos que atuam como modificadores da resposta biológica (MRB), favorecendo a ação do sistema imunitário contra a neoplasia, tais como bactérias e vírus (Bergman, 2009). Além destes MRB tem existido grande investigação na área das citoquinas recombinantes, e das vacinas anti-tumorais. Exemplo disso é a utilização, com bons resultados, de vacinas genéticas, com alvo na telomerase, na combinação com quimioterapia, para tratamento de linfomas caninos (Gavazza et al, 2013).

A terapia génica pressupõe a transferência de material genético para células-alvo de forma a corrigir defeitos, ou com função protetora, ou corretiva, podendo ser utilizada isoladamente, ou como adjuvante, em diversas neoplasias. Um exemplo descrito é a terapia baseada na interleucina 12 (IL-12). Esta molécula tem vários efeitos, importantes em oncologia, entre os quais atividade anti-

angiogénica e indução de uma resposta baseada no interferão γ . A sua aplicação sistémica apresenta elevada toxicidade pelo que, recorre-se ao uso de vetores virais, como adenovírus, e não virais, como por electroporação, para a sua aplicação terapêutica. Estão descritos benefícios na utilização em fibrossarcomas e outras alterações não neoplásicas em gatos, bem como em melanomas, linfomas, carcinomas e sarcomas em cães (Pavlin, Cemazar, Sersa, & Tozon, 2012). Estes autores descrevem ainda uma aplicação intratumoral e IM da IL-12 com electroporação, com resultados promissores no tratamento de mastocitomas e TVT em cães (Pavlin, et al, 2012).

Além disso existe uma serie de substâncias cuja utilização em oncologia é descrita em vários artigos e que poderão vir a ser utilizados em oncologia veterinária, tais como vorinostat, taurolidina, marqibo® entre outros (Mann et al, 2007; Silvetman & Deitcher, 2012; Marley et al, 2013).

De referir ainda a quimioterapia fotodinâmica hipertérmica, com uso de indocianina, para o tratamento de sarcomas de tecidos moles malignos, que revelou, num estudo com 10 cães e 6 gatos, resultados muito promissores, com baixa toxicidade e baixa margem de recidiva (Onoyama et al, 2013).

Atualmente a medicina tradicional chinesa tem vindo a assumir um papel cada vez mais importante na medicina convencional, existindo artigos científicos com resultados interessantes em alguns dos compostos alternativos, como é o caso da artemisinina, que revelou baixa toxicidade e baixo custo no tratamento de doentes oncológicos (Rutteman et al, 2013; Couto, 2014a).

4.9. Exemplos de protocolos quimioterápicos

Nos protocolos quimioterápicos há uma combinação de quimioterápicos de forma a maximizar a eficácia do tratamento. De seguida, apresentam-se alguns dos protocolos utilizados, em alguns dos tumores mais frequentes nos animais de companhia, segundo vários autores.

4.9.1. Linfoma

No caso do linfoma canino, os protocolos frequentemente utilizados são, segundo Plumb (2008), Vail (2010) e Ramsey (2011): COP em alta ou baixa dose (ciclofosfamida, vincristina e prednisolona) (Tabela 2 anexo 3); Wisconsin-Madison (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona e L-asparaginase); Wisconsin-Madison *short/L-VCA short* (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina e prednisolona) (Tabela 1 anexo 3); doxorubicina; VELCAP-S (prednisolona, doxorubicina, vincristina, e L-asparaginase); lomustina e prednisolona ou prednisona/prednisolona em monoterapia.

No caso de linfoma felino, destacam-se os seguintes protocolos: COPLA (ciclofosfamida, vincristina, prednisolona, L-asparaginase e doxorubicina); COP (ciclofosfamida, vincristina e

prednisolona) (Tabela 3 anexo 3); COAP (ciclofosfamida, vincristina, citosina arabinosido e prednisolona) e Wisconsin-Madison (Plumb, 2008; Vail, 2010).

4.9.2. Mastocitoma

Após remoção cirúrgica está indicado o uso de vimblastina e prednisolona (Plumb, 2008). No entanto o mais utilizado, atualmente, em cães, é com prednisona e lomustina, com ou sem vimblastina; ou então o protocolo CVP (ciclofosfamida, vimblastina, prednisona), que segundo Couto (2014) é menos eficaz que os anteriores (Osborne, 2007; Couto, 2014b). Em gatos há bons resultados com a combinação de clorambucilo e dexametasona (Couto, 2014b). Os inibidores da tirosina cinase, masitinib e fosfato de toceranib, têm apresentado bons resultados no manejo desta neoplasia (Lana & Dobson, 2010; Couto, 2014b).

4.9.3. Osteossarcoma

No osteossarcoma está indicado o uso de doxorrubicina e carboplatina ou apenas um único fármaco (doxorrubicina (Plumb, 2008; Lane, Black & Wyatt, 2012). Alguns autores verificaram que não há melhoria no tempo de sobrevida e intervalo de tempo livre de doença no uso combinado de doxorrubicina e carboplatina, verificando-se que o uso, em monoterapia, da carboplatina é igualmente eficaz, e apresenta menos toxicidade que o uso combinado dos dois fármacos (Bacon, Ehrhart, Dernell, Lafferty, & Withrow, 2008; Lane et al. 2012). No entanto Skorupski e seus colaboradores indicam um intervalo de tempo livre de doença maior em animais submetidos a monoterapia com carboplatina, comparativamente aos que receberam a combinação de fármacos (Skorupski et al, 2013).

4.9.4. Carcinomas e sarcomas caninos

No caso de carcinoma mamário e tiroideu está descrito o uso de doxorrubicina e ciclofosfamida, como terapia neo-adjuvante ou adjuvante (Plumb, 2008). No tratamento de outros carcinomas em cães poderá utilizar-se a cisplatina ou carboplatina em monoterapia, o protocolo VAC (vincristina, doxorrubicina e ciclofosfamida), VAF (vincristina, doxorrubicina e 5-fluoracil), FAC (5-fluoracil, doxorrubicina e ciclofosfamida), CMF (ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluoracil) ou 5-fluoracil com ciclofosfamida. Em gatos está descrita a monoterapia com vincristina ou carboplatina, e os protocolos AC (doxorrubicina e ciclofosfamida), VAC, MiC (mitoxantrona e ciclofosfamida) e MiCO (mitoxantrona, ciclofosfamida e vincristina) (Osborne, 2007).

Nos sarcomas de tecidos moles, em cães, Osborne (2007) descreve o uso do protocolo ADIC e VAC, já em gatos refere o uso de carboplatina em monoterapia, e protocolo AC, VAC, MiC ou MiCO.

5. EFEITOS SECUNDÁRIOS DOS FÁRMACOS QUIMIOTERÁPICOS

Os quimioterápicos são fármacos utilizados no tratamento de doentes oncológicos e que atuam, a grande maioria, em células com elevado índice mitótico. Assim, a sua ação afeta não só as células neoplásicas como também células normais com características mitóticas semelhantes, como a medula óssea e o aparelho GI, cujas células têm elevado índice mitótico. Além do referido, como há uma relação direta positiva entre o número de células neoplásicas afetadas e a dose do quimioterápico, o aumento da dose, promove uma maior mortalidade de células neoplásicas, no entanto conduz a uma maior toxicidade, pois o índice terapêutico destes fármacos é baixo (Frimberger, 2010; Couto, 2008).

Os efeitos secundários mais frequentes acabam por estar relacionados com os tecidos com maior índice mitótico, como a medula óssea e o aparelho GI (Osborne, 2007). No entanto estão descritos também efeitos secundários dermatológicos, cardiotoxicidade, nefrotoxicidade, neurotoxicidade, reações de hipersensibilidade, extravasamento/necrose perivascular, toxicidade pulmonar, hepatotoxicidade, síndrome de lise tumoral aguda, cistite hemorrágica estéril, pancreatite, entre outros sinais gerais como prostração, depressão e apatia (Frimberger, 2010; Couto, 2008; Lana & Dobson, 2010). Estes efeitos secundários podem ser agudos ou crónicos (meses) (Lana & Dobson, 2010).

Em termos estatísticos, os gatos parecem ter maior suscetibilidade que os cães a certos efeitos secundários, como anorexia e vômito, comparativamente a outros (mielossupressão). Já cães de raça Border Collie e cruzados, Old English Sheepdog, Cocker Spaniel e West Highland White Terrier parecem ter maior predisposição para a toxicidade aguda à quimioterapia (toxicidade GI e mielossupressão) que a generalidade da população canina (Couto, 2008).

Em termos gerais, a grande maioria dos autores descreve que os efeitos secundários à quimioterapia são pouco expressivos em animais, representando uma prevalência de 5 a 40%, comparativamente aos efeitos observados no Homem, com prevalências de 75 a 100% (Couto, 2008). Por outro lado Vail (2009) refere que, menos de 1 em cada 4 animais irá sofrer efeitos adversos graves e só aproximadamente 3 a 5% dos casos irão implicar a hospitalização dos animais. O risco de morte associado à toxicidade dos quimioterápicos é menos de 1 em 200 animais, se houver intervenção apropriada (Vail, 2009). Por outro lado, Osborne (2007) refere que 25% dos animais não geriátricos apresentarão efeitos secundários, já o mesmo ocorrerá com 25-35% dos animais geriátricos. Do ponto de vista dos proprietários, esta situação é muito importante, já que estes fazem associação imediata da quimioterapia a efeitos secundários, devido aos conhecimentos que têm da Medicina Humana. Assim, o estudo destes efeitos é deveras importante para uma correta informação dos proprietários acerca das repercussões da quimioterapia no dia a dia do seu animal.

5.1. Tipos de efeitos secundários

5.1.1. Toxicidade Hematopoiética ou Mielossupressão

A medula óssea é responsável pela produção de células de linha eritrocitária, leucocitária e megacariocítica (Santos, 2008). Este tecido apresenta elevado índice mitótico e de multiplicação, sendo por isso um alvo preferencial dos anti-neoplásicos (Argyle et al, 2008; Frimberger, 2010; Lana & Dobson, 2010). As células mais afetadas pelos quimioterápicos na MO são os precursores hematopoiéticos e os precursores que já se diferenciaram, mas ainda estão imaturos. As células mais diferenciadas são responsáveis por um *pool* de células hematopoiéticas maduras não proliferativas, que não são afetadas pelos quimioterápicos, e que fornecem células maduras, ao organismo, durante 5-10 dias, ocorrendo o *nadir* (nível mais baixo de células após o tratamento) após este *pool*. Assim, através do conhecimento da fisiologia da medula óssea é possível prever de forma temporal o que poderá acontecer com essas células após o tratamento. Os neutrófilos têm um tempo de circulação na MO de 6 dias, $t_{1/2}$ de 6-8 horas e um *nadir* de 5-10 dias; já para os eritrócitos o tempo de circulação na MO é 7 dias e o $t_{1/2}$ de 120 dias no cão e 70 dias no gato; nas plaquetas o tempo de circulação na MO é de 3 dias, o $t_{1/2}$ 4-6 dias e o *nadir* de 1 a 2 semanas, respetivamente. Compreende-se então que a neutropenia ocorra primeiro, seguindo-se a trombocitopenia, enquanto que a ocorrência de anemia será mais tardia, cerca de 3 a 4 meses após administração da quimioterapia, situação que ocorre mais raramente. Tal como as células maduras, as células estaminais hematopoiéticas são largamente não proliferativas tendo alguma resistência aos quimioterápicos. Estas células são assim estimuladas a dividir-se, em resposta à redução das células pós quimioterapia, de forma que os *nadirs* são rapidamente ultrapassados, na maior parte das situações (Argyle et al, 2008; Frimberger, 2010).

Por outro lado, se a frequência de administração dos quimioterápicos é grande (ou seja, o intervalo entre administrações é reduzido), e os fármacos são administrados quando as células tronco se estão a dividir, poderá ocorrer mielossupressão grave devido à sua destruição (Frimberger, 2010). A quimioterapia deverá ter em consideração este fator e as sessões deverão ocorrer no mínimo a cada 2 ou 3 semanas, consoante o protocolo e fármacos utilizados. A monitorização dos animais, através da realização de hemograma completo deve ocorrer antes do ciclo de tratamento, bem como no momento do *nadir* do fármaco, cerca de 7 dias, após administração, na maioria dos tratamentos (Argyle et al, 2008). A presença de monocitose prevê a recuperação dos neutrófilos, pois os monócitos são libertados previamente aos granulócitos na MO (Frimberger, 2010).

Os antineoplásicos com ação mielossupressora elevada são a doxorrubicina, a vimblastina, a ciclofosfamida, a carboplatina e a mitoxantrona; com ação moderada temos o melphalan, a vincristina (na dose de 0.75mg/m^2), o metotrexato, a cisplatina e o clorambucil; e com ação

mielossupressora ligeira temos a L-asparaginase, a vincristina (na dose de 0.5mg/m²), os corticosteróides, a bleomicina e a streptozotocina (Frimberger, 2010).

A neutropenia é um efeito secundário dose-dependente que ocorre com muita frequência. Quando é moderada e assintomática (1000-1500 neutrófilos/ μ L) não é preocupante e resolve-se facilmente com o atraso da sessão seguinte e/ou com redução da dose (20-25%) na sessão seguinte. Em casos graves (<1000 neutrófilos/ μ L), quando há pirexia associada, pode ocorrer morte do animal por sépsis. Uma situação de sépsis é uma emergência. A translocação bacteriana a nível intestinal é a fonte de infecção mais frequente, devido à alteração da mucosa intestinal provocada pela quimioterapia. Por outro lado, doentes com neutropenias graves podem não ter sinais de infecção devido à falta de células inflamatórias, mas os sinais GI, a letargia e a inapetência podem ocorrer associadas à neutropenia. O *nadir* de neutrófilos ocorre, normalmente, 5-10 dias após a sessão de quimioterapia para a maioria dos fármacos (no caso da carboplatina é de 3 semanas, e na vimblastina e paclitaxel é de 4-5 dias), e resolve-se 36-72 horas depois de atingido (Couto, 2008; Vail, 2009). Na tabela 4 estão descritos os tratamentos a instituir perante o valor de neutrófilos, apresentado pelo animal em tratamento.

Tabela 4: Tratamento a instituir em doentes neutropénicos (Adaptado de Lana & Dobson, 2010; Moore, 2010).

Neutrófilos/ μ L	Febre	Sinais clínicos	Tratamento
< 2000	Não	Não	Atrasar a quimioterapia 1 semana. Monitorização do doente em casa.
<1000	Não	Não	Atrasar a quimioterapia. Antibioterapia profilática. Monitorização do doente em casa.
<2000	Sim	Não	Atrasar a quimioterapia. Antibioterapia. Monitorização do doente em casa. Reduzir dose seguinte em 20-25%.
<1000	Sim	Sim	Atrasar a quimioterapia. Antibioterapia IV. Hospitalização e monitorização cuidadosa.

O tratamento de suporte inclui a correção de desequilíbrios eletrolíticos e ácido-base com fluidoterapia; e antibioterapia empírica com associação de penicilina ou uma cefalosporina (cefotaxima 22mg/kg IV TID) e um aminoglicosídeo; ou ampicilina (22mg/kg IV TID) e enrofloxacina (5-10 mg/kg PO/IV BID); ou sulfadiazina-trimetropim (13-15mg/kg PO BID), pois

os agentes bacterianos mais frequentemente isolados são as *Enterobacteriaceae* e *Staphylococci*. Ainda assim, a antibioterapia deverá ser alterada de acordo com os resultados obtidos na cultura bacteriana e no teste de sensibilidade aos antibióticos, que devem ser sempre realizados (Couto, 2008; Lana & Dobson, 2010).

Vários autores descrevem a utilização do fator de estimulação de colónias de granulócitos (G-CSF), em animais neutropénicos e febris na dose de 2,5-10µg/kg SC SID. No entanto, esta substância é bastante dispendiosa e só existe em formulações recombinantes humanas, podendo ocorrer reação imunitária contra a mesma, tornando-se ineficaz (Lana & Dobson, 2010). Por outro lado, é também referido que este composto poderá ter um efeito promotor do crescimento nas neoplasias hematopoiéticas (Vail, 2009).

A trombocitopenia ocorre com frequência mas raramente é grave a ponto de causar sintomatologia (Argyle et al 2008; Couto, 2008). A maioria dos animais submetidos a quimioterapia apresentam valores de plaquetas acima de 50000 /µl e apenas ocorrem sinais clínicos (petéquias, equimoses ou hemorragias) com valores abaixo de 30000 plaquetas/µl. Os quimioterápicos associados a trombocitopenia no cão são a doxorubicina, a dacarbazina, a lomustina e o melphalan. A trombocitopenia é rara em gatos (Couto, 2008).

Está descrita trombocitose em cães e gatos que receberam vincristina (Couto, 2008).

5.1.2. Efeitos Gastrointestinais

A toxicidade GI é frequente nos doentes oncológicos no período pós quimioterapia, embora seja mais marcada em pacientes humanos do que em animais. Como referido, as células deste aparelho têm uma elevado índice mitótico, com um *turnover* de cerca de 5 dias, daí serem afetadas 4 a 5 dias após o tratamento (Coppoc, 2009; Frimberger, 2010). Além disso, os quimioterápicos são responsáveis por indução de náusea e vômito através de um mecanismo complexo em que há estimulação da zona dos quimiorreceptores de disparo ou *chemoreceptor trigger zone* localizada no 4º ventrículo, do córtex cerebral, do sistema vestibular e ocorre também ativação de recetores periféricos pelas substâncias libertadas durante a quimioterapia, cuja informação ascende diretamente ao centro emético, pelo nervo vago e outras vias autonómicas aferentes (Lana & Dobson, 2010). Segundo Richardson e Dobish (2007) e Vail (2009) o mecanismo que provoca a diarreia resulta de citotoxicidade nas criptas e alterações nas enzimas intestinais.

Esta toxicidade expressa-se sob a forma de vômitos ocasionais ou persistentes que podem provocar desidratação, alterações eletrolíticas e depressão; náusea, anorexia, diarreia, inapetência e gastroenterocolite que pode conduzir a sépsis por translocação bacteriana. Estes sinais podem ser agudos, como o vômito associado a cisplatina que ocorre até 24 horas após a administração; mas

podem também ocorrer de 24-48 horas, a dias ou semanas após as sessões de quimioterapia (Thamm & Vail, 2007; Couto, 2008; Vail, 2009; Lana & Dobson, 2010).

A dacarbazina, a cisplatina, a doxorubicina, o metotrexato, a actinomicina D, a ciclofosfamida e o 5-fluorouracilo são os fármacos quimioterápicos mais frequentemente associados a náusea e vômito em cães e gatos. Por outro lado a doxorubicina está associada a enterocolite, caracterizada por diarreia hemorrágica de intestino grosso, 3 a 7 dias após a administração do fármaco, sendo a raça Border Collie e seus cruzamentos, Old English Sheepdogs, Cocker Spaniels e West Highland White Terrier muito susceptíveis. O seu tratamento deverá incluir a administração de fluidoterapia de suporte e salicilato de bismuto (0,25mL/kg PO cada TID), o que conduz à resolução dos sinais em 3 a 5 dias. Quando se utiliza doxorubicina, o salicilato de bismuto poderá ser administrado preventivamente durante os 7 dias iniciais do tratamento, mas não deverá ser utilizado em gatos devido a risco de toxicidade. A gastroenterite também poderá ocorrer associada ao metotrexato, manifestando-se apenas 2 semanas após a sessão. O tratamento será igual ao utilizado no caso da enterocolite por doxorubicina (Couto, 2008; Plumb, 2008; Lana & Dobson, 2010).

O tratamento depende da gravidade dos efeitos secundários que ocorrerem. Em situações agudas de anorexia, náusea ou vômito secundária a quimioterapia IV, a administração do quimioterápico numa taxa de infusão mais lenta pode resolver a situação. Se tal não acontecer, e no caso de sinais moderados a ligeiros, o jejum e administração de um anti-emético, seguido de administração de pequenas quantidades de água e dieta branda quando a emese cessar, é suficiente. No caso de sinais graves, que persistem por mais de 36 a 48 horas e não respondem a anti-eméticos orais, o tratamento deverá ser agressivo e de suporte, com fluidoterapia, correção eletrolítica e monitorização com realização de hemograma e provas bioquímicas sanguíneas para identificação de possível neutropenia e sépsis (Thamm & Vail, 2007, Lana & Dobson, 2010).

Os anti-eméticos geralmente utilizados em oncologia veterinária são a metoclopramida (0,1-0,3 mg/kg IV, SC ou PO TID), a clorpromazina (0,5mg/kg IM ou SC TID ou QID), o butorfanol (0,1-0,4 mg/kg IV, IM ou SC), o ondansetron (0,1mg/kg IV ou PO BID), o dolasetron (0,6-3mg/kg IV SID), e o maropitant (1 mg/kg SC SID ou 2 mg/kg PO SID durante 5 dias) (Lana & Dobson, 2010). Apesar de o maropitant não estar indicado para gatos, a sua administração, por um curto período de tempo, na dose de 1mg/kg PO ou SC, parece não apresentar risco (Vail, 2009). O butorfanol é utilizado principalmente no controlo da náusea e vômito associado a cisplatina (Couto, 2008). No entanto deverá ser administrada fluidoterapia para prevenir a nefrotoxicidade da cisplatina (Ramsey, 2011). Por outro lado, o ondasetron e dolasetron são pouco utilizados devido ao seu elevado custo, sendo administrados em casos refratários (Argyle et al, 2008).

A administração parentérica de bloqueadores dos recetores H₂ da histamina, como a famotidina (0,5-1mg/kg IV ou SC), ou dos inibidores das bombas de prótons, como o omeprazol (0,5-1,5mg/kg PO), pode ser útil na minimização dos efeitos resultantes do vômito/refluxo esofágico (Vail, 2009). Em casos em que existe uma elevada possibilidade de ocorrerem estes sinais, o uso profilático de anti-eméticos como o maropitant é recomendado por alguns autores, que referem a administração de 2mg/kg PO SID, no dia anterior à sessão, e nos 3 dias seguintes (Vail, 2009).

A diarreia ligeira a moderada é geralmente controlada em casa, pela alteração para dietas ricas em fibra e medicação oral com o metronidazol (15-25mg/kg, PO, BID), a tilosina (10mg/kg, PO, TID) e/ou a loperamida (0,08mg/kg, PO, TID) (Argyle et al, 2008; Vail, 2009; Gonçalves, 2010). Em casos de colite grave deve administrar-se a sulfasalazina (15-30mg/kg cão e 10-20mg/kg gatos PO BID/TID) (Hahn, 2002; Vail, 2009; Ramsey, 2011).

O metotrexato causa anorexia e vômito tardio, nas 2-3 semanas após a quimioterapia. A ciclofosfamida tende a causar anorexia ou vômito em gatos (Couto, 2008).

Em gatos a ocorrência de anorexia é muito frequente, pelo que é comum a utilização de estimulantes do apetite como a ciproheptadina (1-2mg PO TID ou BID) e a mirtazapina, que demonstram boa eficácia e alguma ação anti-emética (Argyle et al, 2008).

As situações de toxicidade grave podem conduzir a perda da qualidade de vida, adiamento dos ciclos de quimioterapia, custos acrescidos para o proprietário no caso de ser necessária hospitalização, e diminuição da expectativa em relação ao tratamento (Gonçalves, 2010). Desta forma, Vail (2009) recorre à sua prevenção através da terapêutica profilática.

