

MANUAL PRÁTICO DE
QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA
EM CÃES E GATOS

Manual Prático de Quimioterapia Antineoplásica em Cães e Gatos

Marília Gabriele Prado Albuquerque Ferreira
Andrigo Barboza De Nardi

Editora MedVet, 2021

ISBN: 978-65-87442-00-6

Foto/capa: Marco Vacca/Marka/AGEFotostock/AGB Photo Library

Nenhuma parte desta publicação poderá ser reproduzida, guardada pelo sistema “retrieval” ou transmitida de qualquer modo ou por qualquer outro meio, seja este eletrônico, mecânico, de fotocópia, de gravação, ou outros, sem prévia autorização escrita da Editora.

Aviso Conhecimento e melhor prática neste campo estão constantemente sendo modificados. Como novas pesquisas e experiências ampliam nosso conhecimento, alterações na prática, tratamento e terapia com fármacos podem ser necessárias ou apropriadas. Os leitores são alertados a verificar as informações mais atualizadas fornecidas (i) sobre os detalhes dos procedimentos ou (ii) pelos fabricantes de cada produto a ser administrado, para conferir as doses ou formulações recomendadas, o método e o tempo de aplicação, e contraindicações. É responsabilidade do profissional, baseando-se na sua própria experiência e informações sobre o paciente, realizar diagnósticos para definir doses e o melhor tratamento para cada indivíduo, e tomar todas as medidas de segurança. De acordo com a legislação vigente, nem o editor ou os autores assumem qualquer responsabilidade por lesões e/ou danos a animais ou propriedades que possam ocorrer ou ser relacionados com qualquer utilização do material contido neste livro. A responsabilidade, perante terceiros e a Editora MedVet, sobre o conteúdo total desta publicação, incluindo ilustrações, autorizações e créditos correspondentes, é inteira e exclusivamente do(s) autor(es) da mesma.

O Editor

Referência ABNT 6023

FERREIRA, Marília Gabriele Prado Albuquerque. DE NARDI, Andrigo Barboza. Manual prático de : quimioterapia antineoplásica em cães e gatos. São Paulo: MedVet, 2021.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Biblioteca Juliana Farias Motta CRB7- 5880

Manual prático de : quimioterapia antineoplásica em cães e gatos

Marília Gabriele Prado Albuquerque Ferreira, Andrigo Barboza De Nardi. – São Paulo: MedVet, 2021.

237 p.; ilustrado; 17x24cm

ISBN: 978-65-87442-00-6

1. Oncologia veterinária – Manuais, guias, etc. 2. Gatos – Doenças. 3. Cães – Doenças.
I. Ferreira, Marília Gabriele Prado Albuquerque. II. De Nardi, Andrigo Barboza. III. Título: quimioterapia antineoplásica em cães e gatos

CDD 636.0896994

Índice para catálogo sistemático:

1. Oncologia veterinária – Manuais, guias, etc.
2. Gatos – Doenças
3. Cães – Doenças

Editora MedVet Ltda.

Rua Oswaldo Arouca, 804

CEP 03363-000 – Vila Formosa – São Paulo, SP

tel.: (11) 2814 5021

medvetlivros@uol.com.br

www.medvetlivros.com.br



MANUAL PRÁTICO DE
QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA
EM CÃES E GATOS

Marília Gabriele Prado Albuquerque Ferreira
Andrigo Barboza De Nardi

Editora
MedVet

Dedico esta obra aos meus maiores incentivadores durante toda minha trajetória, meus pais, Marisa e Manoel, por sempre acreditarem e impulsionarem meus sonhos.

Marília Gabriele Prado Albuquerque Ferreira

Dedico este livro a todos os acadêmicos de Medicina Veterinária. Desejo muito sucesso em suas carreiras como futuros Médicos-veterinários, no entanto, não esqueçam de sempre cultivá-las com muita humildade, dedicação, respeito e trabalho sério.

Andrigo Barboza De Nardi

Nossos mais sinceros agradecimentos e reconhecimento ao belo trabalho realizado pelos colaboradores deste livro, em relação à confecção dos capítulos. Nosso muito obrigado por toda a dedicação, compromisso, seriedade e por terem acreditado nessa ideia.

Marília Gabriele Prado Albuquerque Ferreira

Andrigo Barboza De Nardi

AUTORES



Marília Gabriele Prado Albuquerque Ferreira

Graduada em Medicina Veterinária pela Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), *Campus* de Araçatuba. Concluiu o programa de residência e pós-graduação *Lato Sensu* em Clínica Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais pelo Centro Universitário de Rio Preto (UNIRP), em 2012. Mestrado em Clínica Médica Veterinária, com ênfase em Oncologia Veterinária pela UNESP, *Campus* de Jaboticabal. Concluiu o curso de especialização em Oncologia Veterinária promovido pelo Instituto Bioethicus em 2014. Doutora pelo programa de Clínica Médica Veterinária da UNESP, *Campus* de Jaboticabal, com ênfase na área de Oncologia em 2017. Realizou Observership and Clinical Study em Oncologia Veterinária de março de 2016 a março de 2017 na University of Wisconsin, nos Estados Unidos. Foi Professora Colaboradora da disciplina de Clínica Médica de Pequenos Animais na Universidade Estadual do Centro-Oeste de 2017 a 2019. Atualmente é Médica-veterinária da Universidade Federal do Vale do São Francisco.