5.1.3. Reações de hipersensibilidade ou alergia/anafilaxia

Estas reações estão relacionadas com diversos fármacos quimioterápicos, incluindo a doxorrubicina, a L-asparaginase, o etopósido e o paclitaxel, embora no caso das duas últimas substâncias a reação alérgica esteja relacionada com o excipiente do medicamento (Argyle et al, 2008; Coppoc, 2009). Os sinais clínicos exibidos pelos animais são urticária, eritema, vômito ou diarreia, edema da face, colapso por hipotensão e inquietação em cães; os gatos podem apresentar dispneia, embora nesta espécie animal estas reações sejam raras (Couto, 2008; Lana & Dobson, 2010).

A monitorização dos animais em quimioterapia deve por isso ser muito cuidada quer durante, quer após o tratamento. No caso da L-asparaginase, a reação anafilática ocorre até 60 minutos após administração (Thamm & Vail, 2007).

A prevenção destas situações pode ser feita através do uso de anti-histamínicos como a difenidramina (1- 2 mg/kg) antes da administração do quimioterápico, e através da modificação da via de administração, como por exemplo a L-asparaginase que administrada por via SC ou IM tem menor risco de desenvolver as reações (Couto, 2008). No caso da doxorrubicina esta provoca a

libertação de histamina dos mastócitos por desgranulação o que conduz à ocorrência da reação alérgica (Frimberger, 2010).

Imagem 1: Cão em episódio de reação anafilática à doxorubicina, demonstrando edema da face (fotografia gentilmente cedida pelo Dr. Hugo Vilhena).



Para o tratamento de situações agudas deverá recorrer-se à interrupção imediata da administração do fármaco, à administração de anti-histamínicos, de fosfato sódico de dexametasona (0,5-2mg/kg IV), de fluidos e, se necessário, à aplicação de outros cuidados de suporte (Thamm & Vail, 2007; Couto, 2008; Lana & Dobson). Em situações sistémicas muito graves poderá ser necessário recorrer à administração de epinefrina (0,1-0,3 mL de uma solução de 1:1000 IV). Os anti-histamínicos injetáveis podem causar depressão aguda do SNC em gatos e consequente apneia, logo o seu uso deve ser cuidadoso (Couto, 2008).

5.1.4. Efeitos dermatológicos

São pouco frequentes em Oncologia Veterinária, e incluem alopecia, atraso no crescimento do pêlo, hiperpigmentação da pele e extravasamento/necrose perivascular, que devido à sua importância vai ser abordada isoladamente (Couto, 2008). Como referido, os quimioterápicos afetam maioritariamente células em divisão celular, logo o pêlo vai ser afetado quando se encontra em anagénesse. Nos nossos animais de companhia, em processos de quimioterapia, é mais frequente o atraso no crescimento piloso do que a alopecia. A alopecia aparece mais frequentemente em animais de pêlo comprido como os Caniches, Schnauzers e Old English Sheppdogs, embora a sua explicação não seja clara, pensa-se que estes poderão ter uma fase anagénica mais prolongada e sincronismo no crescimento piloso (Couto, 2008). Nos cães de pêlo curto, ocorre, por vezes, a queda dos pêlos tácteis, e nos gatos das vibrissas. A alopecia pode aparecer até 1 mês após a quimioterapia (Coppoc, 2009). Está descrita também uma erupção ulcerativa palmar-plantar associada ao fármaco Droxil, um composto resultante de lipossomas encapsulados de doxorubicina (Osborne, 2007).

Associados a estes sinais temos a ciclofosfamida, doxorrubicina, 5-fluorouracilo e hidroxiureia. A sua resolução passa pela interrupção da administração do quimioterápico, ocorrendo recrescimento piloso em 4-8 semanas (Moore, 2010). O pêlo poderá apresentar uma consistência e cor alterada (Lana & Dobson, 2010).

Imagem 2: Cão apresentando toxicidade dermatológica, com alopecia auricular e alteração da pigmentação do pêlo (fotografia gentilmente cedida pelo Dr. Hugo Vilhena).



A hiperpigmentação é rara em cães e raríssima em gatos, e afeta geralmente a face, abdômen ventral e flanco, podendo ocorrer associada a doxorrubicina, ciclofosfamida, metotrexato e bleomicina (Couto, 2008; Coppoc, 2009).

5.1.5. Necrose perivascular/extravasamento

A necrose local tecidual resultante de extravasamento perivascular é um acontecimento associado à administração incorreta de agentes quimioterápicos com ação vesicante e irritante (Argyle et al, 2008; Palminha, 2010). Estes incluem a vincristina, a vimblastina, a vinorelbina, a doxorrubicina, a actinomicina D, a cisplatina, o etopósido, a mitoxantrona, a mitramicina, a epirubicina, a idarubicina, a bleomicina, a dacarbazina, o 5-fluorouracilo, a streptozocina e a daunorubicina (Osborne, 2007; Lana & Dobson, 2010). O mecanismo de ação pelo qual ocorre não está completamente explicado, embora a produção de radicais livres esteja implicada, contudo certos fármacos apresentam ação cáustica direta quando administrados nos tecidos perivasculares (Couto, 2008). A gravidade da reação é dependente do fármaco e da lesão tecidual, podendo ocorrer dor local, eritema, prurido, dermatite e necrose da região afetada (Lana & Dobson, 2010). Assim na administração IV de qualquer quimioterápico deve assegurar-se uma boa assepsia local e a correta colocação intravascular do catéter, administrando-se NaCl 0,9% antes e depois da administração do fármaco, de forma a garantir a correto posicionamento do catéter (Couto, 2008; Frimberger, 2010).

Imagem 3: Membro anterior esquerdo de um cão com suspeita de extravasamento do fármaco quimioterápico, com lesão local (fotografia gentilmente cedida pelo Dr. Hugo Vilhena).



Caso haja suspeita de extravasamento deverá interromper-se a quimioterapia imediatamente e remover o fármaco que ainda se encontra no catéter fazendo-se “refluxo”; depois deverá proceder-se à administração de 10 a 50 mL de NaCl 0,9% através do catéter de forma a diluir o fármaco extravasado; de seguida devem administrar-se 10 a 20 mL de NaCl 0,9% SC na região afetada; depois administrar ainda 1 a 4 mg de fosfato sódico de dexametasona por via SC na região afetada, de forma a estabilizar as membranas plasmáticas e lipossomais; e por fim aplicar compressas frias ou quentes (consoante o fármaco) durante 48 horas, de forma a provocar vasoconstrição, diminuir a disseminação do fármaco e o metabolismo local tecidual (Couto, 2008).

No caso de extravasamento associada a doxorubicina não deverá proceder-se à administração de NaCl 0.9% pois a diluição promovida vai aumentar a área afetada (Frimberger, 2010). Neste caso deverá aplicar-se compressas frias mais de 12 horas, dexrazoxane IV (10mg por cada 1mg de doxorubicina) durante 20-30 minutos até 3 horas após o extravasamento e repetir passados 24-48 horas; a administração tópica de DMSO poderá ser vantajosa, embora seja controversa a sua aplicação (Thamm & Vail, 2007; Frimberger, 2010). Alguns estudos referem que a utilização de carvedilol poderá ser benéfica no caso do extravasamento da doxorubicina, evitando a necrose local ou facilitando a cura (Couto, 2008). No caso de extravasamento de alcalóides da vinca deverá aplicar-se calor local e não frio, durante várias horas e infiltrar 1mL de hialuronidase por cada 1mL extravasado, na área afetada (Bexfield, 2006; Lana & Dobson, 2010).

No caso de reação local o tratamento inclui antibioterapia, penso local, prevenção de mutilação local com uso de colar isabelino, caso não haja infeção bacteriana podem utilizar-se corticosteróides para redução de prurido e inflamação. Há situações em que tem de se recorrer a desbridamento e limpeza cirúrgica do local (Couto, 2008; Lana & Dobson, 2010).

5.1.6. Cardiotoxicidade

Em Oncologia Veterinária a cardiotoxicidade, como problema clínico, está associado à quimioterapia com doxorubicina. Embora os cães e os gatos apresentem alterações histológicas cardíacas sugestivas desta toxicidade, a sua evidência clínica não foi reportada em gatos, (Frimberger, 2010; Lana & Dobson, 2010).

Estão descritas formas agudas e crónicas deste efeito. A forma aguda manifesta-se com arritmias transitórias durante e após a terapia, e resulta de picos de concentração do fármaco quando a

administração é muito rápida (Todorova, Simeonova, Simeonov & Dinev, 2005; Frimberger, 2010). O que ocorre é a libertação de catecolaminas mediadas por histamina levando a taquicardia sinusal e hipotensão, prevenida com pré-administração com anti-histamínicos (Couto, 2008). A forma crónica é mais comum, e nesta observa-se cardiomiopatia dilatada e insuficiência cardíaca congestiva irreversível, com arritmias persistentes, bloqueios atrioventriculares e outras alterações do ritmo. A toxicidade ocorre para uma dose cumulativa superior a $240\text{mg}/\text{m}^2$ (Hammer, Couto, Filppi, Getzy & Shank, 1991; Lana & Dobson, 2010). Contudo, Banco e seus colaboradores (2011) referem a possibilidade de ocorrer falha cardíaca congestiva com concentrações cumulativas de 122 a $400\text{ mg}/\text{m}^2$, descrevendo mesmo a morte súbita por cardiomiopatia de um cão Pastor Alemão, submetido a seis sessões com doxorrubicina, para o tratamento de um hemangiossarcoma, em que a dose cumulativa não ultrapassou os $240\text{mg}/\text{m}^2$ como é sugerido. Em gatos, doses até $300\text{mg}/\text{m}^2$ não provocaram sinais clínicos de doença cardíaca, embora na análise histopatológica cardíaca tenham sido identificadas alterações (Lana & Dobson, 2010).

A doxorrubicina atua através da formação de radicais livres e conseqüente lesão oxidativa, conduzindo a degeneração e atrofia dos cardiomiócitos, perda miofibrilar, vacuolização citoplasmática, lise celular, fibrose e mesmo morte dos cardiomiócitos (Todorova *et al*, 2005; Lana & Dobson, 2010; Banco, Grieco, Servida & Giudice, 2011).

As raças naturalmente predispostas a cardiomiopatia dilatada, como os Dobermann, devem ser sujeitas a uma avaliação cardíaca exaustiva, com realização de ecocardiografia, radiografia torácica e electrocardiografia, e, se possível, evitar o uso da doxorrubicina nestas raças, substituindo-a por outro composto (Lana & Dobson, 2010). A monitorização ecocardiográfica deverá ser realizada a cada 3 sessões de quimioterapia com doxorrubicina em qualquer doente (Couto, 2008). Por outro lado, vários estudos referem que a biópsia do miocárdio é o método mais sensível e específico para diagnosticar e monitorizar a cardiotoxicidade associada às antraciclina, como a doxorrubicina, embora seja uma técnica altamente invasiva e por isso muito limitada na sua aplicação prática (Yeh *et al.*, 2004; Banco *et al.*, 2011). Para além do referido, os biomarcadores cardíacos, troponina e o péptido natriurético, são formas de monitorização utilizadas em Medicina Humana, cuja aplicação em Oncologia Veterinária poderá ser vantajosa (Yeh *et al.*, 2004).

O tratamento de animais que exibam esta toxicidade passa pela interrupção da administração do fármaco e tratamento da cardiomiopatia, caso a exibam. Por outro lado o uso de dexrazoxane parece ser favorável, uma vez que funciona como quelante do ferro, apresentando características antioxidantes e assim melhorando a segurança cardíaca; o carvedilol também se mostrou benéfico em animais com cardiomiopatia (Yeh *et al.*, 2004; Lana & Dobson, 2008). De referir que, não é

recomendado o uso de dexrazoxane desde o início do tratamento, uma vez que poderá reduzir a eficácia da doxorubicina (Yeh et al., 2004).

Uma estratégia de sucesso na redução da cardiotoxicidade, associada à doxorubicina, passa pela utilização de lipossomas encapsulados deste composto, alterando assim a farmacocinética do mesmo, mas mantendo a eficácia antitumoral pretendida (Theodoulou & Hudis, 2004).

5.1.7. Nefrotoxicidade

Os rins são uma importante via de excreção de diversos fármacos e seus metabolitos, e por isso estão suscetíveis a toxicidade. A cisplatina, a streptozotocina, a L-asparaginase, o metotrexato e a doxorubicina (gatos) são os quimioterápicos mais associados a nefrotoxicidade (Todorova *et al*, 2005; Couto, 2008; Coppoc, 2009; Lana & Dobson, 2010). Estes fármacos não devem por isso ser administrados em animais com doença renal pré-existente (Osborne, 2007). A lomustina também está descrita como causadora de nefrotoxicidade em cães e no Homem (Heading et al., 2011).

Em gatos a doxorubicina em doses elevadas pode conduzir a azotémia e redução da densidade urinária. Já em cães é a cisplatina que está mais associada a esta toxicidade. Este fármaco é eliminado em 80-90% por via renal, em 48 horas, e possui metais pesados na sua constituição que podem levar a redução da taxa de filtração glomerular e lesão tubular. A cisplatina é menos tóxica em ambiente rico em cloro, pelo que, a administração concomitante com NaCl 0,9% será benéfica para reduzir essa toxicidade. Já em animais geriátricos, que normalmente apresentam redução da função renal, não está indicada a administração de cisplatina (Osborne, 2007).

Antes da administração destes fármacos deverá proceder-se à monitorização da função renal, com determinação dos níveis séricos de ureia e creatinina plasmática, e realização de urianálise; sendo que valores normais permitem a realização da quimioterapia.

5.1.8. Cistite hemorrágica estéril

Trata-se de um efeito secundário, frequentemente, associado ao uso crónico de ciclofosfamida e ifosfamida no cão, mas raro no gato. Contudo também estão descritas situações agudas, resultantes de uma única administração (Peterson, Couto, Hammer, & Ayl, 1992). O metabolito da ciclofosfamida, a acroleína, tem ação lesiva na mucosa vesical, sendo assim responsável pela toxicidade observada (Couto, 2008; Lana & Dobson, 2010). Este efeito secundário ocorre em 5-25% dos cães e 1-3% dos gatos com tratamentos de ciclofosfamida em média de 18 semanas (Couto, 2008). Os sinais podem persistir várias semanas e podem incluir hematúria, estrangúria, polaquiúria e disúria. É importante a realização de urocultura de modo descartar possíveis infeções bacterianas, embora estas também possam ocorrer secundariamente à cistite hemorrágica estéril. Está descrita também a ocorrência de um caso de cistite hemorrágica estéril associada a administração de carboplatina num cão com osteossarcoma (Macdonald & Dickinson, 2014).

A prevenção passa pela administração prévia de furosemida (1mg/kg); pela realização do tratamento pela manhã de forma a promover o esvaziamento da bexiga ao longo do dia; pelo fornecimento de alimentação salgada ou de um corticosteróide para promover a ingestão de água e a diurese. No Homem, bem como em cães, está descrita a utilização do fármaco 2-mercaptoetanosulfonato (MESNA) concomitantemente com a ciclofosfamida ou a ifosfamida (Lana & Dobson, 2010; Best & Darren, 2013). Este fármaco atua por ligação e inativação da acroleína, reduzindo a sua toxicidade (Lana & Dobson, 2010).

Imagem 4: Hematúria em cão com suspeita de cistite hemorrágica estéril (fotografia gentilmente cedida pelo Dr. Hugo Vilhena).



O tratamento passa pela interrupção da administração do fármaco, pela indução da diurese forçada com furosemida (2mg/kg PO BID), pela diminuição da inflamação vesical com prednisolona (0,5-1mg/kg PO SID) ou AINE's, e pela prevenção de infeção com antibioterapia,

como Sulfadiazina-trimetropim (13-15 mg/kg PO BID) (Couto, 2008). Está descrita a administração intravesical de dimetilsulfóxido (DMSO) a 25%, como forma de minorar os sinais clínicos, o que apresenta bons resultados. No caso de ocorrência desta toxicidade, a ciclofosfamida deverá ser substituída por clorambucilo no protocolo quimioterápico (Moore, 2010).

5.1.9. Neurotoxicidade

As células do sistema nervoso são pouco afetadas pelos fármacos quimioterápicos, isto porque apresentam uma baixa taxa de proliferação e a barreira hemato-encefálica impede a penetração da maioria dos fármacos (Coppoc, 2009). Assim a ocorrência de neurotoxicidade é bastante rara nos animais, mas está descrita no uso de 5-fluorouracil em gatos e raramente em cães. Manifesta-se 3 a 12 horas após exposição sob a forma de hiperexcitabilidade, ataxia cerebelar, dismetria e, no final, morte da maioria dos gatos e um terço dos cães (Couto, 2008). Foi referida a sua ocorrência em 25% dos cães tratados com a combinação de 5-fluorouracil, actinomicina D e ciclofosfamida. Além disso a cisplatina e os alcalóides da vinca também podem induzir esta toxicidade. A neurotoxicidade da cisplatina é rara e está mal caracterizada em animais, mas pode causar cegueira cortical em cães, quando administrada em doses elevadas, e perda de audição (Osborne, 2007; Lana et Dobson, 2010). Está descrita a ocorrência de neuropatia periférica no cão, associada a vincristina,

expressando o animal fraqueza dos membros, obstipação e ileus transitório (Lana & Dobson, 2010). A lomustina foi ainda responsável por cegueira num animal com mastocitoma (Osborne, 2007).

5.1.10. Toxicidade pulmonar

A toxicidade pulmonar é muito rara em animais, contudo a cisplatina é referida como causadora de dispneia, edema pulmonar e derrame pleural em gatos, conduzindo à sua morte, sendo por isso contraindicada nesta espécie (Osborne, 2007). A bleomicina pode causar fibrose pulmonar grave, e a lomustina também foi associada a toxicidade pulmonar (Osborne, 2007; Lana & Dobson, 2010).

5.1.11. Síndrome de lise tumoral aguda

Esta é uma situação de emergência, causada pela rápida lise das células tumorais como resposta à quimioterapia (Lana & Dobson, 2010). Assim, ocorre a libertação, para a circulação sistémica, de grandes quantidades de fósforo, potássio, ácido úrico e metabolitos de ácidos nucleicos (Vickery & Thamm, 2007; Couto, 2008). Deve ter-se em consideração que os linfócitos “tumorais” contêm quatro vezes mais fósforo que os linfócitos normais, o que, em caso de destruição, contribui para a situação (Vickery & Thamm, 2007). Fisiologicamente o que se verifica é que há um desequilíbrio eletrolítico e de ácido base com hiperfosfatémia, hiperuricemia, hipercalémia, hipocalcémia, acidose metabólica e azotémia (Lana & Dobson, 2010). A precipitação de ácido úrico e fosfato de cálcio nos túbulos renais pode provocar hipocalcémia e insuficiência renal aguda, que por sua vez provoca azotémia e arritmia, como resultado das alterações eletrolíticas (Piek & Teske, 1996). Os sinais clínicos exibidos são depressão, bradicardia, vômito, diarreia, colapso cardiovascular e choque, poucas horas após o início da quimioterapia (Lana & Dobson, 2010).

Esta toxicidade é muito rara em cães e, ainda mais rara em gatos, sendo fatores de risco a presença de doença abdominal, tumor de grandes dimensões, desidratação, doença renal pré-existente e doença avançada (Vickery & Thamm, 2007; Lana & Dobson, 2010). Em doentes de risco, deverá proceder-se a fluidoterapia, administração de bicarbonato de sódio IV para alcalinizar a urina, e alopurinol e urato oxidase, para reduzir a produção de ácido úrico, de forma profilática (Mylonakis, Koutinas, Papaioannou, & Lekkas, 2007). O tratamento passa pela correção dos desequilíbrios eletrolíticos e ácido-base com fluidoterapia agressiva, e utilização de alopurinol, que previne a acumulação de ácido úrico pelo bloqueio da xantina oxidase (Lana & Dobson, 2010). No caso de vômito persistente deverá proceder-se à utilização de anti-eméticos, descritos anteriormente na toxicidade GI (Vickery & Thamm, 2007).

5.1.12. Pancreatite e hepatotoxicidade

A hepatotoxicidade associada a quimioterapia é extremamente rara em pequenos animais. Poderá ocorrer secundariamente à administração de corticosteróides, ciclofosfamida, metotrexato, lomustina e azatioprina. A lomustina parece ser a única com relevância clínica, ocorrendo em

menos de 10% de cães submetidos a quimioterapia com este fármaco. Esta toxicidade exibe-se com um aumento da ALT e FAS três semanas a um mês após início da quimioterapia (Couto, 2008; Frimberger, 2010). Os sinais clínicos desta hepatotoxicidade parecem ser reversíveis quando o animal é submetido a doses baixas (13,5mg/m²/dia durante 14 dias), embora os níveis de ALT possam não regressar ao normal durante 63-70 dias (Heading *et al*, 2011).

A pancreatite está bem descrita em pacientes humanos submetidos a quimioterapia, existindo também relatos de casos em cães, no entanto é algo imprevisível. Parece haver associação entre a ocorrência de pancreatite e a administração de L-asparaginase ou com combinações como COAP, VAC e doxorubicina com DTIC (Couto, 2008; Schleis *et al.*, 2011). Os sinais aparecem 1 a 5 dias após o tratamento, e consistem em anorexia, vômito, depressão, alterações ecográficas sugestivas, e aumento dos valores de amilase e lipase séricos. A prevenção faz-se evitando a administração desses fármacos e fornecendo dieta com baixo teor em gordura a doentes de risco (Couto, 2008).

5.1.13. Outros

Além do referido, a quimioterapia poderá também ter efeitos oncogénicos, mutagénicos e teratogénicos (Argyle *et al*, 2008; Coppoc, 2009). Como exemplo temos os carcinomas das células de transição da bexiga que poderão estar associados ao uso de ciclofosfamida (Todorova *et al*, 2005; Coppoc, 2009).

O uso continuado de corticosteróides nos protocolos de tratamento de linfomas e mastocitomas poderá induzir hiperadrenocorticismismo ou síndrome de *Cushing* iatrogénico, principalmente em cães (Osborne, 2007).

5.2. Classificação dos efeitos secundários

A classificação dos efeitos secundários em medicina veterinária foi realizada pelo *Veterinary cooperative group – common terminology criteria for adverse events (VCOG-CTCAE)* de forma bastante exaustiva. Assim sendo, nas tabelas 5 e 6 descreve-se a classificação em graus dos efeitos hematológicos e GI, mais relevantes na prática clínica.

Tabela 5: Classificação, em graus, da toxicidade hematopoiética (adaptado de VCOG-CTCAE, 2011)

Mielossupressão						
Graus	1*	2	3	4	5	
Neutrófilos	≥1500/μL	1000-1499/ μL	500-999/ μL	<500/ μL	Morte	
Plaquetas	≥100000/ μL	50000-99999/ μL	25000-49000/μL	<25 000/ μL		
HCT	Cão	>30%	20 a 30%	15 a 20%		< 15%
	Gato	>25%	20 a 25%	15 a 20%		< 15%

*inclui valores até ao parâmetro de referência considerado normal para a espécie.

Tabela 6: Classificação, em graus, da toxicidade GI mais frequente (adaptado de VCOG-CTCAE, 2011)

Toxicidade GI					
Graus	1	2	3	4	5
Anorexia	Mudança de dieta para manter apetite	Anorexia ≤ 3 dias, sem perda de peso significativa	Anorexia > 3 dias, perda de peso $\geq 10\%$ ou má nutrição	Risco de vida.	
Náusea	Perda de apetite sem alteração dos hábitos alimentares	Grau 2 anorexia	Grau 3 anorexia	Grau 4 anorexia	
Vômito	< 3 episódios em 24 horas	3–10 episódios em 24 horas, < 5 episódios por dia durante 48 horas	Múltiplos episódios durante mais de 48 horas	Perigo de vida por colapso hemodinâmico	Morte
Diarreia	Aumento de 2 defecações, por dia, acima do normal mas sem aumento da frequência; e consistência diminuída.	Aumento de 3-6 defecações por dia, acima da frequência normal.	Mais de 6 defecações acima da frequência normal e incontinência fecal > 48 horas	Perigo de vida por colapso hemodinâmico.	

5.3. Tratamento de suporte dos animais em quimioterapia – manejo da dor

Além do referido anteriormente nos diferentes efeitos secundários que podem ocorrer secundários à quimioterapia, o controlo da dor é algo que não deve ser esquecido nos doentes oncológicos.

O manejo da dor é uma componente física, biológica e ética importante em doentes oncológicos. Contudo a deteção de dor nos animais pode ser algo complicada, pelo que, deve proceder-se à avaliação física e comportamental dos animais. O manejo da dor em Oncologia Veterinária recorre ao uso de AINE's numa primeira abordagem, opióides para uma terapia multimodal em caso de persistência de dor e fármacos adjuvantes como corticosteróides, antidepressivos tricíclicos antagonistas NMDA (N-metil-D-aspartato), entre outros (Argyle et al, 2008).

III. AVALIAÇÃO DOS EFEITOS SECUNDÁRIOS DE FÁRMACOS QUIMIOTERÁPICOS EM ANIMAIS DE COMPANHIA - ESTUDO RETROSPETIVO

1. Objetivo

Este estudo tem como objetivo a avaliação e caracterização dos efeitos secundários, manifestados por cães e gatos, após administração de fármacos quimioterápicos ou anti-neoplásicos.

O estudo incluirá a caracterização da amostra em estudo em relação a espécie, género, idade, peso vivo, tipo de neoplasia e tipos de protocolos utilizados; a classificação dos efeitos secundários observados na amostra; a avaliação da frequência (%) dos efeitos observados secundariamente a cada sessão quimioterápica; e a descrição dos efeitos hematológicos e gastrointestinais identificados, bem como a sua classificação, segundo o *Veterinary Cooperative Group – Common Terminology Criteria for Adverse Events* (VCOG-CTCAE). São também descritas as medidas de controlo desses efeitos secundários, as situações em que foram aplicadas e os fármacos relacionados com essas medidas.

Após a descrição dos efeitos secundários observados, proceder-se-á à avaliação da relação/associação destes efeitos secundários com o protocolo utilizado (protocolo simples ou múltiplo) e com os fármacos quimioterápicos administrados.

Desta forma, poderá obter-se um melhor conhecimento da realidade clínica dos efeitos adversos, em animais de companhia submetidos a quimioterapia, e verificar possíveis relações com as variáveis descritas. Assim, em termos clínicos, poderá ser facilitada a prevenção destes efeitos e fornecida aos proprietários mais informação e com melhor detalhe acerca desta temática.

2. Materiais e Métodos

Para a realização deste estudo foram selecionados todos os animais submetidos, pelo menos, a uma sessão de quimioterapia no Hospital Veterinário do Baixo Vouga (HVBV) e Policlínica Veterinária de Aveiro (PVA) desde o início do seu funcionamento, 1 de Março de 2008 e de 2010, respetivamente, até dia 31 de Janeiro de 2014. A identificação dos animais em questão foi obtida através do registo de faturação das sessões de quimioterapia, e/ou dos fármacos quimioterápicos. A recolha de dados foi feita a partir de fichas clínicas de formato manual em arquivo, e a partir do sistema operativo Qvet® e Marvet®, ambos utilizados nos estabelecimentos referidos.

2.1. Critérios de inclusão

No estudo foram incluídos todos os cães ou gatos, fêmeas ou machos, submetidos, pelo menos, a uma sessão de quimioterapia, nos estabelecimentos referidos, no período de tempo considerado.

Uma sessão de quimioterapia foi definida como a administração de um fármaco quimioterápico em ambiente hospitalar ou pelo proprietário. No caso da quimioterapia metronómica, como a administração dos fármacos é diária, foi considerada como uma sessão quimioterápica a administração por mais de uma semana dos quimioterápicos. Neste caso particular, a paragem da terapêutica, por mais de uma semana, e seu recomeço implicava a designação de uma nova sessão de quimioterapia metronómica.

Os efeitos secundários considerados para avaliação foram: toxicidade hematopoiética (anemia, neutropenia e trombocitopenia), toxicidade gastrointestinal, toxicidade dermatológica, reações alérgicas/anafiláticas, necrose perivascular/extravasamento, cardiotoxicidade, cistite hemorrágica estéril, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, síndrome de lise tumoral aguda, toxicidade pulmonar e neurotoxicidade. A identificação dos efeitos secundários foi feita através da avaliação das fichas clínicas dos animais, incluindo as suas análises laboratoriais. A identificação de toxicidade hematopoiética foi realizada através da avaliação do nível de hematócrito, número de neutrófilos e de plaquetas; a nefrotoxicidade pelos níveis de ureia e creatinina plasmática; a hepatotoxicidade através do aumento, acima do valor de referência considerado normal para a espécie, dos níveis de enzimas hepáticas (alanina aminotransferase (ALT), em cães e gatos; fosfatase alcalina sérica em cães (FAS); e gama-glutamyl-transferase (GGT) em gatos); a cardiotoxicidade pela presença de alterações no ritmo cardíaco e na cinética cardíaca (ecocardiografia), podendo ou não estar associado a outros sinais sugestivos de doença cardíaca; e os restantes efeitos secundários, através do descrito pelos donos e observado pelo médico veterinário no ato da consulta, nomeadamente: toxicidade gastrointestinal através da exibição de anorexia, náusea, vomito e/ou diarreia; cistite hemorrágica estéril através da manifestação de hematúria, disúria e/ou polaquiúria; toxicidade

dermatológica sob a forma de alopecia, rarefação do pêlo e queda de pêlos tácteis; sinais de reação anafilática com edema da face, urticária, entre outros; dor, eritema cutâneo, prurido no local, dermatite e necrose, no caso de extravasamento; toxicidade pulmonar pela manifestação de sinais respiratórios, neurotoxicidade através de sinais característicos (hiperexcitabilidade, cegueira, perda de audição, neuropatia periférica, ataxia cerebelar e dismetria), e síndrome de lise tumoral aguda com depressão, bradicardia, colapso cardiovascular e choque. A tabela 7 descreve os valores sanguíneos a partir dos quais foram identificados, nos animais em estudo, a toxicidade hematopoiética, nefrotoxicidade e hepatotoxicidade.

Cada efeito secundário identificado foi associado ao fármaco quimioterápico que o antecedeu, por uma conexão temporal. Esta situação é apropriada para toxicidade aguda, já no caso de toxicidade crônica, por ação cumulativa, a associação ao fármaco que antecedeu o efeito não é exata. Pelo que, no caso de protocolos contendo doxorrubicina, o aparecimento de sinais sugestivos de cardiotoxicidade foi associada a este fármaco, e no caso de sinais sugestivos de cistite hemorrágica estéril, em protocolos contendo ciclofosfamida, a associação a esta também foi realizada.

Tabela 7: Valores sanguíneos a partir dos quais foi identificada a toxicidade hematopoiética, hepatotoxicidade e nefrotoxicidade nos animais em estudo.

Hemograma		
Parâmetro	Cão	Gato
Hematócrito (anemia)	< 37%	<30%
Neutrófilos (neutropenia)	< 2000 células/ μ L	< 2500 células/ μ L
Plaquetas (trombocitopénia)	<175000 células/ μ L	<175000 células/ μ L
Bioquímicas Sanguíneas		
Parâmetro	Cão	Gato
Fosfatase alcalina sérica (FAS) no cão, e gama-glutamyl-transferase (GGT) no gato	>254 U/l	>10 U/l
Alanina aminotransferase (ALT)	>78 U/l	>84 U/l
Ureia	>29,2 mg/dL	>32,8 mg/dL
Creatinina	>1,4 mg/dL	>1,8 mg/dL

2.2. Critérios de exclusão

No caso da toxicidade hematopoiética, a presença, antes do tratamento quimioterápico, de algum tipo de expressão desta toxicidade (anemia, neutropenia e trombocitopenia) não foi contabilizada como efeito secundário, a menos que esta toxicidade tenha aumentado a sua gravidade após a sessão quimioterápica, e desta forma possa existir relação de causalidade com o fármaco.

Os animais com elevações nos níveis de enzimas hepáticas, ureia e creatinina plasmática, antes do início do tratamento quimioterápico, não foram contabilizados na avaliação de nefrotoxicidade e hepatotoxicidade, exceto se esta toxicidade teve agravamento após a sessão quimioterápica, e desta forma possa existir relação de causalidade com o fármaco. Animais com neoplasia hepática, ou outras alterações hepáticas, não foram avaliados em termos de hepatotoxicidade, bem como animais com insuficiência renal na nefrotoxicidade.

Os possíveis efeitos secundários decorrentes da presença de um corticosteróide, num protocolo quimioterápico, não foram considerados para efeito de avaliação.

2.3. Medidas de prevenção, controlo e de tratamento de efeitos secundários à quimioterapia, definidos pelo HVBV e PVA

De seguida apresentam-se as medidas de prevenção, controlo e tratamento de efeitos secundários à quimioterapia em vigor nos estabelecimentos médico-veterinários onde foi realizado o presente estudo.

2.3.1. “Medidas preventivas gerais

A manipulação dos fármacos quimioterápicos, pelos proprietários, deverá ser feita com EPI's apropriados, bem como a manipulação de urina, fezes e saliva do animal, nos 3-7 dias após a quimioterapia.

Indivíduos imunodeprimidos, crianças e grávidas não deverão contactar com estes fármacos ou com os produtos de excreção do animal.

2.3.2. Tratamento e/ou procedimento na toxicidade hematopoiética/mielossupressão

Antes da realização de qualquer sessão de quimioterapia convencional, todos os animais são avaliados hematologicamente, através de um hemograma completo.

Em casos de neutropenia com contagens de neutrófilos abaixo de 2000 células/ μL , deverá proceder-se ao adiamento da quimioterapia durante 5-10 dias e depois reavaliar. Em casos mais graves, em que há febre e/ou sinais clínicos sugestivos de sépsis, o animal deve ser hospitalizado e submetido a antibioterapia apropriada. Por vezes é necessária a redução da dose, entre 20-25%, nas sessões seguintes em que se vai administrar o fármaco causador da neutropenia observada.

Em casos de trombocitopenia de grau 2 ou superior, deverá proceder-se ao adiamento da quimioterapia durante 5-10 dias e reavaliação. Em casos mais graves poderá ser necessária hospitalização, tal como referido para a neutropenia.

Em casos de anemia pós-quimioterapia, deverá proceder-se a uma vigilância do animal. Em casos graves poderá ter de se adiar ou mesmo interromper o tratamento.

2.3.3. Tratamento e/ou procedimento na toxicidade gastrointestinal (GI)

Em caso de ocorrência de vômito deverá proceder-se à administração de anti-eméticos, como metaclopramida SC ou IV (0,25-0,5mg/kg) ou maropitant SC (1mg/kg).

Em caso de diarreia deve proceder-se à administração de antibióticos, nomeadamente metronidazol (15mg/kg) ou sulfadiazina associada com trimetropim (30mg/kg).

Em casos de anorexia grave, o uso de indutores do apetite, como a mirtazapina, poderá ser vantajoso.

Sempre que o animal esteja com corticosteróides na sua terapêutica, deve fazer simultaneamente um fármaco com ação protetora do aparelho GI, nomeadamente famotidina (0,5-1 mg/kg) ou ranitidina (2mg/kg), sucralfato (250 mg-1g), omeprazol (0,5-1,5mg/kg), misoprostol (3-4 µg/kg), ou outro.

2.3.4. Tratamento e/ou procedimento para outros efeitos secundários

A análise dos parâmetros bioquímicos (creatinina, ureia, ALT, FAS, AST, glucose e albumina) é feita, sempre que possível, antes de cada sessão quimioterápica e no final do tratamento. No caso da lomustina a avaliação hepática é sempre realizada antes de cada sessão; no caso da administração de doxorubicina em gatos, a avaliação dos parâmetros renais é feita sempre antes de cada tratamento; e no caso da terapêutica com ciclofosfamida, a análise da urina, com análise de sedimento, é sempre realizada antes de cada sessão quimioterápica.

Na quimioterapia metronómica a avaliação hematológica e bioquímica deve ser feita 15 dias após início da terapêutica, mensalmente nos 2-3 meses seguintes e depois a cada 2-3 meses. A avaliação da função renal é sempre realizada com a mesma periodicidade.

Em casos de doença cardíaca ou défices de contractilidade, substituir a doxorubicina por mitoxantrona ou epirrubicina.

Todos os cães devem ser sujeitos a ecocardiografia antes de qualquer terapêutica quimioterápica contendo fármacos com potencial cardiotoxico, como a doxorubicina, principalmente se pertencentes a raças predispostas a cardiomiopatia.

Em caso de reação anafilática, administrar via IV um corticosteróide (ex. dexametasona 0,5-2 mg/kg ou succinato sódico de metilprednisolona 2-4mg/kg).

Sempre que o animal for submetido a tratamento com ciclofosfamida, administrar furosemida (1mg/kg) IV em hospital, ou PO antes da sessão de quimioterapia, e repetido durante 3 a 4 dias. As sessões deverão ser pela manhã. Indicação ao dono para passear o animal frequentemente.

Substituir a ciclofosfamida pelo clorambucilo sempre que ocorra cistite hemorrágica estéril, hematúria ou outro efeito adverso grave no animal, resultante da administração da ciclofosfamida.”

2.4. Análise estatística

A análise estatística foi efetuada através do programa Microsoft Excel 2010® e *software R*® versão i386 3.1.0. Para avaliação, das relações entre as variáveis em estudo, foi utilizada a análise de correspondência múltipla (ACM), aplicada através do pacote FactoMineR do *software R*®, e o teste de qui-quadrado de Pearson, com a correção de Yates (quando necessário).

A análise de correspondência é uma técnica de análise multivariada, desenvolvida para estudo da relação entre variáveis qualitativas (Naito, 2007). O objetivo desta técnica é mostrar, geometricamente, as variáveis que se pretendem avaliar, de modo a que a proximidade no espaço destas indique algum padrão de relação. A ACM permite a análise simultânea de mais de duas variáveis e, desta forma, torna possível o estabelecimento de perfis de cada unidade observada, possibilitando a avaliação de relações entre estas e as variáveis analisadas (Naito, 2007). A identificação de associações entre as diferentes variáveis é conseguida através do teste de Qui-Quadrado de Pearson, com utilização da correção de Yates, em casos com menos de 5 observações numa classe. Neste teste são avaliadas duas hipóteses: a hipótese nula, onde as diferenças encontradas são devidas ao acaso; e uma hipótese alternativa, que refere existir associação entre as variáveis em estudo (Maroco, 2003). Para exclusão da hipótese nula e aceitação da hipótese alternativa, a probabilidade de significância (*p-value*) deverá ser igual ou inferior ao nível de significância determinado (α), neste caso correspondente a 0,05 ou 5%. O *p-value* corresponde ao menor valor de α a partir do qual se rejeita a hipótese nula, sendo por isso uma medida complementar do grau de certeza, a partir do qual assumimos como representativo, da população, o resultado obtido no nosso estudo (Maroco, 2003). O nível de significância corresponde ao chamado erro tipo I, ou seja, a probabilidade de rejeitar a hipótese nula quando ela é verdadeira, e que foi previamente definido como 5% (Callegari-Jacques, 2003; Maroco, 2003).

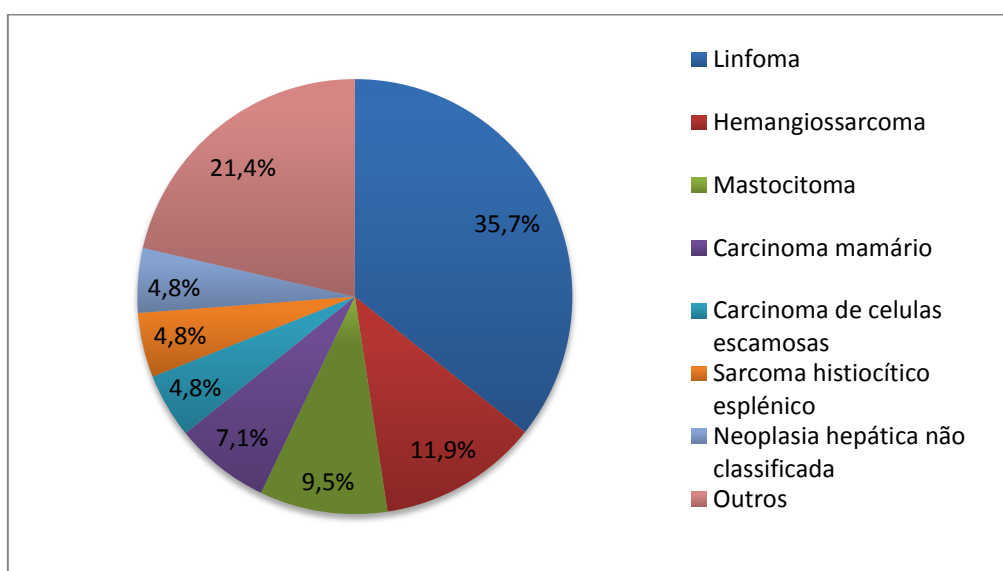
3. Resultados

3.1. Caracterização da amostra

A amostra recolhida abrangeu 42 animais, incluindo 6 felídeos (5 fêmeas e 1 macho) e 36 canídeos (22 fêmeas e 14 machos). No caso dos felídeos, todos os animais eram de raça indeterminada. No caso dos canídeos a distribuição de raças foi a seguinte: 9 de raça indeterminada (25%); 7 Rottweiler (19,4%); 6 Labrador Retrievers (16,7%); 4 Boxers (11,1%); 2 Cocker Spaniel (5,6%); 2 Dobermann Pincher (5,6%); e um animal (2,8%) de cada uma das seguintes raças: Pastor Alemão, Border Collie, Fox Terrier, Weimaraner, Beagle e Podengo Português. A média de idade da amostra foi de 7,6 anos (variação entre 1 e 14 anos); e a média de pesos nos cães foi de 25,29 kg, e nos gatos foi de 3,78 kg.

O tipo de neoplasia identificada na amostra com maior representação foi o linfoma (36%), seguindo-se o hemangiossarcoma (12%) e o mastocitoma (10%) (gráfico 1, e tabela 1 do anexo 4).

Gráfico 1: Distribuição do tipo de neoplasias na amostra em estudo



Os protocolos de fármaco múltiplo (PM) utilizados foram: o L-VCA *short* (tabela 1, anexo 3); COP dose baixa para cães (tabela 2, anexo 3); COP para gatos (tabela 3, anexo 3); vimblastina e prednisolona (tabela 4, anexo 3); e quimioterapia metronómica, com ciclofosfamida e meloxicam (tabela 5, anexo 3). Os protocolos de fármaco único (PS) compreenderam: a vincristina, doxorubicina, epirrubicina, carboplatina, mitoxantone, masitinib, lomustina e vimblastina. A distribuição por animal e por sessão encontra-se presente na tabela 2 do anexo 4.

No total foram contabilizadas 266 sessões de quimioterapia, convencional (n=251) e metronómica (n=15).

3.2. Distribuição de frequências de efeitos secundários

Na amostra, constituída por 42 animais, verificou-se que 30 animais (4 gatos e 26 cães) apresentaram pelo menos um episódio de toxicidade/efeito secundário relacionado com a quimioterapia, correspondente a 71,43% da amostra. A tabela 8 apresenta a distribuição dos efeitos secundários observados na amostra, verificando-se que houve uma maior expressão de toxicidade hematopoiética e gastrointestinal nos animais em estudo.

Tabela 8: Distribuição de efeitos secundários à quimioterapia na amostra em estudo.

Efeito secundário	Frequência (%)	Número de animais
Toxicidade hematopoiética	47,62	20
Toxicidade gastrointestinal	45,24	19
Toxicidade dermatológica	9,52	4
Reações alérgicas/anafiláticas	9,52	4
Cistite hemorrágica estéril	7,14	3
Cardiotoxicidade	4,76	2
Necrose perivascular/extravasamento	2,38	1
Nefrotoxicidade	0,00	0
Hepatotoxicidade	0,00	0
Toxicidade pulmonar	0,00	0
Síndrome de lise tumoral aguda	0,00	0
Neurotoxicidade	0,00	0

Tendo em consideração a possibilidade de um único animal apresentar diversos efeitos secundários durante as sessões quimioterápicas a que foi sujeito, procedeu-se à distribuição da frequência desses efeitos ao longo das sessões. Assim na tabela 9 apresenta-se a frequência dos diferentes efeitos secundários, contabilizados nas 266 sessões de quimioterapia, incluídas nesta avaliação.

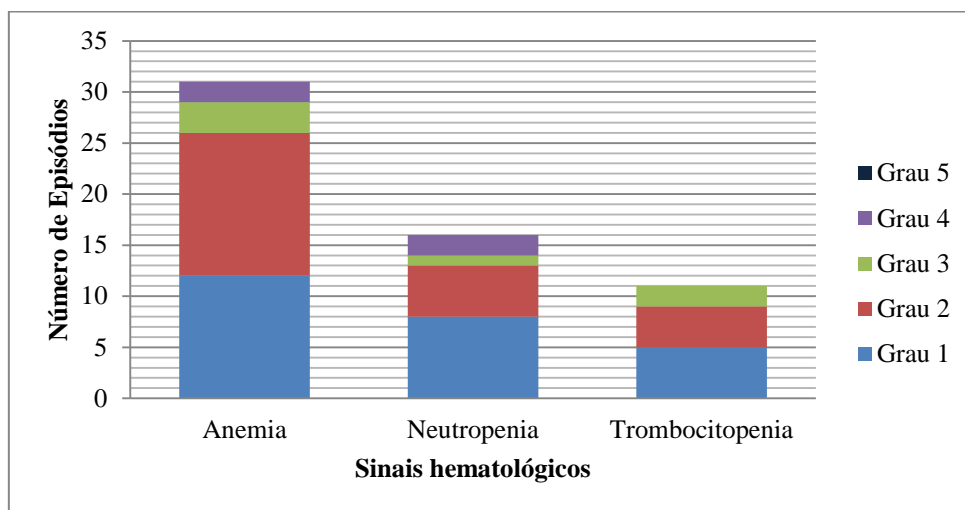
Tabela 9: Representação da distribuição dos efeitos secundários, ao longo das sessões de quimioterapia.