Andriago Barboza De Nardi

Médico Veterinário formado pela Universidade Federal do Paraná (UFPR), *Campus* de Curitiba. Mestrado, Doutorado e Pós-Doutorado em Cirurgia Veterinária, com ênfase na área de Oncologia Veterinária, na Universidade Estadual Paulista (UNESP), *Campus* de Jaboticabal. Coautor do livro *Quimioterapia Antineoplásica em Cães e Gatos*, Editora Medvet. Coautor do livro *Oncologia em Cães e Gatos*, Editora Roca. Coautor do livro *Dia-a-dia – Tópicos selecionados em especialidades veterinárias*, Editora Medvet. Coautor do livro *Princípios e Técnicas de Cirurgias Reconstructivas da Pele em Cães e Gatos*, Editora Medvet. Coautor do livro *Casos de Rotina Cirúrgica em Medicina Veterinária de Pequenos Animais*, Editora Medvet. Professor do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária da Universidade Estadual Paulista (UNESP), *Campus* de Jaboticabal. Responsável pelo Serviço de Cirurgia Reconstructiva do Hospital Veterinário da Universidade Estadual Paulista (UNESP), *Campus* de Jaboticabal. Livre-Docência na área de Oncologia Veterinária. Bolsista de Produtividade em Pesquisa do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Supervisor do Hospital Veterinário da Universidade Estadual Paulista (UNESP), *Campus* de Jaboticabal.

COLABORADORES

Daniela Ora Hisayasu Suzuki

Graduada em Engenharia Elétrica pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Mestre e Doutora em Engenharia Elétrica pela UFSC. Atualmente é Professora do Instituto de Engenharia Biomédica da UFSC.

Guilherme Brasil Pintarelli

Graduado em Engenharia Elétrica pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)/Brunel University London (UK). Mestre e Doutor em Engenharia pela UFSC. Atualmente é Pesquisador do Instituto de Engenharia Biomédica da UFSC.

Isabela Cristina Canavari

Realizou graduação em Medicina Veterinária pela Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), *Campus* de Jaboticabal. Residência Profissional em Medicina Veterinária e Saúde, com ênfase em Clínica Médica de Pequenos Animais, pela UNESP, *Campus* de Jaboticabal. Mestrado em Medicina Veterinária, área de Clínica Médica pela UNESP, *Campus* de Jaboticabal. Doutoranda em Medicina Veterinária, área de Clínica Médica pela UNESP, *Campus* de Jaboticabal. Área e local de atuação: Oncologia Veterinária (atuação clínica) no Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel” na Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da UNESP (FCAV-UNESP), *Campus* de Jaboticabal.

Karen Batschinski

Graduada pela Universidade Paulista (UNIP). Residência em Oncologia na Faculdade de Medicina Veterinária Michigan State University. Doutorado Direto pelo Programa de Oncologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Diplomada em Oncologia pelo American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) e pela Associação Brasileira de Oncologia Veterinária (ABROVET). Atua como Oncologista Veterinária no E+ Especialidades Veterinárias e Petcare.

Livia Maria Souza Semolin

Graduação em Medicina Veterinária na Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), *Campus* de Jaboticabal. Residência em Clínica e Cirurgia de Pequenos Animais pelo Centro Universitário de Rio Preto. Mestrado e doutorado em Cirurgia Veterinária pela UNESP, *Campus* de Jaboticabal. Atua como Oncologista na Clínica Veterinária Quatro Patas, Guariba, São Paulo.

Marcelo Monte Mor Rangel

Graduado em Física pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e em Medicina Veterinária pela Universidade de Vila Velha (UVV). Doutorado pela Universidade de São Paulo (USP). Atua como Oncologista Clínico e Cirúrgico no Vet Câncer, São Paulo.

Nazilton de Paula Reis Filho

Graduado em Medicina Veterinária pela Universidade Estadual do Norte do Paraná. Realizou residência em Cirurgia Veterinária pela Universidade Estadual de Londrina. Mestrado e doutorado em Cirurgia Veterinária pela Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), *Campus* de Jaboticabal. Atua em atendimento oncológico e cirúrgico de pequenos animais, Londrina, PR.

Oscar Rodrigo Sierra Matiz

Graduação em Medicina Veterinária pela Universidad de La Salle, Bogotá, Colômbia. Residência em Medicina Interna de Pequenos Animais – Clínica Veterinária Dover De Colombia, Bogotá, Colômbia. Mestrado e doutorado em Medicina Veterinária, Área de Clínica Veterinária, Área de Concentração: Oncologia Veterinária pela Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), *Campus* de Jaboticabal. Atualmente é Professor de Clínica e Medicina Interna, Universidad de La Salle, Bogotá, Colômbia.

Rodrigo Ubukata

Graduação pela Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Metodista de São Paulo. Aprimoramento em Cirurgia de Pequenos Animais no Hospital Veterinário da Universidade Metodista de São Paulo. Mestre em Ciências pela Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ-USP). Especialista em Oncologia diplomado pela Associação Brasileira de Oncologia Veterinária (ABROVET). Atualmente, Médico Veterinário Titular do Setor de Oncologia do “E+ Especialidades Veterinárias” em São Paulo.