Efeito secundário	Frequência (%)	Número de sessões
Toxicidade hematopoiética	19,17	51
Toxicidade gastrointestinal	9,02	24
Toxicidade dermatológica	1,50	4
Reações alérgicas/anafiláticas	1,50	4
Cistite hemorrágica estéril	1,13	3
Cardiotoxicidade	0,75	2
Necrose perivascular/extravasamento	0,38	1
Nefrotoxicidade	0,00	0
Hepatotoxicidade	0,00	0
Neurotoxicidade	0,00	0
Toxicidade pulmonar	0,00	0
Síndrome de lise tumoral aguda	0,00	0

3.3. Toxicidade hematopoiética

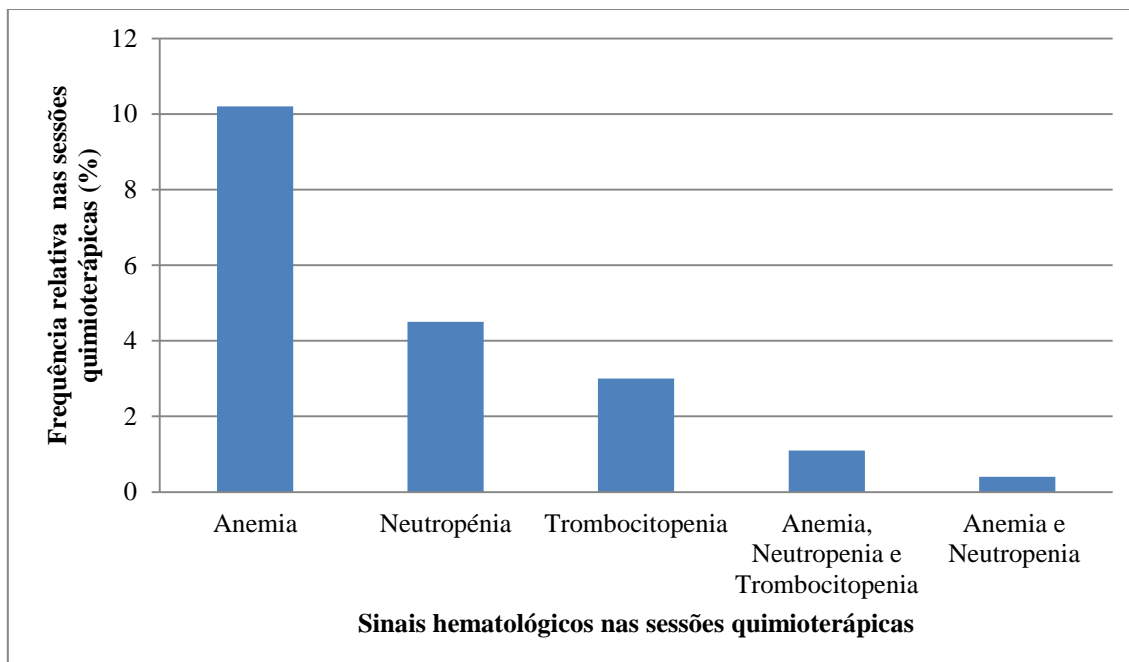
A toxicidade hematopoiética apresenta-se, segundo o verificado nas tabelas 8 e 9, como o efeito secundário mais frequente neste estudo, tendo-se contabilizado 58 episódios desta toxicidade. Estes apresentaram-se sob a forma de anemia (31), neutropenia (16) e trombocitopenia (11) (gráfico 2). A gravidade desses episódios, classificados de acordo com o VCOG-CTCAE, está apresentada também no gráfico 2.

Gráfico 2: Representação gráfica do número de episódios relativos a toxicidade hematopoiética e sua gravidade.



A distribuição destes episódios pelas sessões quimioterápicas foi diversa, pois existiram sessões em que o animal apenas apresentou anemia ou neutropenia ou trombocitopenia; e outras sessões em que houve expressão simultânea de anemia e neutropenia, bem como anemia, neutropenia e trombocitopenia (gráfico 3).

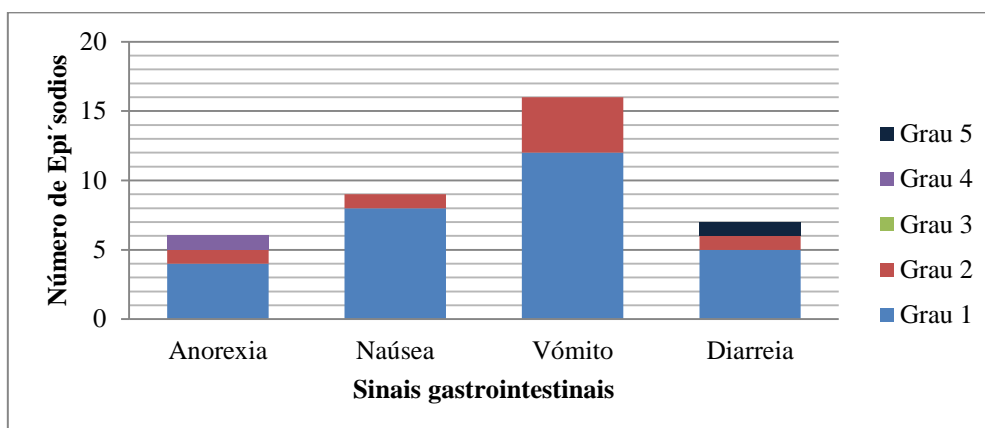
Gráfico 3: Frequência relativa da toxicidade hematopoiética ao longo das sessões quimioterápicas (%).



3.4. Toxicidade gastrointestinal

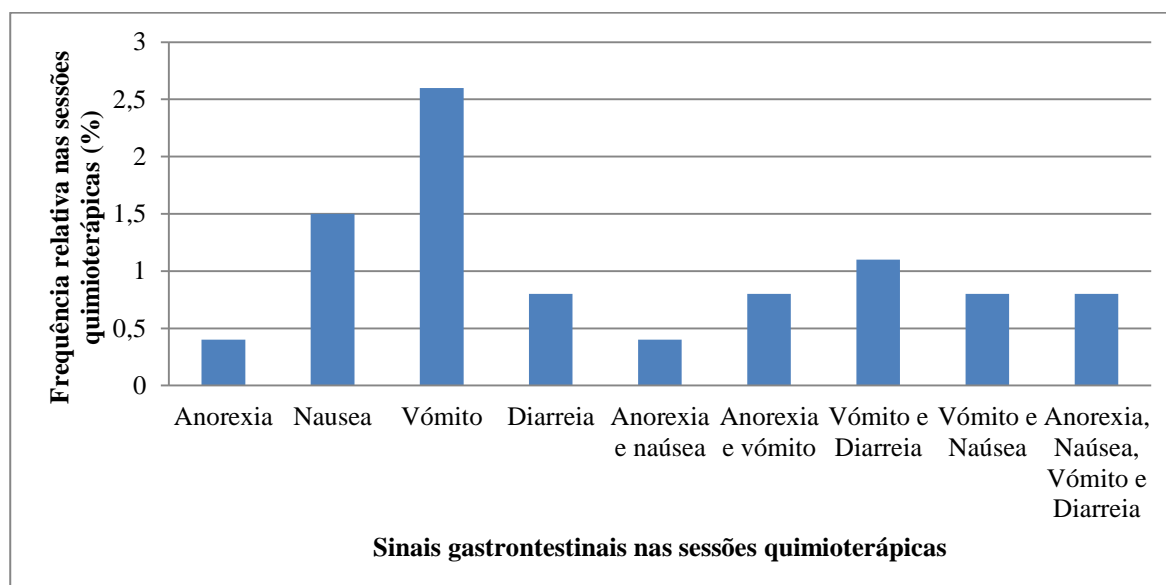
A toxicidade gastrointestinal é outro efeito secundário da quimioterapia cuja representatividade na amostra, e ao longo das sessões quimioterápicas, é expressiva. Foram identificados 38 episódios relativos a toxicidade gastrointestinal, identificados através dos seguintes sinais clínicos: vômito (16), náusea (9), diarreia (7) e anorexia (6). No gráfico 4 apresentam-se o número de episódios de cada um destes sinais, tal como a classificação da sua gravidade.

Gráfico 4: Número de episódios relativos a toxicidade gastrointestinal e sua gravidade.



A distribuição destes episódios pelas sessões quimioterápicas foi variada, existindo sessões em que o animal apenas apresentou um dos sinais clínicos, e outras onde ocorreu uma combinação dos mesmos (gráfico 5).

Gráfico 5: Frequência relativa da toxicidade gastrointestinal, ao longo das sessões quimioterápicas (%).



3.5. Ocorrência de efeitos secundários em função do fármaco quimioterápico

Na tabela 9 apresenta-se a frequência absoluta de ocorrência de cada efeito secundário, tendo em conta o fármaco que o antecedeu, ao longo das sessões quimioterápicas. É importante ter em atenção que, um animal pode exibir sinais de toxicidade em mais que um sistema orgânico, numa única sessão de quimioterapia e, desta forma, apresentar mais do que um episódio de toxicidade, por sessão quimioterápica. Por esta razão não foi apresentada na tabela 10 a frequência relativa dos efeitos secundários.

Tabela 10: Descrição do número de episódios, dos diferentes efeitos secundários, por fármaco quimioterápico ao longo de cada sessão. TH: toxicidade hematopoiética; TGI: toxicidade gastrointestinal; TD: toxicidade dermatológica; RA: reação alérgica/anafilática; NP: necrose perivascular/extravasamento; CHE: cistite hemorrágica estéril; CAR: cardiotoxicidade.

Fármaco	TH	TGI	TD	RA	NP	CHE	CAR	Total	Número de sessões
Carboplatina	1	-	-	-	-	-	-	1	2
Ciclofosfamida	9	2	-	-	1	2	-	14	60
Clorambucilo	-	-	-	-	-	-	-	0	2
Doxorrubicina	12	5	2	4	-	-	2	25	48
Epírrubicina	1	3	1	-	-	-	-	5	4
Lomustina	-	-	-	-	-	-	-	0	2
Masitinib	1	1	-	-	-	-	-	2	2
Mitoxantrona	2	-	-	-	-	-	-	2	12
QM	1	2	-	-	-	1	-	4	14
QM+Masitinib	-	-	-	-	-	-	-	0	1
Vimblastina	4	2	-	-	-	-	-	6	18
Vincristina	20	9	1	-	-	-	-	30	101

O que se verifica na tabela 10 é que a vincristina e a doxorrubicina foram os fármacos que apresentaram maior número de episódios de efeitos secundários. Em termos de proporção, considerando o número de aplicações, foi a epírrubicina que apresentou maior expressão de efeitos, com 5 episódios em 4 sessões de quimioterapia com o fármaco.

3.6. Relação entre os efeitos secundários e os fármacos quimioterápicos utilizados

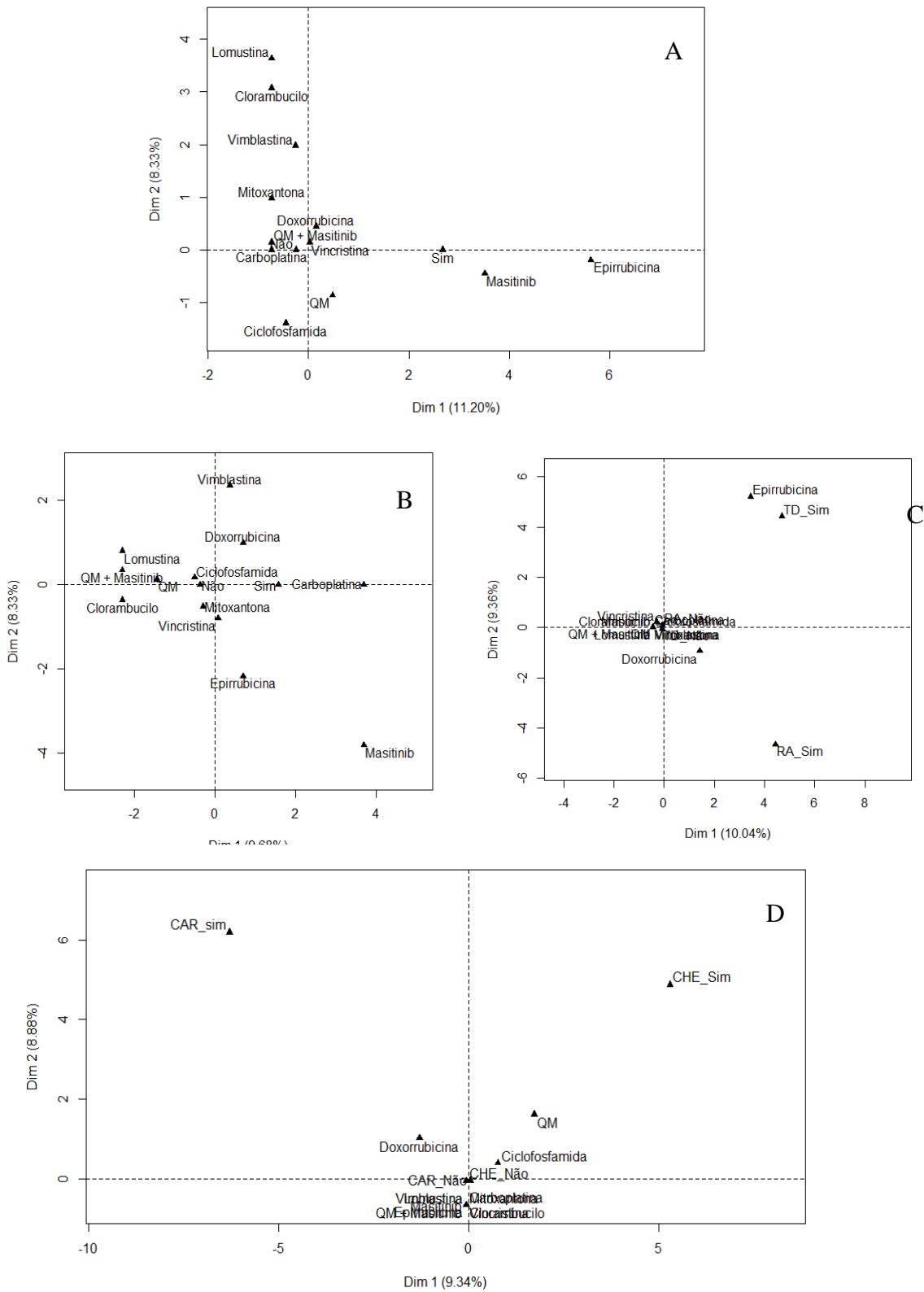
Para avaliar a possível relação entre os efeitos secundários identificados, e o fármaco quimioterápico administrado, procedeu-se à utilização da análise de correspondência múltipla.

A necrose perivascular/extravasamento não foi avaliada pela ACM uma vez que este efeito secundário resulta de uma administração incorreta do fármaco quimioterápico, e por isso é resultante de um erro do operador, e não apenas do mecanismo de ação do fármaco. No entanto este efeito secundário não deve ser menosprezado, uma vez que poderá ser bastante deletério para o animal. Assim sendo deve ter-se particular atenção nas regras de administração de substâncias irritantes e necrosantes para os tecidos, como acontece na administração dos fármacos quimioterápicos que apresentam essas propriedades.

Os resultados obtidos, representados graficamente, estão apresentados na figura 5.

Através da análise destes resultados, pode identificar-se uma serie de padrões entre os fármacos quimioterápicos e os efeitos secundários em estudo. No gráfico A, a distribuição das variáveis em estudo é grande, no entanto parece haver proximidade entre a presença de TGI (sim) e os fármacos epirrubicina e masitinib. No gráfico B, relativo à toxicidade hematopoiética (TH), a distribuição é igualmente grande, existindo maior proximidade entre a presença de TH e a carboplatina e doxorubicina. No gráfico C, relativo à toxicidade dermatológica (TD) e reações anafiláticas/alérgicas (RA) é identificada uma possível relação da TD com a epirrubicina e, potencialmente, das RA com a doxorubicina. No gráfico D, relativo à cardiotoxicidade e cistite hemorrágica estéril, verifica-se uma possível relação da cardiotoxicidade (CAR) com a doxorubicina e da cistite hemorrágica estéril (CHE) com a quimioterapia metronómica (QM) e com a ciclofosfamida.

Figura 5: Relação entre os diferentes fármacos utilizados e a presença ou não de toxicidade gastrointestinal (TGI) - gráfico A; toxicidade hematopoiética (TH) - gráfico B; toxicidade dermatológica (DT) e reações anafiláticas/alérgicas (RA) - gráfico C; e cistite hemorrágica estéril (CHE) e cardiotoxicidade (CAR) - gráfico D.



Contudo, esta análise permite apenas definir padrões ou perfis de relação entre as variáveis em estudo, tendo em consideração os casos avaliados. Na tabela 11 apresentam-se os valores de *p* (*p-value*) obtidos na avaliação da associação entre cada efeito secundário e os fármacos quimioterápicos, pelo teste de Qui-Quadrado de Pearson, com correção de Yates (quando necessário).

Tabela 11: Significância da associação entre efeito secundário e fármaco quimioterápico, pelo teste de Qui-Quadrado, com correção de Yates (NS – não significativo; S – significativo).

Efeito secundário	Fármaco	<i>p-value</i>	Significância
Toxicidade hematopoiética	Fármacos em geral	0,8037	NS
	Carboplatina	0,8278	NS
	Doxorrubicina	0,2976	NS
Toxicidade gastrointestinal	Fármacos em geral	0,0015	S
	Epirrubicina	0,0002	S
	Masitinib	0,4207	NS
Toxicidade Dermatológica	Epirrubicina	0,0689	NS
Reações alérgicas/anafiláticas	Doxorrubicina	0,0003	S
Cistite hemorrágica estéril	Ciclofosfamida +QM	0,0303	S
Cardiotoxicidade	Doxorrubicina	0,0353	S

Podemos então concluir, segundo o observado, que a associação entre os fármacos em geral e a TGI; epirrubicina e a TGI; a ciclofosfamida e QM com a CHE; e a doxorrubicina com a cardiotoxicidade e as RA, apresentam significância estatística, pelo que, nestes casos, se rejeita a hipótese nula, e por isso há associação entre as manifestações de toxicidade e a administração dos fármacos quimioterápicos.

3.7. Relação entre os efeitos secundários e o protocolo quimioterápico utilizado

Esta avaliação desta relação foi efetuada seguindo os pressupostos abordados no ponto anterior. Assim com recurso à ACM obtiveram-se os resultados apresentados nos gráficos 6 e 7. É possível verificar um padrão entre aplicação de um protocolo simples (PS) e a existência de toxicidade hematopoiética.

Gráfico 6: Relação entre o protocolo aplicado (protocolo múltiplo PM e protocolo simples PS) e a toxicidade hematopoiética e gastrointestinal.

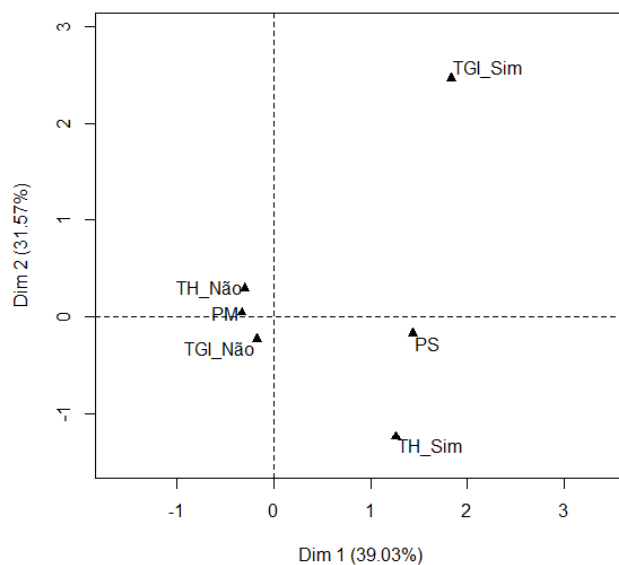
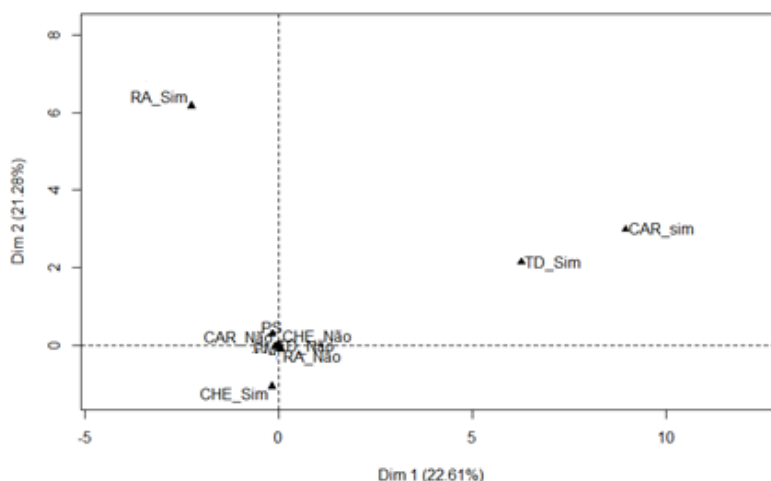


Gráfico 7: Relação entre o tipo de protocolo aplicado (protocolo múltiplo PM e protocolo simples PS), e a toxicidade dermatológica (TD), reações anafiláticas/alérgicas (RA), cardiotoxicidade (CAR) e cistite hemorrágica estéril (CHE).



A avaliação do gráfico 7 permite inferir que, não existe qualquer tipo de padrão de relacionamento entre o tipo de protocolo aplicado e a presença dos efeitos secundários avaliados.

Tendo em consideração o padrão, que parece existir entre o protocolo simples e a toxicidade hematopoiética, foi aplicado o teste Qui-Quadrado, obtendo-se um *p-value*, estatisticamente não significativo, de 0,0785. Foi avaliada, também, a possível associação entre a presença de um PS e a TGI, obtendo-se um *p-value* de 0,0560 também não significativo. Em ambos os casos é aceite a hipótese nula, de que as diferenças identificadas se devem ao acaso; não existindo assim associação entre as variáveis protocolo simples e TH e TGI.

3.8. Medidas de controlo

De entre as medidas para controlo dos efeitos secundários, apresentados pelos animais durante a quimioterapia, foi identificada a ocorrência de adiamento da quimioterapia durante cerca de uma semana, a redução da dose do quimioterápico entre 20-30% e a terapêutica apropriada para controlo da sintomatologia com hospitalização ou não. Na tabela 12 apresentam-se o número destas medidas de controlo, adotadas durante o tratamento dos animais em estudo. Todos os animais que expressaram toxicidade foram submetidos a tratamento adequado, segundo o estipulado pelo HVBV e PVA. Apenas os casos com gravidade elevada foram sujeitos a hospitalização.

Tabela 12: Medidas de controlo aplicadas, em número de animais expostos à medida e número de aplicações de cada medida, durante o tratamento quimioterápico da amostra em estudo.

Medida de controlo	Número de animais	Número de aplicações
Adiamento da sessão de quimioterapia	6	12
Redução da dose administrada	4	8
Hospitalização para controlo da toxicidade expressada	6	7

Verificou-se assim que houve 6 animais que tiveram a sessão de quimioterapia adiada. O número de adiamentos foi de 12, distribuídos da seguinte forma: 2 desses animais tiveram um único episódio de adiamento, enquanto que 3 animais sofreram 2 adiamentos e um animal sofreu 4 vezes adiamento da sessão quimioterápica. As causas do adiamento foram toxicidade hematopoiética, com neutropenia de grau 2 ou superior, trombocitopenia de grau 2 e/ou anemia de grau 2; um caso de neutropenia com febre; e toxicidade gastrointestinal, com vômito e/ou diarreia de grau 1.

A redução da dose administrada foi aplicada em 4 animais e no total foram realizadas 8 reduções de dose, em que três animais tiveram uma redução e um animal 5 reduções de dose. As causas destas reduções foram toxicidade hematopoiética com neutropenia de grau igual ou superior a 2; um caso de neutropenia com febre; e toxicidade gastrointestinal, com vômito e/ou náusea de grau 1 ou superior.

O número de animais hospitalizado foi 6, no entanto, um animal foi hospitalizado duas vezes, e os restantes apenas uma. As causas da hospitalização foram a toxicidade hematopoiética, com neutropenia de grau 3 ou superior, e/ou trombocitopenia de grau 2; um caso de neutropenia com febre; e toxicidade gastrointestinal com vômito, anorexia, diarreia e/ou náusea de grau 1 ou superior. Os fármacos responsáveis por estas situações estão representados na tabela 13.

Tabela 13: Frequência relativa de ocorrência de adiamento de sessão, redução de dose e hospitalização nas sessões quimioterápicas, em função do fármaco administrado (Freq.- frequência).