Sabrina Marin Rodigheri

Graduação em Medicina Veterinária pela Universidade Federal do Paraná. Residência em Clínica Médica e Cirúrgica de Animais de Companhia na Pontifícia Universidade Católica (PUC/PR). Mestrado e doutorado em Cirurgia Veterinária pela Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), *Campus* de Jaboticabal. Atua nas áreas de Cirurgia de Pequenos Animais e Oncologia Veterinária. Atualmente é Professora Assistente do curso de Medicina Veterinária da Universidade Positivo e Sócia-fundadora da empresa Onco Support Vet.

PREFÁCIO

A Oncologia Veterinária foi criada e está em pleno desenvolvimento devido a uma demanda advinda da rotina da clínica veterinária. Vários fatores estão implicados no aumento dos diagnósticos de câncer entre os animais, mas sem dúvida a longevidade tem papel preponderante. Cães, gatos e outros pets estão vivendo mais e a senilidade, por sua vez, favorece o aparecimento de diversas enfermidades, dentre as quais o câncer.

Esse advento criou a necessidade de o Médico-veterinário se enveredar pelos caminhos da Oncologia, com a responsabilidade de aprender a abordar o paciente oncológico clínica e cirurgicamente. Obter o maior sucesso possível para dar ao seu paciente a melhor qualidade de vida, ao tutor o suporte necessário para que ele entenda e participe ativamente de todas as etapas do tratamento. Isso porque tanto o Médico-veterinário como seu cliente, tutor do paciente com câncer, terão uma atuação decisiva para que o animal receba todos os cuidados necessários, buscando manter a melhor condição de vida possível.

Os tratamentos atuais, nos casos de câncer, visam à adoção de medidas terapêuticas, clínicas e cirúrgicas destinadas a manterem a qualidade de vida e bem-estar do animal, fazendo com que o tumor se mantenha sob estrito controle, principalmente quando a cura não é esperada. Dessa forma, o Médico-veterinário Oncologista atua com vistas a que o paciente fique sob controle, para que o tumor se comporte como uma doença crônica.

Destarte, a criação do *Manual prático de quimioterapia em cães e gatos* chegou para contribuir para o sucesso da abordagem ao paciente com câncer. Este Manual é de fácil consulta e destinado a ser mantido em ambulatório e, dessa forma, dar suporte às condutas do Médico-veterinário. Temáticas como: modalidades de quimioterapia, classificação dos quimioterápicos, quimioterapia metronômica, protocolos quimioterápicos antineoplásicos, efeitos adversos dos quimioterápicos antineoplásicos e eletroquimioterapia são abordadas.

A leitura proporcionará, indubitavelmente, o conhecimento básico necessário para o Médico-veterinário selecionar qual tipo de quimioterapia será a mais indicada para o paciente, a paliativa ou uma terapia mais agressiva; escolher o quimioterápico mais indicado para controlar o tumor a ser tratado; selecionar o protocolo que melhor se adapte ao paciente. Tem por objetivo oferecer ao Médico-veterinário opções de tratamento para que possa aplicar ao animal

enfermo uma terapia individualizada, que alcance os objetivos, com os menores efeitos adversos possíveis.

O conhecimento adquirido pela leitura cuidadosa deste Manual é certo, pois foi cuidadosamente pensado e escrito por admiráveis nomes da Oncologia Veterinária do Brasil. Idealizado pelo Professor Doutor Andriago Barboza De Nardi, um *conocer* na área que dispensa maiores apresentações, e pela Professora Doutora Marília Gabriele Prado Albuquerque Ferreira, que vem se destacando por sua atuação. Os dois Professores e editores contaram com a colaboração de grandes nomes da Oncologia Veterinária, que por sua vez não pouparam esforços em passar seus conhecimentos ao leitor. Esses nomes dão o *pedigree* à obra e garantem o sucesso deste.

Este Manual é leitura obrigatória a todo Médico-veterinário que deseja conhecer e militar na área da Oncologia Veterinária e por isso sinto-me segura em recomendá-lo.

Boa leitura.

Professora Dra. Mirela Tinucci Costa

APRESENTAÇÃO

Este manual compila informações de aplicação prática na rotina de atendimento de pacientes com câncer. O grande intuito deste livro é facilitar a consulta na busca de informações referentes ao tratamento do paciente com câncer, fornecendo conhecimentos atualizados quanto a farmacologia, efeitos adversos e indicações dos quimioterápicos utilizados na rotina clínica. Esta obra reúne protocolos atuais e corriqueiramente utilizados no manejo terapêutico das mais variadas neoplasias presentes na rotina de atendimento clínico, sendo um material de grande valia ao acervo do médico-veterinário que atua na área da Oncologia Veterinária.