Fármaco	Adiamento de sessão		Redução de dose		Hospitalização	
	Número de sessões	Freq. (%)	Número de sessões	Freq. (%)	Número de sessões	Freq. (%)
Vincristina	8	7,92	7	6,93	2	1,98
Doxorrubicina	1	2,08	-	-	1	2,08
Ciclofosfamida	1	1,67	-	-	1	1,67
Mitoxantrona	1	8,33	1	8,33	1	8,33
Masitinib	-	-	-	-	1	50
QM	1	7,14	-	-	1	7,14
Total	12		8		7	

Verifica-se que a administração da mitoxantrona, da vincristina e da QM são os principais causadores de adiamento de sessão quimioterápica. A redução de dose foi instituída secundariamente à administração da vincristina e da mitoxantrona, exclusivamente. As hospitalizações ocorreram, com maior frequência, quando se administrou mitoxantrona e QM.

4. Discussão

A quimioterapia é uma modalidade terapêutica usada em oncologia, cujo objetivo passa pela total erradicação das células tumorais ou cura, o que nem sempre é possível. Desta forma, em Medicina Veterinária procura-se a remissão tumoral e instituir cuidados paliativos, que garantam a melhoria ou manutenção da qualidade de vida do doente, e com aumento da sua sobrevivência (Argyle et al, 2008; Couto, 2008; Frimberger, 2010). Esta pressupõe a aplicação de fármacos quimioterápicos com o objetivo de eliminar células neoplásicas, mediante mecanismos de ação diversos.

É importante referir que, a avaliação de efeitos secundários aos quimioterápicos foi realizada de forma conjunta quer se tratasse de quimioterapia convencional, quer de QM. Esta avaliação poderia ter sido feita separadamente, visto a bibliografia nos referir uma toxicidade inferior da QM comparativamente à quimioterapia convencional. No entanto o baixo número de sessões de QM inviabilizaria a comparação entre as duas formas terapêuticas, optando-se pela análise geral dos efeitos secundários. Por outro lado, apesar da QM sugerir uma toxicidade inferior à terapêutica convencional, ela não é isenta de toxicidade, tal como foi confirmado pelo nosso estudo. Na realidade verificou-se uma maior manifestação de toxicidade por exposição aos quimioterápicos na

terapêutica convencional, com 85 episódios em 251 sessões, e, apenas, 4 episódios de toxicidade nas 15 sessões de QM efetuadas (tabela 9). Estes resultados estão de acordo com o descrito por Kerbel e Kamen (2004) e Mutsaers (2009), que referem uma redução de toxicidade na QM comparativamente à terapêutica convencional.

Como todos os fármacos, o risco de ocorrência de efeitos secundários está sempre presente. No estudo realizado, a percentagem de efeitos secundários obtida, nos animais em estudo, foi de 71,43% (30/42), o que representa um valor muito superior ao descrito por Couto (2008), de 5 a 40%, e por Osborne (2007), de até 25-35%. O que pode ter contribuído para esta grande representatividade de toxicidade poderá ter sido o estado clínico dos animais e a própria evolução da doença, não existindo dados que nos permitam comparar esta situação, com o descrito por Couto (2008) e Osborne (2007). No entanto, Tomiyasu, Takahashi, Fujino, Ohno e Tsujimoto (2010), num estudo de toxicidade secundária à instituição de um protocolo que incluiu vincristina, doxorubicina e ciclofosfamida, em cães com linfoma, identificaram 72,5% de efeitos adversos na sua amostra (29/40), explicando esse aumento de toxicidade como resultante de um estadio mais avançado da doença, quando comparado com outros estudos semelhantes. Na realidade, na amostra em estudo verificou-se uma predominância de animais em estado avançado da doença, e com manifestação de sintomatologia, nomeadamente: 10 animais com metástases; 7 dos 15 animais com linfoma apresentavam-se em estadio IVb; e 3 dos 4 animais com mastocitomas apresentavam grau III.

No que diz respeito aos efeitos secundários mais frequentes, foi determinada na amostra uma percentagem de 47,62% de toxicidade hematopoiética e 45,24% de toxicidade gastrointestinal, o que corresponde no total das 266 sessões quimioterápicas a 19,17% de toxicidade hematopoiética e 9,02% de toxicidade gastrointestinal. Esta situação é perfeitamente aceitável, uma vez que quer o trato gastrointestinal, quer a medula óssea, são tecidos com elevado índice mitótico, e tendo em conta o mecanismo de ação dos fármacos quimioterápicos, mais suscetíveis a serem afetados pelo tratamento (Morris & Dobson, 2001; Couto, 2008; Vail, 2009; Frimberger, 2010).

No caso da toxicidade hematopoiética, manifestou-se, no estudo, por anemia, neutropenia e/ou trombocitopenia. Dos 58 episódios de manifestação desta toxicidade, 31 deles corresponderam a situações de anemia, 16 a neutropenia e 11 a trombocitopenia. A maioria dos autores refere uma baixa ocorrência de anemia secundária à quimioterapia, isto porque, os eritrócitos têm um tempo de circulação na MO de 7 dias e o $t_{1/2}$ de 120 dias no cão e 70 dias no gato, assim para se verificar uma anemia secundária à quimioterapia, esta ocorreria cerca de 3 a 4 meses após a administração do fármaco (Couto, 2008; Frimberger, 2010). Neste estudo a distribuição da anemia, ao longo das sessões quimioterápicas, foi de 10,2% na forma isolada, 1,1% em combinação com trombocitopenia e neutropenia; e 0,4% em combinação com neutropenia. Esta situação poderá estar associada não só

à ação dos quimioterápicos, mas à própria ação da neoplasia, existindo uma maior manifestação de anemia, por exemplo por ocorrência simultânea de um síndrome paraneoplásico (anemia da doença crônica, anemia hemolítica imuno-mediada, perda crônica de sangue, mielotísica ou anemia hemolítica microangiopática), ou até mesmo por ação de alguns fatores relacionados com o animal, como a má nutrição, idade do animal e alteração da função orgânica (Couto, 2008; Mellanby, 2010; Heading et al., 2011). O que se verificou no nosso estudo é que 4 dos 16 animais que manifestaram, pelo menos 1 episódio de anemia, já apresentava anemia antes do início do tratamento; em 9 desses 16 animais, verificou-se que o hematócrito, antes do tratamento, estava no limite inferior do intervalo de referência (< 38% em cães e < 31% em gatos), e /ou apresentavam uma contagem de eritrócitos (RBC) ligeiramente abaixo do valor de referência. Apenas 3 dos 16 animais que manifestaram anemia, não tinham qualquer alteração no hemograma antes do tratamento quimioterápico. Esta situação sugere que, muito provavelmente, a anemia como efeito secundário da quimioterapia, neste caso, terá sido sobrestimada, e a grande maioria dos episódios observados terão sido resultado, na realidade, da doença em curso e/ou de outros fatores relacionados com o animal, como referido.

A neutropenia, por outro lado, representa uma toxicidade muito mais frequentemente associada à quimioterapia. O tempo de circulação na MO de 6 dias, $t_{1/2}$ de 4-8 horas e um *nadir* de 5-10 dias dos neutrófilos, associada à ação mielossupressiva da maioria dos fármacos quimioterápicos, leva a que seja um efeito frequente em oncologia (Couto, 2008). Na realidade vários estudos revelam percentagens até 73% de neutropenia secundária à quimioterapia, em animais com hemangiossarcoma tratados com protocolo VAC, e 56% de neutropenia em protocolos com ciclofosfamida e doxorrubicina (Ahaus et al, 2000). Este mesmo autor refere, que em doentes com linfoma, ocorrem até 16% de situações de neutropenia secundária à administração de ciclofosfamida e doxorrubicina; 46% de neutropenia secundária ao protocolo L-VCA *short*; 19% em protocolos que contenham doxorrubicina; e 11% em protocolos com uso exclusivo da doxorrubicina. Contudo em animais sujeitos a quimioterapia, com protocolos contendo doxorrubicina, independentemente do tipo de neoplasia, foi identificada a ocorrência de 69% de neutropenia (Ahaus et al., 2000). McMahon e colaboradores (2011) descrevem neutropenia em 17 episódios, nas 180 sessões quimioterápicas (9,4%), em cães com osteossarcoma, submetidos a tratamento com carboplatina e gemcitabina. No presente estudo foram identificados 16 episódios de neutropenia em 10 animais (23,8%), ocorrendo 4,5% como neutropenia isolada; 0,4% em combinação com anemia; e 1,1 % em combinação com anemia e trombocitopenia. Tendo em consideração as grandes diferenças obtidas nos diferentes protocolos e tipos de neoplasia, no que diz respeito à neutropenia, apenas é possível referir que o valor de 23,8%, obtido no estudo,

encontra-se dentro do intervalo obtido pelos estudos anteriormente referidos (11-73%); e que a soma dos valores no total das sessões quimioterápicas (6%) foi bastante inferior ao obtido por McMahon e seus colaboradores (2011). No entanto, este autor utilizou apenas dois fármacos (carboplatina e gemcitabina) cuja representação na amostra do estudo corrente é mínima, não demonstrando por isso relevância a sua comparação.

Em termos clínicos, a trombocitopenia associada à quimioterapia raramente é significativa a ponto de causar sintomatologia (Lana & Dobson, 2010). Temporalmente, esta é a segunda alteração hematológica a ocorrer após exposição a quimioterápicos, uma vez que as plaquetas apresentam um tempo de circulação na MO de 3 dias, um $t_{1/2}$ 4-6 dias e *nadir* de 1 a 2 semanas (Couto, 2008). Neste estudo, foram identificados 11 episódios de trombocitopenia em 9 animais (21,4%), estando representados na toxicidade hematopoiética ao longo das sessões quimioterápicas, como 3% na forma isolada e 1,1% em combinação com anemia e neutropenia. McMahon e colaboradores (2011) identificaram 6 episódios de trombocitopenia nas 180 sessões de quimioterapia realizadas (3,3%); e Heading e colaboradores (2011), num estudo de avaliação da toxicidade da lomustina, identificaram uma incidência de trombocitopenia até 14,5%. A diminuição na contagem de plaquetas ao longo do tratamento quimioterápico é referida por vários autores nos seus estudos (Faro et al, 2008; Tomiyasu et al., 2010; Heading et al., 2011; Marrington et al., 2011). Se compararmos os resultados obtidos no nosso estudo com os obtidos por Gonçalves (2010), 66,7% de trombocitopenia na amostra e 16,5% nas sessões, verifica-se, no presente estudo, uma menor expressão de trombocitopenia, o que poderá resultar do maior tamanho da amostra do nosso estudo.

A gravidade da toxicidade hematopoiética é apresentada no gráfico 2, tendo em consideração a classificação da VCOG-CTCAE (2011). Verifica-se uma predominância de toxicidade de grau 1, com exceção da anemia, que apresenta 14 episódios de grau 2 e 12 de grau 1. Ao longo das sessões quimioterápicas, o total de episódios de grau 1 foi 25 (9,4%); de grau 2 foi 23 (8,6%); de grau 3 foi 6 (2,3%); de grau 4 foi 4 (1,5%); e não foi identificado nenhum caso de grau 5. Estes resultados parecem estar em concordância com os de outros estudos realizados anteriormente. Assim Ahaus e colaboradores (2000), após a avaliação de vários protocolos contendo doxorrubicina em cães, identificaram uma prevalência de episódios de grau 1, 2 e 3 inferior a 30%; e no grau 5 uma prevalência inferior a 5%; já Tomiyasu e colaboradores (2010) identificaram, no seu estudo, 7,9% de episódios de grau 1, 3,8% de grau 2, 2,1 % de grau 3 e 1,7% de grau 4.

Durante o estudo agora apresentado, foram identificados os seguintes fármacos, como causadores da manifestação de toxicidade hematopoiética: vincristina, doxorrubicina, ciclofosfamida, vimblastina, mitoxantrona, carboplatina, epirrubicina, masitinib e QM.

Para avaliação da associação entre as diferentes manifestações de toxicidade secundária à quimioterapia, e os fármacos administrados, procedeu-se à utilização da ACM e do teste qui-quadrado de Pearson. Embora a dispersão entre variáveis tenha sido grande na análise da toxicidade hematopoiética, verificou-se alguma proximidade geométrica desta, com a carboplatina e a doxorrubicina (Figura 5, gráfico B). Contudo, após realização do teste de qui-quadrado, não se identificou associação, estatisticamente significativa, entre essas variáveis, concluindo-se que, nesta amostra, não há clara evidência dos fármacos serem inequivocamente responsáveis pela toxicidade hematopoiética. De qualquer forma, a bibliografia indica-nos uma ação mielossupressora da maioria dos fármacos quimioterápicos (Dobson et al, 2008; Faro et al., 2008; Plumb, 2008; Lana & Dobson, 2010; Ramsey, 2011). No seu estudo, Tomiyasu e colaboradores (2010) reportam 26,3%, 41% e 57,5% de animais com toxicidade hematopoiética secundária à doxorrubicina, ciclofosfamida e vincristina, respetivamente. Outros estudos referem uma frequência de 45% de neutropenia de grau 4, em cães submetidos a tratamento com lomustina para diversos tumores, e 64% de neutropenia de grau 2 a 4, em cães com linfoma, submetidos a tratamento com vincristina, procarbazona, lomustina e prednisolona (Rassnick et al., 2014). A vincristina é associada ainda a 15,6% de toxicidade hematopoiética, por Mealey e colaboradores (2008); e a 52,3% de anemia, 13,6% de trombocitopenia e 25% de neutropenia por Gonçalves (2010). Neste caso, e resultante do pequeno tamanho da amostra, pode ter ocorrido um erro de tipo II, no qual a hipótese alternativa é rejeitada quando será verdadeira.

No caso da toxicidade gastrointestinal (TGI), esta manifestou-se por anorexia, náusea, vômito e/ou diarreia. Dos 38 episódios de TGI, observados em 19 animais (45,24%), 16 foram vômito, 9 náusea, 7 diarreia e 6 anorexia. O sinal com maior manifestação ao longo das sessões quimioterápicas foi o vômito isolado, 2,6% nas sessões quimioterápicas, seguindo-se a náusea (1,5%) e o vômito com diarreia (1,1 %). Em relação à gravidade ao longo das sessões quimioterápicas avaliadas, verificou-se uma clara exibição do grau 1, com 29 episódios (10,9%) e do grau 2, com 7 episódios (2,6%). Foi observado apenas um episódio de grau 4 (0,4%) e um de grau 5 (0,4%), que conduziu à morte do animal em causa. Heading e colaboradores (2011) descrevem 37,8% de animais com TGI, secundariamente ao tratamento com lomustina, sendo o vômito o sinal mais frequente, tal como aconteceu no presente estudo. Tomiyasu e colaboradores (2010) reportam 3,8%, 17,9% e 50% de animais com TGI secundária à doxorrubicina, ciclofosfamida e vincristina, respetivamente. Outros estudos revelam frequências de 9,4% de TGI em sessões quimioterápicas com carboplatina e gemcitabina, tendo sido todos estes episódios de grau 1 e 2 (McMahon et al., 2013). A TGI é descrita em 63% dos doentes submetidos a tratamento com doxorrubicina e carboplatina (Lane et al., 2012).

Durante o estudo apresentado, os fármacos que demonstraram TGI foram a vincristina, a doxorubicina, a epirrubicina, a ciclofosfamida, a vimblastina, a QM e o masitinib. Através da ACM, foi possível verificar possíveis padrões de relação, relativos aos fármacos e à TGI (Figura 5, gráfico A); identificando-se uma proximidade entre a presença de TGI e o masitinib e a epirrubicina. No entanto, através do teste Qui-Quadrado de Pearson, determinou-se uma associação desta toxicidade aos fármacos em geral, e particularmente à epirrubicina. Na realidade, a relação entre TGI e a generalidade dos fármacos quimioterápicos é bem descrita na bibliografia existente. Também Marrington e colaboradores (2011) descrevem, nas 315 sessões quimioterápicas do seu estudo de avaliação da toxicidade da epirrubicina, uma frequência de ocorrência de TGI de 47,5%; com 16% de expressão de diarreia, 13% com expressão de vômito, 13 % de expressão de anorexia e uma baixa frequência de situações de náusea. Por sua vez Ramsey (2011) refere existir possibilidade de TGI secundária à epirrubicina, com manifestação de anorexia, vômito e gastroenterite hemorrágica.

No presente estudo foram também identificados 9,52% dos animais com manifestação de toxicidade dermatológica, o que corresponde a 1,5% das sessões quimioterápicas. Os fármacos que demonstraram esse efeito foram a doxorubicina, a vincristina e a epirrubicina. Após ACM verificou-se uma possível relação entre a ocorrência da toxicidade dermatológica e a administração de epirrubicina, contudo a sua associação não foi confirmada pelo teste qui-quadrado. Este tipo de toxicidade é menos comum em oncologia veterinária que na humana (Todorova et al., 2005). Nos nossos animais de companhia, em tratamento quimioterápico, é mais frequente o atraso no crescimento piloso do que a alopecia (Couto, 2008). No presente estudo esta toxicidade foi demonstrada por ligeira alopecia com rarefação do pêlo, em animais de pelo curto (Rottweiler, Weimareiner e Fox Terrier), não sendo uma situação esperada nestas raças.

As reações alérgicas/anafiláticas ocorreram em 9,52% da amostra, o que corresponde a 1,5% das sessões quimioterápicas. Neste caso, todos os episódios observados manifestados secundariamente à exposição a um único fármaco, a doxorubicina. Após realização da ACM e do teste qui-quadrado determinou-se uma associação entre estas duas variáveis. A doxorubicina é descrita, por vários autores, como frequentemente associada a reações alérgicas, resultantes da libertação massiva de histamina, por desgranulação dos mastócitos (Shepherd, 2003; Thamm & Vail, 2007; Frimberger, 2010). No estudo realizado por Gonçalves (2010) 22,2% dos animais manifestaram reação anafilática à doxorubicina, situação similar à do presente estudo, embora com frequência superior. A doxorubicina foi substituída pelo mitoxantrona em todos os casos de anafilaxia após a sua administração.

A cistite hemorrágica estéril ocorreu em 7,14% da amostra, correspondendo a 1,13% das sessões quimioterápicas. Os fármacos implicados neste efeito secundário foram a ciclofosfamida e a QM com ciclofosfamida e meloxicam. Pela realização da ACM e do teste de qui-quadrado, reconheceu-se a associação entre o efeito e os fármacos referidos. A ciclofosfamida é um fármaco cuja associação a CHE é frequente, e descrita por vários autores. Este fármaco é responsável pela produção de um metabolito designado acroleína, que tem ação lesiva na mucosa vesical (Couto, 2008; Lana & Dobson, 2010; MacDonald & Dickinson, 2014; Rassnick et al., 2014). Vários estudos descrevem o aparecimento de CHE em 9% dos animais submetidos a tratamento com ciclofosfamida IV, sem utilização concorrente de furosemida e com uma média de 2 tratamentos (Rassnick et al., 2014). O uso de quimioterapia metronómica com ciclofosfamida foi associado a 28,5% de casos de CHE; e o uso de um único tratamento, com a dose máxima tolerada, conduziu a 9-15% de animais com CHE (Best & Fry, 2013). Gonçalves (2010) descreve também uma frequência de 22,2% de CHE, secundária à administração de ciclofosfamida, em animais com linfoma, submetidos ao protocolo L-VCA *short*. No presente estudo, a CHE ocorreu após, pelo menos, 2 administrações de ciclofosfamida, tal como descrito pela bibliografia, e com baixa frequência, visto que todos os animais, sujeitos a terapia com ciclofosfamida, foram submetidos, simultaneamente, a tratamento com furosemida, de forma preventiva. Apenas um animal submetido a QM apresentou sinais sugestivos de CHE, o que corresponde a 8,3% (1/12), dos animais sujeitos a QM no presente estudo. É interessante notar que doses únicas elevadas de ciclofosfamida, e QM com baixas doses de ciclofosfamida, estão descritas como causadoras de elevada incidência de CHE, quando agentes “quimioprotectores”, como a furosemida, não são utilizados, algo não observado no presente estudo (Best & Fry, 2013).

A cardiotoxicidade foi identificada em 4,76% dos animais da amostra em estudo, correspondendo a 0,75% das sessões quimioterápicas. A doxorrubicina foi o único fármaco envolvido nesta toxicidade, tendo sido confirmada a sua associação pelos resultados obtidos na ACM e no teste de qui-quadrado. No presente estudo foram identificados dois cães com alterações na contractilidade cardíaca, sujeitos a doses cumulativas de 40 mg/m² e 155 mg/m², o que não está de acordo com o descrito pela maioria dos autores. Além disso, estes animais apresentavam idade avançada (10 anos) o que pode ter contribuído para uma maior deterioração cardíaca. Vários autores referem que a toxicidade cardíaca ocorre, normalmente, numa dose cumulativa superior a 240mg/m² em cães, já em gatos, doses até 300 mg/m² não provocam sinais clínicos sugestivos de doença cardíaca (Hammer, Couto, Filppi, Getzy & Shank, 1991; Lana & Dobson, 2010). Contudo Frimberger (2010) refere que a cardiotoxicidade pode ocorrer a qualquer dose cumulativa. Por exemplo, Banco e seus colaboradores (2011) referem a possibilidade de ocorrência de insuficiência cardíaca

congestiva com doses cumulativas de 122 mg/m², descrevendo mesmo a morte súbita por cardiomiopatia, de um cão Pastor Alemão com hemangiossarcoma, submetido a seis tratamentos com doxorrubicina em que a dose cumulativa não ultrapassou os 240mg/m².

A necrose perivascular/extravasamento foi observada em apenas um dos animais avaliados (2,38%), o que corresponde a 0,38% das sessões quimioterápicas. O fármaco envolvido nesta situação foi a ciclofosfamida. Sendo este efeito secundário resultante de um erro durante a administração do fármaco, não se procedeu à realização da ACM entre o efeito e o fármaco. A necrose local tissular, resultante de extravasamento perivascular dos fármacos, é um acontecimento associado à administração incorreta de agentes quimioterápicos com ação vesicante e irritante (Argyle et al, 2008). A ciclofosfamida embora não sendo descrita como agente vesicante, se administrada incorretamente poderá causar dor local e algum eritema. O caso descrito foi um caso de suspeita de extravasamento, aplicando-se, prontamente, as medidas necessárias para evitar complicações para o animal.

Não se identificaram casos de nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, toxicidade pulmonar, síndrome de lise tumoral aguda e neurotoxicidade.

Embora a nefrotoxicidade esteja associada à exposição a vários fármacos, no presente estudo, o fármaco com maior ação nefrotóxica utilizado foi a doxorrubicina. Contudo não foi identificado nenhum caso deste efeito secundário, muito provavelmente devido à aplicação de medidas preventivas eficazes.

A hepatotoxicidade embora não identificada durante este estudo, poderá ter sido subestimada. Isto devido ao facto de não existir uma avaliação rigorosa dos parâmetros que permitem identificá-la. Essa avaliação foi sempre realizada no caso da administração de lomustina, no entanto nos restantes casos, a sua avaliação de forma sequencial ao longo do tratamento, esteve dependente da aceitação por parte do proprietário do animal. Ainda no caso da lomustina, além da avaliação hepática anterior à sua administração, deveria ter sido realizada uma análise dos parâmetros hepáticos cerca de um mês após a sua administração, isto porque a lomustina está associada a hepatotoxicidade “retardada” (Heading et al., 2011). Esta análise não foi realizada nos dois casos de administração de lomustina, devido a eutanásia precoce dos animais, podendo assim ter existido uma subestimação de hepatotoxicidade.

Os restantes efeitos secundários são muito raros em medicina veterinária sendo perfeitamente aceitável a sua inexistência neste estudo.

A utilização de protocolos quimioterápicos contendo um ou vários fármacos quimioterápicos é realizada tendo em consideração o tipo de neoplasia em causa, o risco de toxicidade, os custos financeiros associados, e a eficácia do tratamento. Uma das grandes desvantagens dos protocolos

com utilização de vários fármacos é a possibilidade de ocorrência de maior toxicidade (Lana & Dobson, 2010). Chun e colaboradores (2005) descrevem, no seu estudo, a necessidade de mudança do protocolo múltiplo utilizado, com cisplatina e doxorrubicina, para um protocolo simples, em 17% dos animais do estudo, devido a toxicidade grave. No presente estudo foi avaliada a relação entre a presença dos diferentes efeitos secundários da quimioterapia, e o tipo de protocolo utilizado, de fármaco único (protocolo simples), e protocolo múltiplo. Contudo não se identificou qualquer tipo de associação entre os efeitos secundários e o tipo de protocolo. No entanto, temos de ter em consideração que a amostra não é uniforme, e o número de sessões quimioterápicas de protocolos múltiplos, é muito superior ou número de sessões de protocolo simples. Este facto poderá ter influenciado os resultados obtidos, não tendo sido possível identificar uma possível relação.

A manifestação de efeitos secundários, resultantes da administração de fármacos quimioterápicos, é uma situação presente no quotidiano da oncologia veterinária. Assim, a sua identificação e a aplicação de medidas de controlo e tratamento são fundamentais no sucesso terapêutico, na manutenção da qualidade de vida do doente e na tranquilização dos seus proprietários. Desta forma a monitorização dos doentes, a nível hematológico e bioquímico, durante o tratamento é essencial. No presente estudo, todos os animais que expressaram efeitos secundários foram sujeitos a tratamento consoante o protocolo de atuação dos estabelecimentos médico-veterinários em estudo, referido anteriormente. As medidas de controlo, aplicadas em caso de ocorrência de efeitos secundários, foram o adiamento da sessão quimioterápica durante 5-10 dias, a redução da dose do fármaco causador da toxicidade em 20-30% nas sessões seguintes; e o tratamento sintomático do animal com ou sem necessidade de hospitalização. Assim o adiamento da sessão quimioterápica foi realizado em 6 animais (14,3%) e em 12 sessões quimioterápicas. Esta medida de controlo demonstrou-se bastante eficaz em 2 animais (33,3%), verificando-se a resolução da toxicidade com um único adiamento, sem necessidade de outra medida. Nos restantes animais, que foram submetidos a mais que um adiamento, verificou-se o completo controlo dos efeitos adversos, com exceção de um animal que necessitou de 2 adiamentos consecutivos, duas vezes durante o tratamento quimioterápico. Este adiamento resultou de uma anemia de grau 2, apresentada pelo animal, e que poderia não estar relacionada com o agente quimioterápico. Na realidade, este animal já apresentava um valor de hematócrito no limite inferior do intervalo de referência, e uma contagem de eritrócitos abaixo do nível de referência antes do início da quimioterapia, sugerindo ser a neoplasia o fator responsável pela anemia, e não o fármaco quimioterápico.

A redução de dose foi aplicada em 4 animais (9,5%), tendo sido completamente eficaz no controlo da toxicidade apresentada por 3 animais. Apenas um animal exibiu vômito de grau 2 na sessão quimioterápica com administração de dose reduzida, com a qual se pretendia o controlo da

toxicidade gastrointestinal. Esta situação poderá ter sido resultado de um problema não relacionado com a quimioterapia, uma vez que, não foi identificado mais nenhum sinal de toxicidade gastrointestinal nas sessões quimioterápicas seguintes.

Neste estudo foi necessário hospitalizar 6 animais (14,3%). A hospitalização, com aplicação do tratamento adequado, foi completamente eficaz na recuperação dos animais, tendo sido apenas necessária a re-hospitalização de um animal, secundariamente a toxicidade gastrointestinal, manifestada 7 sessões após a primeira hospitalização. Esta segunda hospitalização foi completamente eficaz na recuperação do animal.

Os fármacos quimioterápicos, envolvidos nestas situações de controlo, foram apresentados na tabela 12. A mitoxantrona revelou uma elevada frequência de aplicação das medidas de controlo descritas, embora estas tenham sido aplicadas secundariamente a um único episódio de toxicidade, que se revelou grave, com uma neutropenia de grau 4, trombocitopenia de grau 2 e anemia de grau 1. Por outro lado, o masitinib apresenta-se com uma frequência de 50% de hospitalização, o que representa um valor muito elevado, explicado pelo reduzido número de sessões em que este composto foi administrado. Desta forma o valor apresentado é sobrestimado, demonstrando a necessidade de uma amostra maior e mais uniforme, em termos de aplicação de fármacos, o que permitiria uma avaliação mais fiável destas situações. A vincristina é outro fármaco que apresenta elevada frequência como causa de adiamentos de sessão, redução de dose e algum nível de hospitalização.

Em suma, a frequência de aplicação das medidas de controlo aplicadas foi muito inferior ao referido por outros estudos. Lane e colaboradores (2012) descrevem 19% de reduções de dose, secundárias à administração de doxorrubicina, e 16% de adiamentos de sessão após administração de carboplatina, situações não identificadas no nosso estudo. Best e Fry (2013) descrevem adiamentos de sessão em 38% dos animais, secundariamente a toxicidade hematopoiética à ciclofosfamida. Já no presente estudo foi apenas identificado um caso de adiamento de sessão secundário à administração de ciclofosfamida. Por outro lado, Sorenmo e colaboradores (2010) referem frequências de 53,9% de animais submetidos a redução de dose, 45% de animais com adiamentos de tratamentos, e 39% de animais hospitalizados, secundariamente à aplicação de protocolos múltiplos contendo: vincristina, doxorrubicina, ciclofosfamida, prednisolona e L-asparaginase. Este refere ainda que 84% das reduções de dose foram secundárias ao tratamento com vincristina e ciclofosfamida. Por sua vez, Gonçalves (2010) revela, no seu estudo, adiamentos em 11,4% dos animais, sujeitos ao protocolo L-VCA *short*, com maior representatividade da vincristina e ciclofosfamida. Na realidade, o nosso estudo, está em concordância com a representatividade da vincristina como causa para aplicação de medidas de controlo, apresentando 7 das 8 reduções de dose e 8 dos 12 adiamentos de sessão, aplicados nos animais em estudo, no entanto todos os outros

valores referidos por Sorenmo (2010), são muito superiores aos identificados no presente estudo, o que sugere uma elevada manifestação de toxicidade grave no seu estudo, comparativamente ao verificado no nosso trabalho. Apesar de tudo, a seleção de uma amostra mais uniforme e de maiores dimensões permitiria uma avaliação mais fiável de todos os pontos abordados.

5. Conclusão

A ocorrência de efeitos secundários consecutivos à administração de fármacos quimioterápicos é uma realidade na prática clínica. A toxicidade hematopoiética e gastrointestinal são, sem dúvida, os efeitos mais frequentes e por isso com maior probabilidade de provocarem complicações. Os valores do hematócrito e da contagem de eritrócitos deverão ser avaliados, de forma crítica, antes de qualquer tratamento quimioterápico. Isto porque, muitas vezes o aparecimento de anemia, durante o tratamento, não significa que esta seja induzida pela quimioterapia, e o mesmo se aplica aos parâmetros bioquímicos, indicativos de insuficiência hepática e renal. É por isso de extrema importância avaliar o estado clínico do animal, antes do tratamento, para identificar possíveis alterações que não sejam, posteriormente, relacionadas com a terapia aplicada. A neutropenia e trombocitopenia são alterações habituais, identificadas neste estudo em 23,8% e 21,4% dos animais, respetivamente. A sua avaliação antes de cada tratamento e a aplicação de medidas de controlo adequadas são, segundo os resultados agora apresentados, suficientes para a sua correção, sem que sejam observadas repercussões graves nos doentes. A toxicidade gastrointestinal, embora frequente, apresentou baixa gravidade, e foi de fácil resolução. A informação dos donos, acerca da importância de vigiar os seus animais, de forma a identificar sinais sugestivos desta toxicidade, e comunicação à equipa médica, acerca da sua ocorrência, aliada à terapêutica adequada desses episódios pelo clínico, são aspetos fundamentais para a resolução desta toxicidade.

A maioria dos restantes quadros de toxicidade aqui identificados foram pouco expressivos, no entanto é importante garantir uma boa preparação do animal antes da administração IV dos fármacos quimioterápicos, de forma a evitar extravasamento do fármaco; a aplicação de medidas que aumentem a diurese, nos animais submetidos a terapêutica com ciclofosfamida, reduzindo muito o risco de CHE; e a monitorização cardíaca regular, dos animais sujeitos à ação de doxorubicina, que permite a identificação precoce de cardiotoxicidade e a sua resolução.

Este estudo foi um estudo retrospectivo, e por isso apresenta, invariavelmente, limitações. A identificação da maioria dos efeitos secundários foi efetuada a partir das fichas clínicas do animal e, por isso, está dependente do tipo de anotações realizadas pelo clínico, bem como do tipo de informação veiculada pelo proprietário do animal a esse clínico. Idealmente, a utilização, pelo clínico, de um questionário na interrogação do dono acerca dos sinais clínicos exibidos pelo seu

animal, seria uma forma de garantir uma avaliação precisa do caso. Por outro lado, a utilização de uma espécie de “diário” ou mesmo de um questionário, de preenchimento simples, que seria fornecido ao proprietário, para que este, durante o tratamento quimioterápico, descreva cada evento manifestado pelo seu animal, permitiria ao clínico completar, de forma mais precisa, a ficha clínica do animal. Na realidade existem vários formulários desenvolvidos por equipas de oncologistas veterinários para a avaliação dos efeitos secundários aos quimioterápicos. Entre eles está o questionário de avaliação da qualidade de vida dos animais sujeitos a quimioterapia, da autoria da Universidade de Wisconsin-Madison (Vail, 2009), que questiona aspetos relativos à variação do apetite, tempo de descanso e brincadeira, atividade, ocorrência de micção ou defecação em casa, responsividade e saúde geral do animal, comparativamente á última sessão. Exemplo que poderia ser adaptado para utilização, nos estabelecimentos em que decorreu o presente estudo.

Por outro lado, a seleção de uma amostra mais uniforme e de maiores dimensões permitiria uma avaliação mais criteriosa e direcionada de todos os aspetos avaliados. Na realidade a fraca representatividade de alguns fármacos face a outros, conduz a uma sobrestimação dos que foram administrados em menos sessões. Exemplo disso é o masitinib, a lomustina, o clorambucilo e a carboplatina, administrados apenas em 2 sessões quimioterápicas; já a vincristina teve 101 aplicações. Neste caso um único efeito expresso pelo masitinib, em termos de frequência, terá muito maior representatividade que um efeito secundário à vincristina, quando avaliados tendo em conta o número de aplicações desse fármaco. Por esta razão a própria avaliação da associação dos fármacos aos diferentes efeitos secundários foi difícil de realizar em alguns casos.

A avaliação da relação entre a ocorrência de efeitos secundários e o protocolo também se mostrou difícil de realizar, pelas mesmas razões referidas anteriormente. Idealmente, para avaliação, deveria proceder-se à seleção de um único protocolo, com um número exato de sessões quimioterápicas aplicadas, o que facilitaria toda a avaliação. No entanto, esta abordagem incluiria apenas os fármacos utilizados nesse protocolo, limitando a avaliação.

Tendo em consideração, que o objetivo deste trabalho era a avaliação e caracterização dos efeitos secundários, exibidos por cães e gatos, aos fármacos quimioterápicos, esta foi a melhor forma encontrada, para demonstrar o que acontece na realidade, na prática clínica, em estabelecimentos médico-veterinários em Portugal.

BIBLIOGRAFIA

- Ahaus, E.A., Couto, C.G., & Valerius, K.D. (2000). Hematological toxicity of doxorubicin-containing protocols in dogs with spontaneously occurring malignant tumors. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 36, 422-426.
- Argyle, D.J.(2008). Tumors of the Reproductive Tract. In D.J. Argyle, M.J. Brearley, M.M Turek (Eds.), *Decisions making in small animal oncology*.(pp. 315-325). Iowa: Wiley-Blackwell.
- Argyle, D.J.; Brearley, M.J.; Turek, M.M. & Roberts, L. (2008). Cancer treatment modalities. In D.J. Argyle, M.J. Brearley, M.M Turek (Eds.), *Decisions making in small animal oncology*.(pp. 93-119) Iowa: Wiley-Blackwell.
- Bacon, N.J., Ehrhart, N.P., Dernell, W.S., Lafferty, M. & Withrow, S.J. (2008). Use of alternating administration of carboplatin and doxorubicin in dogs with microscopic metastases after amputation of appendicular osteosarcoma: 50 cases (1999-2006). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232 (10),1504-1510. Acedido em Fev. 9, 2014, disponível em: <http://sci-hub.org/doi/10.2460/javma.232.10.1504>
- Banco, B., Grieco,V., Servida, F. & Giudice, C. (2011). Sudden death in a dog after doxorubicin chemotherapy. *Veterinary Pathology*, 48 (5), 1035-1037. Acedido em Fev. 9, 2014, disponível em: <http://vet.sagepub.com/content/48/5/1035.long>
- Beauvais, W., Cardwell, J.M. & Bradbelt, D.C. (2012) The effect of neutering on the risk of mammary tumours in dogs – a systematic review. *Journal of Small Animal Practice*, 53, 314–322. Acedido em Fev. 9, 2014, disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1748-5827.2011.01220.x/pdf>
- Bergman, P.J. (2001). Cancer biology, metastasis, and paraneoplastic. In R.C. Rosenthal (Ed.), *Veterinary oncology secrets*. (pp.5-10) Philadelphia: Hanleys Belfus inc.
- Bergman, P. J. (2009). Cancer immunotherapy. *Topics in Companion Animal Medicine*, 24(3), 130-136. Acedido em Fev. 9, 2014, disponível em: <http://www.sciencedirect.com/sci-hub.org/science/article/pii/S1938973609000476>
- Best, M.P. & Fry, D.R. (2013). Incidence of sterile hemorrhagic cystitis in dogs receiving cyclophosphamide orally for three days without concurrent furosemide as part of a chemotherapeutic treatment for lymphoma: 57 cases (2007-2012). *Journal of the American Animal Hospital Association*, 243 (7), 1025-1029. Acedido em Maio, 14 de 2014, disponível em: <http://avmajournals.avma.org/doi/full/10.2460/javma.243.7.1025>
- Bexfield, N (2006). The safe use of cytotoxic drugs in companion animal practice. *European Journal of Companion Animal Practice*, 16, 51-62.
- Bommer, D.A., Hayes, A.M., Scase, T.J. & Gunn-Moore, D.A. (2012). Clinical features, survival times and COX-1 and COX-2 expression in cats with transitional cell carcinoma of the urinary bladder treated with meloxicam. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14 (8), 527-53. Acedido em Fev. 9, 2014, disponível em: <http://sci-hub.org/doi/10.1177/1098612X12442041>

- Brønden, L.B., Rutteman, G.R., Flagstad, A. & Teske, E. (2003). Study of dog and cat owners' perceptions of medical treatment for cancer. *The Veterinary Record*, 152, 77-80. Acedido em Fev. 9, 2014, disponível em: http://www.researchgate.net/sci-hub.org/profile/Erik_Teske/publication/10915644_Study_of_dog_and_cat_owners%27_perceptions_of_medical_treatment_for_cancer/file/d912f50f853947adab.pdf
- Brønden, L.B., Flagstad, A. & Kristensen, A. T. (2007). Veterinary cancer registries in companion animal cancer: a review. *Veterinary and Comparative Oncology*, 5 (3), 133-144. Acedido em Fev. 9, 2014, disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/sci-hub.org/doi/10.1111/j.1476-5829.2007.00126.x/full>
- Callegari-Jacques, S. M. (2003). Testes de hipóteses. In S.M. Callegari-Jacques(ed.), *Bioestatística princípios e aplicação*.(pp.54-62). Porto Alegre: ARTMED Editora.
- Chun, R. Garret, L.D. & Vail, D.M. (2007). Cancer chemotherapy. In S.J. Withrow & D.M. Vail (Eds.) *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*. (4th ed.)(pp.163-188). Missouri: Saunders.
- Chun, R., Garrett, L.D., Henry, C., Wall, M., Smith, A. & Azene, N.M. (2005). Toxicity and efficacy of cisplatin and doxorubicin combination chemotherapy for the treatment of canine osteossarcoma. *Journal of the American Animal Hospital Association*,41, 382-387. Acedido em Fev. 20, 2014, disponível em: <http://sci-hub.org/doi/10.0000/www.jaaha.org/41/6/382>
- Coppoc, G.L. (2009). Chemotherapy of neoplastic diseases. In J.E Riviere & M.G. Papich (Eds.), *Veterinary pharmacology and therapeutics*. (9th ed.)(pp.1205- 1231). Iowa State University Press: Wiley- Blackwell.
- Couto, C. G. (2008). Oncology. In R.W. Nelson & C. G. Couto(Eds.), *Small animal internal medicine*. (4 ed.)(pp. 1143-1195). Missouri: Mosby Elsevier.
- Couto, C. G. (2014a). Opções de tratamento em pacientes com neoplasias Livro de resumos do X congresso Hospital Veterinário Montenegro. Santa Maria da Feira, 8-9 de Fevereiro.
- Couto, C. G. (2014b). Mastocitomas. Livro de resumos do X congresso Hospital Veterinário Montenegro. Santa Maria da Feira, 8-9 de Fevereiro.
- Crump, K.T. (2013). Cancer and chemotherapy. Acedido em Nov. 20, 2013, disponível em: http://www.vspn.org/Library/Misc/VSPN_M02045.htm
- Daly, M., Sheppard, S., Cohen, N., Nabity, M., Moussy, A., Hermine, O. & Wilson, H. (2011). Safety of masitinib mesylate in healthy cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(2), 297-302. Acedido em Jul. 20, 2014, disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2011.0687.x/pdf>
- Dobson, J.M.(2010). Introduction: cancer in cats and dogs. In J.M. Dobson & B.D.X. Lascelles (Eds), *BSAVA manual of canine and feline oncology*. (3rd ed.). (pp. 1-5). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.

- Dobson, J.M.(2010). Clinical staging and the TNM classification. In J.M. Dobson & B.D.X. Lascelles (Eds), *BSAVA manual of canine and feline oncology*. (3rd ed.). (pp. 20-29). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Dobson, J.A., Hohenhaus, A.E. & Peaston, A.E. (2008). Cancer chemotherapy. In J. Maddison (Ed.), *Small Animal Clinical Pharmacology*. (2nd. ed.). London: Saunders
- ECVIM (2007). Preventing occupational and environmental exposure to cytotoxic drugs in veterinary medicine. Acedido em Jun. 30, 2014, disponível em: <http://www.ecvim-ca.org/guidelines>
- Elias, M. A. O. P. (2009). *Influência do tratamento quimioterápico para linfoma na dinâmica de infecção pelo parvovírus canino*. Dissertação de Mestrado integrado em Medicina Veterinária. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade Técnica de Lisboa.
- Faro, A.M., Daleck, C.R., Santana, A.E., Nardi, A.B., Motta, F.R. & Eurides, D. (2008). Avaliação hematológica em cães submetidos ao tratamento quimioterápico com sulfato de vincristina, prednisolona e ciclofosfamida. Estudo experimental. *ARS Veterinária*, 24 (1), 1-8. Acedido em Fev. 20, 2014, disponível em: <http://www.arsveterinaria.org.br/index.php/ars/article/viewFile/159/132>
- Forrest, L.J. (2007). Diagnostic imaging in oncolog. In S.J. Withrow & D.M. Vail (Eds.), *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*. (4th ed.).(pp. 97-111). Missouri: Saunders.
- Frank, J.D., Reimer, S.B., Kass, P.H. & Kiupel, M. (2007). Clinical outcomes of 30 cases (1997-2004) of canine gastrointestinal lymphoma. *Journal of the American Animal Hospital Association*,43, 313-321.
- Frimberger, A.E. (2010). Principles of chemotherapy. In S.J. Ettinger & E.C Feldman (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine*. (7th ed.). (pp.2121-2126). Missouri: Sauders Elsevier.
- Gavazza, A., Lubas, G., Fridman, A., Peruzzi, D., Impellizeri, J.A., Luberto, L., Marra, E., Roscilli, G., Ciliberto, G. & Aurisicchio, L. (2013). Safety and efficacy of a genetic vaccine targeting telomerase plus chemotherapy for the therapy of canine B-cell lymphoma. *Human Gene Therapy*, 24 (8), 728-738. Acedido em Fev. 20, 2014, disponível em: <http://sci-hub.org/doi/10.1089/hum.2013.112>"
- Gonçalves, C. I. E. (2010). *Estudo dos efeitos dos fármacos anti-neoplásicos em cães com linfoma e osteossarcoma*. Dissertação de Mestrado integrado em Medicina Veterinária. Vila Real: Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade de Trás-Os-Montes e Alto Douro.
- Guimarães, M. J., Carvalho, M.I., Pires, I., Prada, J., Gonzalez Gil, A., Lopes, C.& Queiroga, F.L. (2014). Concurrent expression of cyclo-oxygenase-2 and epidermal growth fator recetor in canine malignant mammary tumours. *Journal of Comparative Pathology*, 150, 27-34.
- Gramer, I., Kessler, M., & Geyer, J. (2013). Determination of MDR1 gene expression for prediction of chemotherapy tolerance and treatment outcome in dogs with lymphoma. *Veterinary and Comparative Oncology*, doi: 10.1111/vco.12051. Acedido em Fev. 20, 2014, disponível em: <http://libgen.org/scimag5/10.1111/vco.12051.pdf>

- Hahn, K.A. (2002). Chemotherapy Dosages, Indications, and Adverse Reactions. In K.A. Hahn (Ed.) *Veterinary Oncology*.(pp.167- 176). Massachusetts: Butterworth–Heinemann.
- Hammer, A.S., Couto, G., Filppi, J., Getzy, D., & Shank, A. (1991). Efficacy and toxicity of VAC (vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide) in dogs with hemangiosarcoma. *Journal of veterinary internal medicine*, 5(3), 160-166.
- Heading, K.L., Brockley, L.K. & Bennett, P.F. (2011). CCNU (lomustine) toxicity in dogs: a retrospective study (2002-07). *Australian Veterinary Journal*, 89 (4), 109-116. Acedido em Mar. 23, 2014, disponível em: [file:///D:/Downloads/Australian%20Veterinary%20Journal%20Volume%2089%20issue%204%202011%20\[doi%2010.1111%252Fj.1751-0813.2011.00690.x\]%20KL%20Heading%3B%20LK%20Brockley%3B%20PF%20Bennett%20--%20CCNU%20\(lomustine\)%20toxicity%20in%20dogs-%20a%20retrospective%20study%20\(2002%E2%80%9307\).pdf](file:///D:/Downloads/Australian%20Veterinary%20Journal%20Volume%2089%20issue%204%202011%20[doi%2010.1111%252Fj.1751-0813.2011.00690.x]%20KL%20Heading%3B%20LK%20Brockley%3B%20PF%20Bennett%20--%20CCNU%20(lomustine)%20toxicity%20in%20dogs-%20a%20retrospective%20study%20(2002%E2%80%9307).pdf)
- Henry, C.J. (2007). The etiology of cancer: Chemical, physical and hormonal factors. In S.J. Withrow & D.M. Vail (Eds.), *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*. (4th ed.).(pp. 12-19). Missouri: Saunders.
- Higginbotham, M.L. (2001). Safe handling of cytotoxic agents. In R.C. Rosenthal (Ed.), *Veterinary oncology secrets*. (pp.75-78) Philadelphia: Hanley's Belfus inc.
- Huang, R.S. & Ratain, M.J. (2009). Pharmacogenetics and pharmacogenomics of anticancer. *A Cancer Journal for Clinicians*, 59 (1), 42-55. Acedido em Fev. 10, 2014, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3109906/>
- Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie. (2005). *Registro tumori animali*. Acedido em Jul. 20, 2014, disponível em: http://www.izsvenezie.it/index.php?option=com_content&view=article&id=323&Itemid=375
- Kahn, S.A.; Mullin, C.M.; Lorimier, L.; Burgess, K.E.; Risbon, R.E.; Fred, R.M.; Drobotz, K. & Clifford, C.A. (2013). Doxorubicin and deracoxib adjuvant therapy for canine splenic hemangiosarcoma: a pilot study. *The Canadian Veterinary Journal*, 54 (3), 273-42. Acedido em Fev. 10, 2014, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3573628/>
- Kerbel, R.S. & Kamen, B.A. (2004). The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nature review cancer*, 4, 423-436. Acedido em Fev. 10, 2014, disponível em: <http://libgen.org/scimag3/10.1038/nrc1369.pdf>
- Krugman, L., Bryan, J. N., Mealey, K. L., & Chen, A. (2012). Vincristine-induced central neurotoxicity in a collie homozygous for the ABCB1Delta mutation. *Journal of Small Animal Practice*, 53(3), 185-187. Acedido em Jan., 10, 2014, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22122243>