*Marília Gabriele Prado Albuquerque Ferreira
Andrigo Barboza De Nardi*

SUMÁRIO

1 Modalidades de Quimioterapia Antineoplásica 1

Marília Gabriele Prado Albuquerque Ferreira

Andrigo Barboza De Nardi

Introdução	1
Dose e Duração da Quimioterapia Antineoplásica	2
Modalidades Quimioterápicas Antineoplásicas	3
Poliqimioterapia	3
Quimioterapia Curativa	4
Quimioterapia Neoadjuvante	4
Quimioterapia Adjuvante	4
Quimioterapia Paliativa	4
Terapia de Indução	4
Terapia de Manutenção	5
Terapia de Resgate.....	5
Critérios para Administração da Quimioterapia Antineoplásica	5
Avaliação da Resposta à Quimioterapia Antineoplásica	5
Resistência aos Quimioterápicos Antineoplásicos	7
Referências	7

2 Classificação dos Quimioterápicos Antineoplásicos 9

Isabela Cristina Canavari

Nazilton Reis de Paula Filho

Introdução	9
Agentes Alquilantes	11
Agentes Antimetabólitos.....	12
Fármacos Naturais	12
Antibióticos Antitumorais.....	13
Agentes Hormonais	13
Enzimas.....	14
Diversos.....	14
Características dos Fármacos Antineoplásicos	14
• Agentes Alquilantes	14
Derivados de Mostarda Nitrogenada	14
Ciclofosfamida.....	14
Ifosfamida	17

Clorambucil	19
Melfalano.....	20
Nitrosureias	22
Carmustina	22
Lomustina	23
Derivados da Etilamina.....	25
Tiotepa.....	25
Alquilsulfonados	27
Bussulfano.....	27
Triazenos.....	29
Dacarbazina	29
Sais Metálicos	30
Cisplatina	30
Carboplatina	32
• Antimetabólitos	34
Antagonista do Ácido Fólico.....	34
Metotrexato.....	34
Análogos da Pirimidina	36
Citosina-Arabinosídeo (ARA-C) ou Citarabina.....	36
Gencitabina.....	38
5-Fluoruracil.....	39
• Fármacos Naturais	40
Alcaloides Vegetais	40
Sulfato de Vincristina	41
Sulfato de Vimblastina.....	42
Vinorelbina	43
Derivados de <i>Taxus brevifolia</i>	44
Paclitaxel.....	44
Derivados de <i>Taxus baccata</i>	45
Docetaxel.....	45
• Antibióticos Antitumorais	47
Doxorrubicina	47
Epirubicina.....	52
Actinomicina D (Dactinomicina)	54
Bleomicina	55
Idarrubicina	57
Mitoxantrona.....	58
• Hormônios	60
Prednisona	60
Hormônios Sexuais.....	62
Tamoxifeno	63
Anastrozol.....	64
Finasterida.....	64

• Enzimas	65
L-asparaginase	65
• Outros	67
Hidroxiureia	67
Piroxicam	69
Referências	70
Bibliografia Consultada	78
3 Quimioterapia Metronômica	79
<i>Sabrina Marin Rodigheri</i>	
<i>Andrigo Barboza De Nardi</i>	
Introdução	79
Mecanismo de Ação	80
Angiogênese Tumoral	80
Imunidade Antitumoral	83
Dormência Tumoral	84
Indicações Terapêuticas	84
Protocolos de Quimioterapia Metronômica	85
Efeitos Adversos	88
Referências	89
4 Protocolos Quimioterápicos Antineoplásicos	91
<i>Marília Gabriele Prado Albuquerque Ferreira</i>	
<i>Andrigo Barboza De Nardi</i>	
Introdução	91
Protocolos	92
• Linfomas em Cães	92
Doxorrubicina	92
COP I – Prednisona, ciclofosfamida e vincristina	92
COP II – Prednisona, ciclofosfamida e vincristina	93
COAP – Ciclofosfamida, vincristina, citarabina e prednisona	94
CHOP – 19 semanas – Vincristina, ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona	95
CHOP – 12 semanas – Vincristina, ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona	97
CHOP – 15 semanas – Vincristina, ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona	99
Protocolo de Madison-Wisconsin – Vincristina, L-asparaginase, ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona	101
LOPP – Vincristina, lomustina, procarbazona e prednisona	103