- Lana, S.E. & Dobson, J.M.(2010). Principles of chemotherapy, in Dobson, J.M & Lascelles, B.D.X.(Eds) *BSAVA manual of canine and feline oncology* .(3rd ed.). (pp. 60-79). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Lane, A., Black, M. & Wyatt, K. (2012). Toxicity and efficacy of a novel doxorubicin and carboplatin chemotherapy protocol for the treatment of canine appendicular osteosarcoma following limb amputation. *Australian Veterinary Journal*, 90 (3), 69-74. Acedido em Fev. 10, 2014, disponível em: <http://libgen.org/scimag4/10.1111/j.1751-0813.2011.00878.x.pdf>
- Lawrence, J., Saba, C., Gogal Jr, R., Lamberth, O., Vandenplas, M.L., Hurley, D.J., Dubreuil, P., Hermine, O., Dobbin, K. & Turek, M. (2012). Masitinib demonstrates anti-proliferative and pro-apoptotic activity in primary and metastatic feline injection-site sarcoma cells. *Veterinary and Comparative Oncology*, 10(2), 143-154. Acedido em jul. 20, 2014, disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1476-5829.2011.00291.x/full>
- Leach, T.N., Childress, M.O., Greene, S.N., Mohamed, A.S., Moore, G.E., Schrempp, D.R., Lahrman, S.R. & Knapp, D.W. (2012). Prospective trial of metronomic chlorambucil chemotherapy in dogs with naturally occurring cancer. *Veterinary and Comparative Oncology*, 10 (2), 102-112. Acedido em Fev. 20, 2014, disponível em: <http://libgen.org/scimag4/10.1111/j.1476-5829.2011.00280.x.pdf>
- Lee-Fowler T.M. · Guntur V., Dodam J., Cohn L.A., DeClue A.E. & Reiner C.R. (2012). The tyrosine kinase inhibitor masitinib blunts airway inflammation and improves associated lung mechanics in a feline model of chronic allergic asthma. *International Archives of Allergy and Immunology*, 158(4), 369-374.
- Lima, F.O.N. (2011). *Contribuição para o estudo da imunossupressão associada à quimioterapia, em cães*. Dissertação de Mestrado integrado em Medicina Veterinária. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade Técnica de Lisboa.
- London, A.C., Bear, M.D., McCleese, J., Foley, K.P, Paalangara, R., Inoue, T., Ying, W. & Barsoum, J. (2011). Phase I evaluation of STA-1474, a prodrug of the novel HSP90 inhibitor ganetespib, in dogs with spontaneous cancer. *PLoS ONE*, 6 (11), doi: 10.1371/journal.pone.0027018. Acedido em Fev. 20, 2014, disponível em: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0027018#pone-0027018-g006>
- London, C. (2004). Kinase inhibitors in cancer therapy. *Veterinary and Comparative Oncology*, 2 (4), 177-193. Acedido em Dez. 5, 2013, disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1476-5810.2004.00059.x/pdf>
- London, C. (2009). Tyrosine Kinase Inhibitors in Veterinary Medicine. *Topics in Companion Animal Medicine*, 24 (3) , 106-112. Acedido em Mar. 18, 2014, disponível em: [http://www.oncoveterinaria.com.ar/contenidos/archivos/Tyrosine%20Kinase%20Inhibitors%20in%20Veterinary%20Medicine\(1\).pdf](http://www.oncoveterinaria.com.ar/contenidos/archivos/Tyrosine%20Kinase%20Inhibitors%20in%20Veterinary%20Medicine(1).pdf)
- Lopes, D. (2010). Breve história das pesquisas sobre o câncer. *Amalgama atualidade e cultura*. Acedido em Nov. 20, 2013, disponível em: <http://www.amalgama.blog.br/04/2010/historia-pesquisas-cancer/>

- Lowery, A.; Onishko, H.; Hallahan, D.E. & Han, Z. (2011). Tumor-targeted delivery of liposome-encapsulated doxorubicin by use of a peptide that selectively binds to irradiated tumors. *National Institutes of Health*, 150 (1), 117-124. Acedido em Fev. 22, 2014, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3044774/>
- Lyles, S. E., Kow, K., Milner, R. J., Buckley, G. J., Bandt, C., & Baxter, K. J. (2011). Acute hyperammonemia after L-asparaginase administration in a dog. *J Vet Emerg Crit Care*, 21(6), 673-678. Acedido em Jan. 20, 2014, disponível em: <http://libgen.org/scimag2/10.1111/j.1476-4431.2011.00695.x.pdf>
- Ramsey, I. (Ed.). (2011). *BSAVA small animal formulary*. (7th ed.). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Macdonald, V. & Dickinson, R. (2014). Hemorrhagic Cystitis in a dog receiving carboplatin. *Journal of the American Hospital Association*, 50 (1), 67-70. Acedido em Jan. 20, 2014, disponível em: <http://www.jaaha.org/content/50/1/67.abstract>
- Macy, D.W. (2007). The etiology of cancer: Cancer-causing viruses. In S.J. Withrow & D.M. Vail (Eds.), *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*. (4th ed.).(pp. 19-30). Missouri: Saunders.
- Mann, B.S., Johnson, J.R., He, K., Sridhara, R., Abraham, S., Booth, B.P., Verbois, L., Morse, D.E., Jee, J.M., Pope, S., Harapanhali, R.S., Dagher, R., Farrell, A., Justice, R. & Pazdur, R. (2007). Vorinostat for the treatment of cutaneous manifestations of advanced primary cutaneous t-cell lymphoma. *Clinical Cancer Research*, 13 (8), 2318-2322. Acedido em Fev. 22, 2014, disponível em: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/13/8/2318.full.pdf+html>
- Marconato, L; Dagmar, B.N.; Melzer-Ruess, K.J.; Keller, M.A. & Buchholz, J. (2012). Chemotherapy and radiation therapy in 4 dogs with muscle-invasiv transitional cell carcinoma of the urinary tract. *The Canadian Veterinary Journal*, 53 (8), 875-9. Acedido em Fev. 22, 2014, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3398526/>
- Marley, K., Helfand, S.C., Edris, W.A., Mata, J.E., Gitelman, A.L., Medlock, J. & Séguin, B. (2013). The effects of taurolidine alone and in combination with doxorubicin or carboplatin in canine osteosarcoma in vitro. *BMC Veterinary Research*, 9 (15), 1-9. Acedido em Jan. 29, 2014, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3551657>
- Maroco, J. (2003). Inferência estatística. In J. Maroco(ed.), *Análise estatística com utilização do spss*. (pp. 56-60). Lisboa: Edições Silabo.
- Marrington, A. M., Killick, D. R., Grant, I. A., & Blackwood, L. (2012). Toxicity associated with epirubicin treatments in a large case series of dogs. *Veterinary Comparative Oncology*, 10(2), 113-123. Acedido em Mar. 10, 2014, disponível em: <http://libgen.org/scimag4/10.1111/j.1476-5829.2011.00281.x.pdf>
- McCleese, J.K., Bear, M.D.(2009). The novel HSP90 inhibitor STA-1474 exhibits biologic activity against osteosarcoma cell lines. *International Journal of Cancer*, 125 (12), 2792-2801. Acedido em Mar. 10, 2014, disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.24660/pdf>

- McMahon, M., Mathie, T., Stingle, N., Romansik, E., Vail, D., & London, C. (2011). Adjuvant carboplatin and gemcitabine combination chemotherapy postamputation in canine appendicular osteosarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(3), 511-517. Acedido a 20 de abril de 2014, disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/sci-hub.org/doi/10.1111/j.1939-1676.2011.0697.x/full>
- McMillan, S.K., Boria, P., Moore, G.E., Widmer, W.R., Bonney, P.L. & Knapp, D.W. (2011). Antitumor effects of deracoxib treatment in 26 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 239(8), 1084–1089.
- Mealey, K.J., Fidel, J., Gay, J.A., Impellizeri, J.A., Clifford, C.A., & Bergman, P.J. (2008). ABCB1-1Δ polymorphism can predict hematologic toxicity in dogs treated with vincristine. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22 (4), 996-1000. Acedido a 20 de abril de 2014, disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0122.x>
- Mellanby, R.(2010).Paraneoplastic syndromes. In J.M. Dobson & B.D.X. Lascelles (Eds), *BSAVA manual of canine and feline oncology*. (3rd ed.). (pp. 30-39). Gloucester: BSAVA.
- Modiano, J.F.& Breen, M. (2007). The etiology of cancer: Genetic factors. In S.J. Withrow & D.M. Vail (Eds.), *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*. (4th ed.).(pp. 3-12). Missouri: Saunders.
- Moore, A.S. (2010). Practical chemotherapy. In S.J. Ettinger & E.C Feldman (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine*. (7th ed.). (pp.2121-2126). Missouri: Saunders Elsevier.
- Morris, J. & Dobson, J. (Eds.). (2001). *Small animal oncology*. Oxford: Blackwell Science.
- Mortier, F., Daminet, S., Vandenabeele, S. & Maele, I. (2012). Canine Lymphoma: a retrospective study (2009-2010). *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 81, 341- 351. Acedido em Dez. 10, 2013, disponível em: <http://vdt.ugent.be/sites/default/files/art81603.pdf>
- Murphy, S. & Bradley, M.J.(2008). Mast cell tumors In D.J. Argyle, M.J. Brearley, M.M Turek (Eds.), *Decisions making in small animal oncology*.(pp. 147-159). Iowa: Wiley-Blackwell
- Mutsaers, A.J. (2009). Metronomic chemotherapy. *Topics in Companion Animal Medicine*, 24 (3), 137-143. Acedido em Jan. 22, 2013, disponível em: <http://www.sciencedirect.com/sci-hub.org/science/article/pii/S1938973609000208>
- Mylonakis, M.E., Koutinas, A.F., Papaioannou, N. & Lekkas, S. (2007). Acute tumour lysis syndrome in a dog with B-Cell multicentric lymphoma. *Australian Veterinary Journal*, 85 (5), 206-208. Acedido em Mar. 10, 2014, disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1751-0813.2007.00127.x/pdf>
- Naito, S.D. (2007). *Análise de correspondências generalizada*. Tese de mestrado em Bioestatística. Lisboa: Faculdade de Ciências – Universidade de Lisboa.
- Onoyama, M., Tsuka, T., Imagawa, T., Osaki, T., Minami, S., Azuma, K., Kawashima, K., Ishi, H., Ogawa, N. & Okamoto, Y. (2013). Photodynamic hiperthermal chemotherapy with

indocyanine green in 16 cases of malignant soft tissue sarcoma: a novel cancer therapy. *Journal of Veterinary Science*, 15 (1), 117-123. Acedido em Mar. 10, 2014, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3973754/>

Osborne, C.A. (2007). Treating Cancer in Geriatric Pets. In A. Villalobos & L. Kaplan (Eds.), *Canine and feline geriatric oncology*. Iowa: Blackwell Publishing.

Palminha, J. I. M. (2010). *Segurança de fármacos citotóxicos em medicina veterinária versus medicina humana*. Dissertação de Mestrado integrado em Medicina Veterinária. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade Técnica de Lisboa.

Pavlin, D., Cemazar, M., Sersa, G. & Tozon, N. (2012). IL-12 based gene therapy in veterinary medicine. *Journal of Translational Medicine*, 10 (234), 1-11. Acedido em Jan. 20, 2014, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3543347/pdf/1479-5876-10-234.pdf>

Penel, N., Adenis, A., & Bocci, G. (2012). Cyclophosphamide-based metronomic chemotherapy: after 10 years of experience, where do we stand and where are we going?. *Critical reviews in Oncology Hematology*, 82, 40-50. Acedido em 14 de maio de 2014, disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1040842811001181>

Peterson, J.L., Couto, C.G., Hammer, A.S. & Ayl, R.D. (1992). Acute sterile hemorrhagic cystitis after a single intravenous administration of cyclophosphamide in three dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 201 (10), 1572-1574. Acedido em Jan. 20, 2014, disponível em: <http://europepmc.org/sci-hub.org/abstract/MED/1289337>

Piek, C.J. & Teske, E. (1996). Tumor lysis syndrome in a dog. *Tijdschr Diergeneesk*, 121 (3), 64-66. Acedido em Jan. 20, 2014, disponível em: <http://europepmc.org/sci-hub.org/abstract/MED/8711720>

Pierro, J.A., Mallett, C.L. & Saba, C.F. (2013). Phase I clinical trial of vinorelbine in tumor-bearing cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27 (4), 943-048. Acedido em Jan. 20, 2014, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23662626>

Plumb, D.C. (Ed). (2008). *Plumbs veterinary drug handbook*. (6th ed.). Iowa: Blackwell Publishing.

Prada, J., Queiroga, F.L., Gregório, H. & Pires, I. (2012). Evaluation of cyclooxygenase-2 expression in canine mast cell tumours. *Journal of Comparative Pathology*, 147, 31-36.

Pruitt, A.F. & Thrall, D.E.(2010). Principles of radiation therapy. In J.M Dobson & B.D.X. Lascelles (Eds), *BSAVA manual of canine and feline oncology* .(3rd ed.). (pp. 80-90). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.

Queiroz, S. (2010) Tratado de toxicologia ocupacional. *Biblioteca 24 horas*. Acedido em Fev. 20, 2014, disponível em: http://books.google.pt/books?id=Si5wXzTuXHcC&printsec=frontcover&hl=pt-PT&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false

Rassnick, K.M., McEntee, M.C., Erb, H.N., Burke, B.P., Balkman, C.E., Flory, A.B., Kiselow, M.A., Autio, K., Gieger, T.L.(2007). Comparison of 3 protocols for treatment after

induction of remission in dogs with lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 1364-1373. Acedido em Mar. 18, 2014, disponível em: <http://libgen.org/scimag4/10.1111/j.1939-1676.2007.tb01960.x.pdf>

Rassnick, K. M., Bailey, D. B., Malone, E. K., Flory, A. B., Kiselow, M. A., & Intile, J. L. (2014). Tolerability of lomustine in combination with cyclophosphamide in dogs with lymphoma. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 50(3), 167-173. doi: 10.5326/JAAHA-MS-6020.

Richardson, G. & Dobish, R. (2007). Chemotherapy induced diarrhea. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 13 (4), 181-198. Acedido em Mar. 18, 2014, disponível em: <http://sci-hub.org/doi/10.1177/1078155207077335>

Rutteman, G.R., Erich, S.A, Mol, J.A., Spee, B., Grinwis, G.C., Fleckenstein, L., London, C.A, & Efferth, T. (2013). Safety and efficacy field study of artesunate for dogs with non-resectable tumours. *Anticancer Research*, 33 (5), 1819-1827. Acedido em Mar. 18, 2014, disponível em: <http://ar.iijournals.org.sci-hub.org/content/33/5/1819.short>

Saito, T., Tamura, D. & Asano, R. (2014). Usefulness of selective COX-2 inhibitors as therapeutic agents against canine mammary tumors. *Oncology reports*, 31 (4), 1637-1644. Acedido em Mar. 18, 2014, disponível em: <http://dx.doi.org.sci-hub.org/10.3892/or.2014.3010>

Santos, M.F.(2008). Hemocitopoese. In L.C Junqueira & J. Carneiro (Eds.), *Histologia básica*. (11th ed.). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

Scase, T.J. & Dobson, J.M.(2010). How to make a diagnosis. In J.M Dobson & B.D.X. Lascelles (Eds), *BSAVA manual of canine and feline oncology* .(3rd ed.). (pp. 6-19). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.

Schappa, J.T., Frantz, A.M., Gorden, G.H., Dickerson, E.B., Vallera, D.A. & Modiano, J.F. (2013). Hemangiossarcoma and its cancer stem cell subpopulation are effectively killed by a toxin targeted through epidermal growth factor and urokinase receptors. *International Journal of Cancer*, 133 (8), 1936-1944. Acedido em Jan. 20, 2014, disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com.sci-hub.org/doi/10.1002/ijc.28187/pdf>

Schleis, S.E., Rizzo, S.A., Phillips, J.C. & LeBlanc, A.K. (2011). Asparaginase-associated pancreatitis in a dog. *Canadian Veterinary Journal*, 52, 1009-1012. Acedido em Mai., 20, 2014, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3157059/>

Schrempp, D. R., Childress, M.O., Stewart, J.C., Leach, T.N., Tan, K.M., Abbo, A.H., de Gortari, A.E., Nonney, P.L., & Knapp, D.W. (2013). Metronomic administration of chlorambucil for treatment of dogs with urinary bladder transitional cell carcinoma. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 242 (11), 1534-8. Acedido em Jan. 20, 2014, disponível em: <http://libgen.org/scimag5/10.2460/javma.242.11.1534.pdf>

Shepherd, G.M. (2003). Hypersensitivity Reactions to Chemotherapeutic Drugs. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 24(3), 253-262. Acedido em 14, Mai., 2014, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12721396>

- Texas Veterinary Cancer Registry. (2014). *How the Registry Works*. Acedido em Jul. 20, 2014, disponível em: <http://texasvetcancerregistry.com/about-tvcr/how-the-registry-works/>
- Thamm, D. H., & Vail, D. M. (2007). Aftershocks of cancer chemotherapy: managing adverse effects. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 43 (1), 1-7. Acedido em Mar. 18, 2014, disponível em: <http://sci-hub.org/doi/10.0000/www.jaaha.org/43/1/1>
- Theodoulou, M., & Hudis, C. (2004). Cardiac profiles of liposomal anthracyclines: greater cardiac safety versus conventional doxorubicin?. *Cancer*, 100 (10), 2052-2063. Acedido em Mar. 18, 2014, disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.20207/pdf>
- Thrall, M.A. (2007). Diagnostic cytology in clinical oncology. In S.J. Withrow & D.M. Vail (Eds.) *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*. (4th ed.). Missouri: Saunders.
- 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. Acedido em Mai., 20, 2014, disponível em: <http://www.uni-sz.bg>
- 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. Acedido em Mai., 20, 2014 de maio de 2014, disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jvms/72/11/72_10-0176/pdf
- Trosko, J.E. (2001). Comentario: is the concept of "tumor promotion" a useful paradigm?. *Molecular carcinogenesis*, Vol. 30 (3), 131-137. Acedido em Mar. 18, 2014, disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mc.1021/pdf>
- Vail, D. M. (2009). Supporting the veterinary cancer patient on chemotherapy: neutropenia and gastrointestinal toxicity. *Topics in Companion Animal Medicine*, 24(3), 122-129. Acedido em Jan. 20, 2014, disponível em: <http://www.sciencedirect.com/sci-hub.org/science/article/pii/S1938973609000154>
- Vail, D.M.(2010). Tumors of the hematopoietic system. In J.M. Dobson & B.D.X. Lascelles (Eds), *BSAVA manual of canine and feline oncology*. (3rd ed.). (pp. 285-303). Gloucester: BSAVA.
- Vickery, K.R. & Thamm, D.H. (2007). Successful treatment of acute tumor lysis syndrome in a dog with multicentric lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21 (6), 1401-1404. Acedido em Jan. 20, 2014, disponível em: <http://libgen.org/scimag4/10.1111/j.1939-1676.2007.tb01965.x.pdf>
- Wagener, D.J.Th. (2009) *The history of oncology*. Houten: Springer. Acedido em Fev. 20, 2014, disponível em: http://books.google.pt/books?id=53fmwacXu44C&printsec=frontcover&hl=pt-PT&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false
- Weller, R. (2001). Epidemiology, etiology, and public health. In R.C. Rosenthal (Ed.), *Veterinary oncology secrets*. (pp.1-3) Philadelphia: Hanley's Belfus inc.

- Withrow, S.J. (2007). Why worry about cancer in pets?. In S.J. Withrow & D.M. Vail (Eds.) *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*. (4th ed.). Missouri: Saunders.
- World Health Organization (2008). Cancer mortality and morbidity. Acedido em Mar. 18, 2014, disponível em: http://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/cancer/en/.
- Yeh, E.T.H., Tong , A.T., Lenihan,D.J., Yusuf, S.W., Swafford, J., Champion, C., Durand, J., Gibbs, H.,Zafarmand, A.A. & Ewer, M.S. (2004). Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Journal of the American Heart Association*, 109 (25), 3122-3131. Acedido em Fev. 19, 2014, disponível em: <http://circ.ahajournals.org/content/109/25/3122>

ANEXOS

Anexo 1: Tabela de conversão do peso corporal em kg para m² (Adaptado de Chun et al, 2007).

Cães				Gatos			
Kg	m ²	kg	m ²	kg	m ²	kg	m ²
0,5	0,064	28,0	0,931	0,1	0,022	4,8	0,285
1,0	0,101	29,0	0,953	0,2	0,034	5,0	0,292
2,0	0,160	30,0	0,975	0,3	0,045	5,2	0,300
3,0	0,210	31,0	0,997	0,4	0,054	5,4	0,307
4,0	0,255	32,0	1,018	0,5	0,063	5,6	0,315
5,0	0,295	33,0	1,029	0,6	0,071	5,8	0,323
6,0	0,333	34,0	1,060	0,7	0,079	6,0	0,330
7,0	0,370	35,0	1,081	0,8	0,086	6,2	0,337
8,0	0,404	36,0	1,101	0,9	0,093	6,4	0,345
9,0	0,437	37,0	1,121	1,0	0,100	6,6	0,352
10,0	0,469	38,0	1,142	1,2	0,113	6,8	0,360
11,0	0,500	39,0	1,162	1,4	0,125	7,0	0,366
12,0	0,529	40,0	1,181	1,6	0,137	7,2	0,373
13,0	0,553	41,0	1,201	1,8	0,148	7,4	0,380
14,0	0,581	42,0	1,220	2,0	0,159	7,6	0,387
15,0	0,608	43,0	1,240	2,2	0,169	7,8	0,393
16,0	0,641	44,0	1,259	2,4	0,179	8,0	0,400
17,0	0,667	45,0	1,278	2,6	0,189	8,2	0,407
18,0	0,694	46,0	1,297	2,8	0,199	8,4	0,413
19,0	0,719	47,0	1,302	3,0	0,208	8,6	0,420
20,0	0,744	48,0	1,334	3,2	0,217	8,8	0,426
21,0	0,769	49,0	1,352	3,4	0,226	9,0	0,433
22,0	0,785	50,0	1,371	3,6	0,235	9,2	0,439
23,0	0,817			3,8	0,244	9,4	0,445
24,0	0,840			4,0	0,252	9,6	0,452
25,0	0,864			4,2	0,260	9,8	0,458
26,0	0,886			4,4	0,269	10,0	0,464
27,0	0,909			4,6	0,277		

Anexo 2

Tabela 1: Descrição dos efeitos secundários exibidos pelos fármacos quimioterápicos.