• Linfomas de Baixo Grau e Linfomas Indolentes em Cães	104
Clorambucil e prednisona – I	104
Clorambucil e prednisona – II	105
• Linfomas em Gatos	105
L-CHOP – L-asparaginase, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina e prednisolona	105
Protocolo de Madison-Wisconsin – L-asparaginase, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina, metotrexato e prednisolona	107
Protocolo COP (prednisolona, vincristina e ciclofosfamida)	108
COAP – Ciclofosfamida, vincristina, citarabina e prednisolona	109
• Linfomas de Baixo Grau em Gatos	110
Clorambucil e prednisolona – I	110
Clorambucil e prednisolona – II	110
• Protocolos de Resgate para o Linfoma em Cães e Gatos	111
Protocolo prednisona, lomustina e L-asparaginase para cães	111
Lomustina para cães e gatos	112
Vimblastina em cães	113
ADIC – Protocolo doxorubicina e dacarbazina em cães	113
Mitoxantrona para cães e gatos	114
MOPP – Mecloretamina, vincristina, procarbazona e prednisona em cães..	115
• Leucemias Linfoides em Cães	116
<i>Leucemia Linfoblástica Aguda em Cães</i>	116
L-CHOP – 19 semanas – L-asparaginase, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina e prednisona	116
Protocolo de Madison-Wisconsin – Vincristina, L-asparaginase, ciclofosfamida, doxorubicina e prednisona	118
Vincristina, prednisona e L-asparaginase	119
<i>Leucemia Linfocítica Crônica em Cães</i>	120
Clorambucil e prednisona	120
Clorambucil, vincristina e prednisona	121
• Leucemias Linfoides em Gatos	122
<i>Leucemia Linfoblástica Aguda em Gatos</i>	122
Protocolo COP (prednisolona, vincristina e ciclofosfamida)	122
Vincristina, prednisolona, L-asparaginase	123
<i>Leucemia Linfocítica Crônica em Gatos</i>	124
Clorambucil e prednisolona – I	124
Clorambucil e prednisolona – II	124
• Leucemias Mieloides em Cães e Gatos	125
<i>Leucemia Mieloide Aguda em Cães e Gatos</i>	125
Citarabina ou citosina-arabinosida em cães	125
DC – Doxorubicina e citarabina em cães	125
COAP – Ciclofosfamida, vincristina, citarabina e prednisona em cães	126
COAP – Ciclofosfamida, vincristina, citarabina e prednisolona em gatos	127

<i>Leucemia Mieloide Crônica em Cães e Gatos</i>	128
Hidroxiureia em cães e gatos	128
• Mieloma Múltiplo em Cães e Gatos	129
Melfalano e prednisona/prednisolona em cães e gatos	129
• Mastocitoma em Cães e Gatos	130
Vimblastina e prednisona em cães	130
Vimblastina, ciclofosfamida e prednisona em cães	131
Lomustina em cães e gatos	132
Vimblastina e lomustina em cães	133
Vimblastina, lomustina e prednisona em cães	134
Vimblastina em gatos	135
• Tumor Venéreo Transmissível em Cães	136
Vincristina	136
Doxorrubicina	136
Vimblastina	137
• Neoplasias Mamárias em Cadelas	137
Doxorrubicina e ciclofosfamida	137
Doxorrubicina e carboplatina	138
Carboplatina	139
Carboplatina e anti-inflamatórios não esteroides	139
Gencitabina e carboplatina	140
Paclitaxel	140
Docetaxel e piroxicam	141
• Neoplasias Mamárias em Gatas	142
Doxorrubicina	142
Doxorrubicina e ciclofosfamida	142
Mitoxantrona e ciclofosfamida	143
Paclitaxel	143
• Carcinoma de Células Escamosas em Cães e Gatos	144
Carboplatina e piroxicam em cães e gatos	144
Bleomicina e doxorrubicina em cães e gatos	145
Bleomicina e doxorrubicina em gatos (protocolo neo e adjuvante)	146
• Sarcomas de Tecidos Moles em Cães	147
Ciclofosfamida e piroxicam (protocolo metronômico)	147
Doxorrubicina	148
Doxorrubicina e ciclofosfamida	148
Mitoxantrona	149
• Sarcomas de Aplicação em Gatos	150
Doxorrubicina	150
Doxorrubicina e ciclofosfamida	150
Carboplatina	151
Mitoxantrona	151
• Hemangiossarcoma em Cães	152
Protocolo VAC – Vincristina, doxorrubicina e ciclofosfamida	152

Protocolo AC – Doxorrubicina e ciclofosfamida.....	153
Protocolo A – Doxorrubicina.....	153
• Osteossarcoma em Cães	154
Carboplatina	154
Doxorrubicina	155
Doxorrubicina e carboplatina	155
Cisplatina	156
Referências	157

5 Efeitos Adversos Induzidos pela Quimioterapia 161

Oscar Rodrigo Sierra Matiz

Livia Maria Souza Semolin

Introdução	161
Uma Conversa Clara com o Tutor	162
Fatores que Afetam a Tolerância à Quimioterapia	162
Conhecendo os Efeitos Adversos.....	163
Efeitos Imediatos.....	163
Efeitos Agudos.....	166
Mielossupressão.....	166
Toxicidade Gastrointestinal	170
Toxicidade Dermatológica	172
Outro Tipo de Toxicidade Aguda	175
Toxicidade Vesical	175
Efeitos Crônicos	177
Toxicidade Hepática.....	177
Toxicidade Renal	178
Toxicidade Cardíaca.....	178
Toxicidade Pulmonar.....	179
Toxicidade Pancreática	179
Toxicidade Neurológica.....	180
Toxicidade Reprodutiva.....	180
Síndrome de Lise Tumoral Aguda	180
Referências	183

6 Biossegurança em Quimioterapia Antineoplásica 185

Rodrigo Ubukata

Karen Batschinski

Introdução	185
O Que São Fármacos Perigosos e Por Que Devemos Nos Preocupar?	186
Manipulação dos Agentes Antineoplásicos (Quimioterapia Antineoplásica)	187

Descarte dos Materiais e Fármacos Utilizados Durante a Terapia	192
Cuidados com o Paciente Durante e Após Administração da Terapia	
Antineoplásica	194
Considerações Finais	195
Referências	195
7 Eletroquimioterapia	197
<i>Marcelo Monte Mor Rangel</i>	
<i>Daniela Ora Hisayasu Suzuki</i>	
<i>Guilherme Brasil Pintarelli</i>	
Introdução	197
História da Eletropermeabilização e Eletroquimioterapia	198
Eletropermeabilização (ou Eletroporação)	200
A Quimioterapia sob Conceito da Eletroquimioterapia.....	202
Principais Fármacos Utilizados.....	202
Mecanismos de Ação Secundários à Eletroquimioterapia	204
Procedimento de Eletroquimioterapia.....	204
Indicações da Eletroquimioterapia.....	205
Abordagens com Eletroquimioterapia.....	205
Protocolos de Quimioterapia em Eletroquimioterapia	206
Parâmetros Elétricos.....	207
Efeitos Colaterais	208
Equipamentos para Realização de Eletroquimioterapia.....	209
Referências	211

TERMOS EM LATIM

BID – *Bis in die* – Duas vezes por dia
 QID – *Quarter in die* – Quatro vezes por dia
 QOD – *Quaque altera die* – Em dias alternados
 SID – *Semel in die* – Uma vez ao dia
 TID – *Ter in die* – Três vezes ao dia



1 MODALIDADES DE QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

*Marília Gabriele Prado Albuquerque Ferreira
Andrigo Barboza De Nardi*

INTRODUÇÃO

O tratamento de pacientes com câncer geralmente envolve uma abordagem multimodal que, na maioria dos casos, pode incluir o uso de cirurgia, quimioterapia antineoplásica, radioterapia, ou mesmo a associação destas e de outras possíveis técnicas¹.

A quimioterapia antineoplásica consiste no uso de agentes no intuito de destruir células neoplásicas viáveis, objetivando restabelecer a qualidade de vida, bem como aumentar o tempo de sobrevivência do paciente². Seu uso teve início na década de 1940, quando, durante a Segunda Guerra Mundial, marinheiros expostos à contaminação por gás mostarda apresentaram intensa depleção do tecido linfóide, estimulando o seu uso no tratamento de linfomas em seres humanos, marcando assim o início de vários estudos relacionados ao tratamento do câncer³.

Diversas são as indicações para o uso de agentes quimioterápicos, como a impossibilidade de exérese cirúrgica, da realização da radioterapia, ou mesmo de outras modalidades de tratamento tópico. Contudo, o tratamento quimioterápico pode ser utilizado em associação a terapias locais visando ao controle de possíveis recidivas ou mesmo da progressão metastática^{3,4}. Sua aplicação pode ser realizada tanto por via tópica quanto por via sistêmica, lembrando que esses agentes não atuam apenas em células neoplásicas, assim, efeitos adversos podem ser associados ao seu uso²⁻⁴.

A base da atividade antitumoral dos fármacos quimioterápicos consiste em atingir células em divisão, interferindo no processo envolvido na progressão do ciclo celular. Diversas classes de agentes quimioterápicos interferem no processo de replicação do DNA (fase S) e consequentemente na divisão celular (fase M)^{5,6}.

Dentre os agentes quimioterápicos que interferem em diferentes níveis da síntese de DNA, incluem-se os antimetabólitos, os inibidores da topoisomerase e os agentes alquilantes. Além da interferência na replicação e síntese de DNA, outros fatores envolvidos na divisão celular, como a tubulina, responsável pela formação do fuso mitótico e separação dos cromossomos das células-filhas, na fase de mitose, têm sua atividade inibida por fármacos como os taxóis e alcaloides da vinca^{5,6}.

DOSE E DURAÇÃO DA QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

Para a maioria dos agentes citotóxicos usados na terapia do câncer, o índice terapêutico, razão entre a dose tóxica e a dose terapêutica para aquele fármaco, torna-se um parâmetro abstrato, visto que para ocorrer maior efeito antineoplásico considera-se o conceito de dose máxima tolerada, ou seja, o fármaco deve ser administrado na maior dose possível, desde que não sejam observados efeitos adversos inaceitáveis ou irreversíveis no paciente^{4,6}.

Cabe ressaltar que as doses e os intervalos de administração devem respeitar o estado do paciente, possíveis comorbidades e estágio da doença. A exemplo disso, para pacientes obesos e para aqueles que apresentam acúmulos de líquido intracavitários, ajustes de doses podem ser necessários².

A padronização mais confiável para o cálculo da dose de fármacos citotóxicos é feita baseando-se na superfície corporal, descrita em miligramas por metro quadrado (mg/m^2), como demonstrado nas tabelas 1.1 e 1.2^{4,6}.