Fármaco	Efeitos secundários
Vincristina	Neuropatia periférica (défices proprioceptivos, hiporeflexia espinhal ou íleo paralítico), toxicidade GI/obstipação, alopecia, irritação local se administrada perivascularmente, mielossupressão. Os gatos podem desenvolver neurotoxicidade, conduzindo a obstipação, íleo paralítico e anorexia (Plumb, 2008; Ramsey, 2011).
Vimblastina	Similar à vincristina, mas com maior risco de mielossupressão, menos frequente neurotoxicidade e pode causar gastroenterocolite, com vômitos e náusea (Plumb, 2008).
Vinorelbina	Mielossupressão em 32% dos cães, toxicidade GI em 16% dos cães, neurotoxicidade muito limitada, vesicante para os tecidos, logo em caso de extravasamento há irritação local (Chun et al., 2007), Em gatos artigos referem a possibilidade de neutropenia e vômito (Pierro, Mallett et Saba, 2013).
Paclitaxel	Mielossupressão (<i>nadir</i> 3-5 dias), toxicidade GI (rara), alopecia (cão), e reações de hipersensibilidade ao excipiente (ricinoleato de macroglicérol-cremophor®EL) (Lana & Dobson, 2010).
Etopósido	Os efeitos secundários estão associados ao excipiente polisorbato 80, e incluem mielossupressão em aplicações crônicas e toxicidade dermatológica (prurido, urticária, sudação da cabeça e extremidades e hipotensão) (Dobson et al., 2008).
Clorambucilo	Toxicidade GI (anorexia, náusea e vômito), mielossupressão (leucopénia, trombocitopenia e anemia), neurotoxicidade e alopecia (raro) (Plumb, 2008; Lana & Dobson, 2010; Ramsey, 2011).
Ciclofosfamida	Mielossupressão (neutropenia e trombocitopenia) com <i>nadir</i> de 7-14 dias; toxicidade GI (vômitos e diarreia), hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, toxicidade dermatológica (alopecia e redução do crescimento piloso). Descrita cistite hemorrágica estéril em 10% dos cães com linfoma, tratados com uso deste agente (Plumb, 2008; Lana & Dobson, 2010; Ramsey, 2011; Best & Darren, 2013). Outros estudos referem frequências de 9 a 22% de cistite hemorrágica estéril secundária à ciclofosfamida (Rassnick et al., 2014).
Melphalan	Mielossupressão (anemia, neutropénia e trombocitopénia), toxicidade GI (vômito, diarreia e anorexia), toxicidade pulmonar e alopecia (rara) (Lana &

Dobson, 2010; Ramsey, 2011).

Lomustina	Mielossupressão (neutropenia desenvolvida 7 dias após administração, anemia e trombocitopenia), toxicidade GI (vômito, diarreia e anorexia), hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, alopecia e fibrose pulmonar no gato (Lana & Dobson, 2010; Heading et al., 2011; Ramsey, 2011; Rassnick et al, 2014).
Carmustina	Mielossupressão (neutropenia com <i>nadir</i> aos 7-9 dias e trombocitopenia), toxicidade GI (náusea e vômitos), fibrose pulmonar e dor no local da administração (Dobson et al., 2008).
Ifosfamida	Mielossupressão (anemia, trombocitopenia e neutropenia com <i>nadir</i> aos 7-8 dias em gatos), nefrotoxicidade, toxicidade GI (vômito e náusea), neurotoxicidade, alopecia e cistite hemorrágica estéril (Plumb, 2008).
Busulfan	Mielossupressão (neutropenia com <i>nadir</i> aos 11-30 dias), hepatotoxicidade, fibrose pulmonar, hiperpigmentação cutânea, e hiperuricemia (Plumb, 2008; Ramsey, 2011).
Procarbazina	Toxicidade GI (náusea e vômito), mielossupressão (neutropenia e trombocitopenia), hepatotoxicidade, e neuropatia periférica (Plumb, 2008).
Streptozocina	Toxicidade GI (náusea e vômito), nefrotoxicidade, mielossupressão ligeira, hepatotoxicidade, e se extravasamento, necrose perivascular (Plumb, 2008).
Thiotepa	Mielossupressão (anemia, trombocitopenia e neutropenia), e toxicidade GI (vômito, diarreia e ulceração GI) (Plumb, 2008).
Mecloretamida	Mielossupressão (trombocitopenia e neutropenia), e toxicidade GI (vômito e náusea) (Plumb, 2008).
Doxorrubicina	Reações de hipersensibilidade; cardiotoxicidade por ação acumulativa, com taquicardia e arritmias (dose acima de 240mg/m ²); toxicidade GI (anorexia e vômito); mielossupressão com <i>nadir</i> aos 7-10 dias em cães e 8-11 dias em gatos (leucopénia e trombocitopenia); gastroenterite hemorrágica; alopecia e hiperpigmentação (ex. Poodles, Old English Sheepdogs e Terriers); lesão perivascular se extravasamento, e nefrotoxicidade (gatos com dose acima de 100mg/m ²) (Dobson et al., 2008; Ramsey, 2011).
Epirubicina	Similar à doxorrubicina, mas menos cardiotóxica (Ramsey, 2011).
Mitoxantrona	Toxicidade GI (vômito, anorexia e diarreia) em 15-30% dos cães e até 20% dos gatos; mielossupressão com <i>nadir</i> aos 7-10 dias e sépsis em 6% dos cães e 10% dos gatos; irritação perivascular se extravasamento; e convulsões em gatos

	(Plumb, 2008).
Idarrubicina	A anorexia é frequente e afeta 20% dos gatos, já a neutropenia é pouco comum (Dobson et al., 2008).
Bleomicina	Efeitos agudos incluem febre, anorexia, vômito e reações alérgicas; efeitos retardados incluem toxicidade dermatológica e pulmonar (Plumb, 2008).
Plicamicina	Toxicidade GI, mielossupressão (trombocitopenia), febre e hepatotoxicidade (Dobson et al., 2008).
Actinomicina D	Mielossupressão com <i>nadir</i> aos 7-10 dias, hepatotoxicidade, toxicidade GI, alopecia, irritação perivascular se extravasamento e pode aumentar o risco de formação em uratos em raças predispostas (Ramsey, 2011).
Cisplatina	Nefrotoxicidade; mielossupressão (leucopenia e trombocitopenia) com <i>nadir</i> aos 6-15 dias; toxicidade GI (náusea e vômito); alterações eletrolíticas; ototoxicidade, neurotoxicidade; hiperuricemia; reações anafiláticas e morte (Plumb, 2008; Ramsey, 2011).
Carboplatina	Idêntica à cisplatina, mas com nefrotoxicidade menos marcada e a mielossupressão tem <i>nadir</i> em gatos de 14-21 dias (Plumb, 2008).
Citosina arabinase	Toxicidade gastrointestinal, com anorexia, náusea, vômito e diarreia; mielossupressão, com leucopénia, e, por vezes, anemia e trombocitopénia; alopecia; conjuntivite; úlceras orais; neurotoxicidade; hepatotoxicidade e febre (Plumb, 2008; Lana & Dobson, 2010; Ramsey, 2011).
5-fluorouracilo	Toxicidade gastrointestinal, com anorexia, vômito e diarreia; mielotoxicidade, com anemia, trombocitopenia e leucopénia; toxicidade dermatológica, com hiperpigmentação, alopecia e dermatite; e neurotoxicidade, com ataxia cerebelar e convulsões (Ramsey, 2011).
Gemcitabina	Toxicidade GI e mielossupressão.
Metotrexato	Toxicidade GI, com ulceração gastrointestinal, vômito, anorexia e diarreia; hepatotoxicidade; nefrotoxicidade; toxicidade hematopoiética; alopecia e despigmentação; e infiltrado pulmonar com fibrose; e reações anafiláticas (raro) (Plumb, 2008).
L-asparaginase	Reações anafiláticas (raro); pancreatite hemorrágica (menos de 5%); mielossupressão (raro); toxicidade GI, náusea, vômito, diarreia anorexia e letargia (cerca de 50% dos cães); desconforto no local da administração (50 % dos cães); diminuição da síntese proteica a nível hepático (raro); pancreatite; e

	coagulação intravascular disseminada rara (CID) (Dobson et al., 2008; Plumb, 2008; Ramsey, 2011; Schleis et al., 2011).
Dacarbazina	Mielossupressão; toxicidade GI (anorexia, náusea e vômito); e irritação tecidual se extravasamento (Dobson et al., 2008; Ramsey, 2011).
Hidroxiureia	Mielossupressão; toxicidade GI (náusea, vômito, diarreia e anorexia); disúria; e toxicidade dermatológica (alopecia, estomatite e descamação das unhas) (Ramsey, 2011).
Corticosteróide S	Ulceração gástrica, hepatomegália, perda de pêlo, perda de massa muscular, aumento da suscetibilidade a infecções, polidipsia, poliúria, polifagia e taquipneia (Lana & Dobson, 2010; Lima, 2011).
AINE's	Toxicidade GI, com possível ulceração, e nefrotoxicidade.
Inibidores da tirosina cinase	Os efeitos secundários frequentemente observados são do foro GI, contudo está descrita a ocorrência de neutropenia associada ao fosfato de toceranib; nefropatia com perda de proteína e anemia hemolítica, em 2,5% dos animais com mastocitomas, submetidos a tratamento com o masitinib; e hepatotoxicidade idiossincrática em cães secundária ao mesilato de imatinib (London, 2009).

Tabela 2: Posologia dos fármacos quimioterápicos, em cães e gatos.

Fármaco	Posologia	
	Cão	Gato
Vincristina	0,025mg/kg IV, cada 7 dias, durante 4 semanas no TVT; 0,5 – 0,75mg/m ² IV, semanalmente ou protocolar em outras neoplasias; e 0,01-0,025mg/kg IV, cada 7 dias na trombocitopenia (Chun et al., 2007; Argyle, 2008; Dobson et al., 2008; Plumb, 2008; Lana & Dobson, 2010; Ramsey, 2011).	
Vimblastina	2-2,5mg/m ² IV, semanalmente ou protocolar, mas poderá aumentar-se a dose em 0,33mg/m ² , até um máximo de 4mg/m ² (Chun et al, 2007).	2mg/m ² IV, semanalmente (Lana & Dobson, 2010).
Vinorelbina	15-18mg/m ² IV, diluída (1:5) com cloreto de sódio a 0.9% (NaCl 0,9%), (Dobson et al., 2008).	11,2mg/m ² IV, como dose inicial (Pierro et al., 2013).
Paclitaxel	135mg/m ² IV lenta, cada 3 semanas (Lana & Dobson, 2010).	5mg/m ² IV, cada 3 semanas (Lana & Dobson, 2010).
Etopósido	100mg/m ² IV lenta (15-30 minutos), em dose única, ou dividida para 4 dias,	SI

	diluída em NaCl 0,9%, numa concentração de 1-2mg/mL (Dobson et al., 2008).	
Clorambucilo	A dose varia com a doença em curso, o protocolo e a espécie. Estão descritas doses de 2 mg/m ² (até 6 mg/m ²) ou 0,2mg/kg PO, cada 24 ou 48 horas; e 20mg/m ² ou 1,4mg/kg PO, cada 1 a 4 semanas (Lana & Dobson, 2010).	
Ciclofosfamida	A dose varia com a doença em curso, o protocolo e a espécie. Estão descritas doses de 200-300mg/m ² IV, cada 3 semanas na maioria das aplicações, ou 50 mg/m ² PO, cada 48 horas ou repartida, a dose, para administração durante 4 dias (Ramsey, 2011).	
Melphalan	0,63mg/kg IV, cada 2 a 4 semanas; 0.1 mg/kg PO, 10 dias e depois, 0,05 mg/kg/d; 1,5-2mg/m ² PO, 7 a 10 dias, com repetição cada 2 a 3 semanas, se necessário; 20 mg/m ² PO, semanalmente (Dobson et al., 2008).	10mg/m ² PO, semanalmente (Dobson et al., 2008).
Lomustina	60-90mg/m ² PO, cada 3 a 8 semanas (Dobson et al., 2008).	50-60mg/m ² PO, cada 3 a 6 semanas (Dobson et al., 2008).
Carmustina	50 mg/m ² IV lenta (20 minutos), repetida a cada 6 semanas (Dobson et al., 2008).	SI
Ifosfamida	350-375mg/m ² IV lento (30 minutos), cada 3 semanas, diluída em NaCl 0,9%, num volume de 9,15 mL/kg (Dobson et al, 2008)	SI
Busulfan	2-6mg/m ² PO, SID (Dobson et al., 2008).	
Procarbazina	50mg/m ² PO, SID, durante 7 a14 dias, cada 4 semanas, protocolar (Dobson et al., 2008).	10mg PO, SID, durante 14 dias, protocolar (Dobson et al., 2008).
Streptozocina	500mg/m ² IV lenta (2 horas), cada 3 semanas, diluída com NaCl 0,9%, e administrada a uma taxa de 18,3mL/kg/h. Com fluidoterapia antes e após o tratamento (Dobson et al., 2008).	SI
Thiotepa	30mg/m ² , intravesical, diluído em 30 mL de água ou NaCl 0,9%, e	SI

	administrado durante 1 hora. Repetição 3 a 6 semanas depois (Dobson et al., 2008).	
Mecloretamida	3-6mg/m ² , IV, protocolar (Dobson et al., 2008).	SI
Doxorrubicina	30mg/m ² IV, cada 3 semanas, ou 10mg/m ² três dias consecutivos durante 4 semanas. Cães, com menos de 10kg, a dose é de 1mg/kg. A dose máxima é de 240 mg/m ² (Ramsey, 2011)	20-25mg/m ² IV, cada 3-5 semanas, com o máximo de 5 sessões (Ramsey, 2011).
Epirrubicina	Igual é doxorrubicina.	SI
Mitoxantrona	5-6mg/m ² IV SID, cada 3 semanas (Ramsey, 2011).	6-6,5mg/m ² IV SID, cada 3 semanas. (Ramsey, 2011).
	Deverá ser diluído em mais de 50mL de NaCl 0,9% (Ramsey, 2011).	
Idarrubicina	SI	2mg/d PO, durante 3 dias, cada 3 semanas (Dobson et al., 2008).
Bleomicina	10 U/m ² IV ou SC, SID, durante 3 a 4 dias; depois 10 U/m ² cada 7 dias, com a dose máxima de 200U/m ² . Também descrita a dose de 0,3-0,5 mg/kg IM, SC ou IV lenta (10 minutos), semanalmente (Plumb, 2008).	
Plicamicina	25 µg/kg IV, diluído em 250mL de NaCl 0,9%, e administrado durante 1 a 4 horas (Dobson et al., 2008).	SI
Actinomicina D	0,5-0,9mg/m ² IV lenta (20 minutos), cada 2 a 3 semanas, deve ser diluída em 25-150 mL de NaCl 0,9% (Lana & Dobson, 2010).	SI
Cisplatina	50-70mg/m ² IV, cada 3 a 4 semanas (Ramsey, 2011).	NR
Carboplatina	300mg/m ² IV (5-10 minutos), cada 3 semanas (Lana & Dobson, 2010).	200-250mg/m ² IV, cada 3 semanas (Lana & Dobson, 2010).
Citosina arabinase	Em doenças linfoproliferativas é de 100mg/m ² IV SID durante 2 a 4 dias; ou 100mg/m ² IV em infusão 24-96h. No caso de meningoencefalites 50 mg/m ² SC BID, 4 doses, com repetições posteriores (Ramsey, 2011).	
5-fluorouracilo	150-200mg/m ² ou 5mg/kg IV, uma vez por semana, durante 6 semanas. A utilização tópica deverá ser feita na zona afetada, diariamente (Ramsey,	NR

	2011).	
Gemcitabina	300mg/m ² IV, cada 3 a 4 semanas (Plumb, 2008).	200mg/m ² IV, cada 3 a 4 semanas (Plumb, 2008).
Metotrexato	2,5mg/m ² PO, IV, IM ou SC, SID ou protocolar; ou 0,6-0,8mg/kg IV ou PO (Lana & Dobson, 2010).	
L-asparaginase	10 000-40 000 UI/m ² ou 400 UI/kg, IM ou SC, cada 7 dias (Ramsey, 2011).	
Dacarbazina	200-250mg/m ² IV SID, 5 dias, com repetição cada 21-28 dias; ou 800-1000mg/m ² IV, durante 8 horas, com repetição 21 dias depois (Ramsey, 2011).	SI
Hidroxiureia	50mg/kg PO, SID (Lana & Dobson, 2010).	10mg/kg PO, SID (Lana & Dobson, 2010).
	Reduzindo a dose após resposta clínica.	
Corticosteróides	A dosagem anti-neoplásica é de 1-2mg/kg, SID. Com variação consoante o protocolo aplicado (Lana & Dobson, 2010).	
Meloxicam	0,1mg/kg PO SID (Ramsey, 2011).	0,05 a 0,1mg/Kg PO SID (Leach et al, 2012; Schrempp, et al, 2013)
Piroxicam	0,3mg/kg PO, SID ou cada 48 horas (Spugnini et al., 2008a).	0,3mg/kg PO, cada 48 horas (Spugnini et al., 2008a; Lana & Dobson, 2010).
Fosfato de toceranib	3,25mg/kg PO, cada 48 horas (London, 2009).	SI
Masitinib	11-14mg/kg PO, SID (Ramsey, 2011).	10-15mg/kg PO, SID ou cada 48 horas (Daly et al, 2011)
Mesilato de imatinib	5-10 mg/kg PO, SID (London, 2009).	

NR= não recomendado; SI= sem informação.

Anexo 3

Tabela 1: Protocolo L-VCA *short* (adaptado de Vail, 2010)

Semana	Fármaco	Posologia
1	Vincristina	0,7 mg/m ² IV
	Prednisolona	2 mg/kg PO SID
2	Ciclofosfamida	250mg/m ² IV
	Prednisolona	1,5 mg/kg PO SID
3	Vincristina	0,7mg/m ² IV
	Prednisolona	2 mg/kg PO SID
4	Doxorrubicina	30 mg/m ² IV
	Prednisolona	1 mg/kg PO SID
5		
6	Vincristina	0,7 mg/m ² IV
7	Ciclofosfamida	250 mg/m ² IV
8	Vincristina	0,7 mg/m ² IV
9	Doxorrubicina	30 mg/m ² IV
10		
11	Vincristina	0,7 mg/m ² IV
12	Ciclofosfamida	250 mg/m ² IV
13	Vincristina	0,7 mg/m ² IV
14	Doxorrubicina	30 mg/m ² IV
15		
16	Vincristina	0,7 mg/m ² IV
17	Ciclofosfamida	250 mg/m ² IV
18	Vincristina	0,7 mg/m ² IV
19	Doxorrubicina	30 mg/m ² IV

Notas: Administrar furosemida (1mg/kg IV) nas sessões em que se administra ciclofosfamida.

Tabela 2: Protocolo COP baixa dose para cães (adaptado de Vail, 2010)

Fármaco	Posologia
Ciclofosfamida (50 mg/m² PO)	Administrar cada 48h (QOD), nos primeiros 4 dias de cada semana;
Vincristina (0,5 mg/m² IV)	Administrar cada 7 dias;
Prednisolona/prednisona (40 mg/m² PO)	Administrar diariamente (SID) durante 7 dias; depois passar para a dose de 20mg/m ² PO QOD.

Manutenção: Após 8 semanas de indução, continuar a terapêutica durante 4 meses, mas de forma alternada (semana sim, semana não). Depois passar a fazer a terapêutica de 3 em 3 semanas durante 6 meses. Após um ano de quimioterapia passar a realizar o protocolo de 4 em 4 semanas.

Tabela 3: Protocolo COP para gatos (adaptado de Vail, 2010)

Fármaco	Posologia
Ciclofosfamida 300 mg/ m² IV	Administrar cada 3 semanas no dia seguinte à administração da vincristina. Descontinuar, se remissão completa, um ano após inicio da terapêutica.
Vincristina 0,75 mg/ m² IV	Administrar cada 7 dias nas primeiras 4 semanas, depois de 3 em 3 semanas, sempre no dia anterior à ciclofosfamida. Descontinuar, se remissão completa, um ano após inicio da terapêutica.
Prednisolona/Prednisona 50 mg/m² PO	Administrar diariamente (SID) durante 1 ano.

Tabela 4: Protocolo Vimblastina e prednisolona (adaptado de Murphy & Brearley, 2008)

Fármaco	Posologia
Vimblastina 2 mg/m² IV	Administrar semanalmente, durante 4 semanas. Depois administração em semanas alternadas.
Prednisolona/Prednisona 1 mg/m² PO	Administrar diariamente (SID) durante 2 semanas, e depois passar a administrar em dias alternados.

Semana	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Vimblastina 2 mg/m ²	X	X	X	X		X		X		X		X
Prednisolona 1 mg/kg diário	X	X										
Prednisolona 1 mg/kg dias alternados			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Tabela 5: Protocolo de quimioterapia metronômica para cães e gatos (Leach et al, 2012; Schrempp, et al, 2013)

Espécie	Posologia
Cão	Ciclofosfamida 10 mg/m ² PO SID ou 20mg/m ² PO QOD Meloxicam 0,1mg/Kg PO SID
Gato¹	Clorambucilo 4mg/m ² PO SID Meloxicam 0,05 a 0,1mg/Kg PO SID

¹No estudo realizado nenhum gato foi submetido a quimioterapia metronômica.

Anexo 4

Tabela 1: Distribuição do tipo de neoplasias da amostra e protocolos quimioterápicos utilizados

Tipo de neoplasia	Número de animais	Protocolo utilizado¹
Linfoma	15	COP; L-VCA <i>short</i> ; COP baixa dose
Mastocitoma	4	Vimblastina e prednisolona
Hemangiossarcoma esplénico	4	QM; epirrubicina
Hemangiossarcoma hepático	1	Doxorrubicina; QM
Carcinoma mamário	3	Carboplatina e doxorrubicina; doxorrubicina; epirrubicina
Condrossarcoma torácico	1	Doxorrubicina
Sarcoma de sticker ou TVT	1	Vincristina
Sarcoma histiocítico esplénico	2	Vimblastina; QM; masitinib
Condrossarcoma nasal	1	QM e carboplatina
Carcinossarcoma	1	
Adenocarcinoma nasal	1	Epirrubicina
Carcinoma de células escamosas	2	QM
Adenocarcinoma intestinal	1	Doxorrubicina
Adenocarcinoma da tiróide	1	Mitoxantrona
Neoplasia hepática não classificada	2	QM
Neoplasia mamária não classificada	1	QM
Neoplasia renal não classificada	1	QM

¹Quando necessário foi substituído o fármaco causador de toxicidade, consoante o referido anteriormente.

Tabela 2: Distribuição do tipo de protocolo quimioterápico na amostra

Protocolo quimioterápico	Número de animais	Número de sessões
L-VCA <i>short</i>	7	96
COP baixa dose cães	3	12
COP gatos	5	75
Vimblastina + prednisolona	5	17
QM- ciclofosfamida + meloxicam	12	14
QM + masitinib	1	1
Doxorrubicina	9	31
Epirrubicina	3	4
Vincristina	1	4
Mitoxantrona	1	5
Vimblastina	1	1
Carboplatina	2	2
Masitinib	2	2
Lomustina	2	2