TABELA 1.1 – Conversão de peso para superfície corporal para a espécie felina⁶.

kg	m ²								
0,1	0,022	1,6	0,137	4,0	0,252	6,4	0,345	8,8	0,426
0,2	0,034	1,8	0,148	4,2	0,260	6,6	0,352	9,0	0,433
0,3	0,045	2,0	0,159	4,4	0,269	6,8	0,360	9,2	0,439
0,4	0,054	2,2	0,169	4,6	0,277	7,0	0,366	9,4	0,445
0,5	0,063	2,4	0,179	4,8	0,285	7,2	0,373	9,6	0,452
0,6	0,071	2,6	0,189	5,0	0,292	7,4	0,380	9,8	0,458
0,7	0,079	2,8	0,199	5,2	0,300	7,6	0,387	10	0,464
0,8	0,086	3,0	0,208	5,4	0,307	7,8	0,393	—	—
0,9	0,093	3,2	0,217	5,6	0,315	8,0	0,400	—	—
1,0	0,100	3,4	0,226	5,8	0,323	8,2	0,407	—	—
1,2	0,113	3,6	0,235	6,0	0,330	8,4	0,413	—	—
1,4	0,125	3,8	0,244	6,2	0,337	8,6	0,420	—	—

TABELA 1.2 – Conversão de peso em superfície corporal para a espécie canina⁴.

kg	m ²	kg	m ²	kg	m ²	kg	m ²	kg	m ²	kg	m ²
0,5	0,06	11	0,49	22	0,78	33	1,03	44	1,25	60	1,55
1	0,10	12	0,52	23	0,81	34	1,05	45	1,26	62	1,58
2	0,15	13	0,55	24	0,83	35	1,07	46	1,28	64	1,62
3	0,20	14	0,58	25	0,85	36	1,09	47	1,30	66	1,65
4	0,25	15	0,60	26	0,88	37	1,11	48	1,32	68	1,68
5	0,29	16	0,63	27	0,90	38	1,13	49	1,34	70	1,72
6	0,33	17	0,66	28	0,92	39	1,15	50	1,36	72	1,75
7	0,36	18	0,69	29	0,94	40	1,17	52	1,41	74	1,78
8	0,40	19	0,71	30	0,96	41	1,19	54	1,44	76	1,81
9	0,43	20	0,74	31	0,99	42	1,21	56	1,48	78	1,84
10	0,46	21	0,76	32	1,01	43	1,23	58	1,51	80	1,88

A toxicidade do agente citotóxico aos tecidos normais, como medula óssea e células do epitélio do trato gastrointestinal, torna-se o maior limitante ao intervalo entre as aplicações, uma vez que é necessário permitir a recuperação desses tecidos saudáveis, por mais que esse intervalo também permita a recuperação e repovoamento tumoral⁵.

MODALIDADES QUIMIOTERÁPICAS ANTINEOPLÁSICAS

POLIQUIMIOTERAPIA – No intuito de reduzir os problemas de toxicidade associados à utilização de um único agente, bem como minimizar as possibilidades de resistência à quimioterapia antineoplásica, pode-se recomendar a poliquimioterapia, que é caracterizada pela combinação de mais de um agente citotóxico^{2,7}.

A utilização de quimioterápicos combinados resulta na maior taxa de morte celular, limitando a toxicidade individual de cada agente. O emprego de fármacos citotóxicos, que apresentam mecanismos de ação diferentes, pode retardar o desenvolvimento de resistência quimioterápica em uma população de células heterogêneas³⁻⁵.

A seleção dos agentes deve ser feita baseando-se na eficácia comprovada do fármaco contra o tumor. Os antineoplásicos combinados devem apresentar efeito aditivo ou sinérgico, ou seja, aditivo quando há somatório dos benefícios obtidos com o emprego isolado, e sinérgico ocorre quando um fármaco potencializa o efeito terapêutico do outro, tornando os resultados superiores àqueles observados com o uso de tais medicamentos de forma isolada⁴⁻⁶.

QUIMIOTERAPIA CURATIVA – Esta modalidade de terapia é empregada para tumores que apresentam boa resposta quimioterápica, sendo a terapia principal a ser preconizada com o intuito de induzir a remissão tumoral. Na medicina veterinária, o tumor venéreo transmissível e algumas neoplasias hematopoiéticas podem apresentar remissão completa apenas com o uso de agentes quimioterápicos como modalidade terapêutica única^{3-5,7}.

QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE – Também chamada de quimioterapia citorreduzidora – é empregada com o intuito de reduzir as dimensões tumorais, antes da instituição da terapia local preconizada, seja ela cirurgia, radioterapia, entre outras. Sua realização aumenta as chances de remoção completa de tumores muito extensos e invasivos, minimizando a necessidade de cirurgias mutiladoras^{3-5,7}.

Tal modalidade é restrita a neoplasias que comprovadamente respondam ao tratamento quimioterápico de forma significativa, caso contrário seu emprego resultará apenas no retardo da instituição da terapia definitiva^{3-5,7}.

QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE – É empregada posteriormente ao tratamento local preconizado, esta visa eliminar a doença microscópica que eventualmente ainda esteja presente após a intervenção cirúrgica, ou mesmo no controle de células tumorais circulantes e metástases à distância. Pacientes com doença sistêmica potencial (portadores de tumores agressivos que apresentam altas taxas metastáticas), baseada em critérios prognósticos clínicos, histopatológicos e/ou moleculares, são candidatos à quimioterapia adjuvante^{3-5,7}.

QUIMIOTERAPIA PALIATIVA – Esta modalidade quimioterápica antitumoral é empregada em casos de doença em estádios avançados, visto que seu principal objetivo compreende o controle da progressão da doença sistêmica, dos sinais clínicos e da qualidade de vida do paciente. Esta é indicada em casos nos quais a terapia local já não é mais preconizada, em virtude da presença de lesões metastáticas ou outras condições inerentes ao paciente que contraindiquem a terapia local^{3-5,7}.

TERAPIA DE INDUÇÃO – Trata-se de uma abordagem comum a neoplasias de origem hematopoiética, como linfomas, leucemias e mielomas múltiplos. A terapia de indução é realizada com o objetivo de destruir o maior número de células neoplásicas possíveis, por meio de protocolos quimioterápicos mais intensos e administrações mais frequentes^{3-5,7}.

TERAPIA DE MANUTENÇÃO – É empregada com o intuito de manter a remissão alcançada durante a terapia de indução, geralmente a intensidade do protocolo quimioterápico é menor nessa fase do tratamento^{3-5,7}.

TERAPIA DE RESGATE – Esta abordagem é indicada para pacientes que apresentaram remissão clínica da doença inicialmente, contudo houve a recidiva

do quadro. Nesses casos, geralmente selecionam-se fármacos que não foram utilizados em protocolos anteriores, no intuito de reinduzir a remissão clínica do paciente^{3-5,7}.

CRITÉRIOS PARA ADMINISTRAÇÃO DA QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

O médico-veterinário sempre deve ter em mente que o maior objetivo da terapia antineoplásica deve ser a melhora ou manutenção da boa qualidade de vida do paciente, diante disso torna-se indispensável que alguns cuidados sejam tomados no momento da decisão pela quimioterapia antitumoral^{2,5,7}.

É de suma importância a avaliação do estado geral do paciente por meio de exames físico e complementares, com o intuito de identificar possíveis comorbidades que venham a interferir na escolha dos citotóxicos a serem instituídos. Por isso, é imprescindível o conhecimento dos fármacos a serem empregados bem como suas toxicidades específicas, a fim de limitar complicações adicionais ao paciente em tratamento^{3,4}.

De maneira geral, para todos os agentes antineoplásicos, um dos tecidos mais afetados é o hematopoiético, em virtude de sua alta taxa de replicação, como será discutido adiante, por essa razão o monitoramento da contagem leucocitária se faz necessário antes de toda administração quimioterápica. Além disso, manifestações clínicas associadas à toxicidade a outros tecidos, como náusea, vômito e diarreia, também devem ser monitoradas, a fim de determinar a tolerabilidade daquele indivíduo ao fármaco/protocolo instituído e, baseando-se nisso, alterações podem ser feitas no tratamento, objetivando melhorar a qualidade de vida do paciente durante a terapia³⁻⁵.

AVALIAÇÃO DA RESPOSTA À QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

Ao longo do tratamento do paciente, é imperativa sua reavaliação, tanto para verificar seu estado geral após o tratamento quimioterápico, quanto para verificar a resposta tumoral à terapia instituída. Nas tabelas 1.3 e 1.4 estão descritos os critérios para a avaliação de resposta à terapia em tumores sólidos e linfomas em cães, respectivamente^{8,9}.

RESISTÊNCIA AOS QUIMIOTERÁPICOS ANTINEOPLÁSICOS

A resistência quimioterápica é um dos principais mecanismos associados à falha no tratamento do câncer. Esta pode ser uma característica inerente àquele tipo tumoral ou pode ser adquirida ao longo do seu desenvolvimento.

TABELA 1.3 – Critérios para avaliação clínica da resposta ao tratamento quimioterápico em pacientes com tumores sólidos⁸.

Terminologia	Definição
Resposta completa	Desaparecimento de todas as lesões-alvo.
Resposta parcial	Redução > 30% na soma do diâmetro máximo de todas as lesões-alvo (avaliação inicial).
Doença progressiva	Aumento > 20% na soma do diâmetro máximo das lesões-alvo (avaliação inicial) ou aparecimento de novas lesões.
Doença estável	Redução < 30% ou aumento < 20% na soma do diâmetro máximo do tumor (avaliação inicial).

TABELA 1.4 – Critérios para avaliação clínica da resposta ao tratamento quimioterápico em cães com linfoma⁹.

Terminologia	Definição
Resposta completa	Lesões-alvo^a: Desaparecimento de toda evidência de lesão. Todos os linfonodos devem estar em tamanho não patológico. Lesões não alvo^b: Qualquer linfonodo alterado deve ter retornado ao seu tamanho normal, nenhuma nova lesão deve ser observada. Fígado e baço devem ser considerados dentro dos limites normais pelo avaliador.
Resposta parcial	Lesões-alvo: Redução de pelo menos 30% na média da soma do diâmetro máximo de todas as lesões-alvo, comparativamente à avaliação inicial. Lesões não alvo: não aplicável.
Doença progressiva	Lesões-alvo: Aumento $\geq 20\%$ na média da soma do diâmetro máximo das lesões-alvo, tomando por referência a menor média mensurada, seja na avaliação inicial ou ao longo dos acompanhamentos, ou o aparecimento de novas lesões. O diâmetro máximo de pelo menos uma das lesões-alvo deve demonstrar um aumento absoluto de pelo menos 5 mm quando comparado ao seu nadir para doença progressiva. (Para lesões-alvo com < 10 mm no nadir, um aumento no diâmetro máximo de qualquer lesão-alvo anteriormente identificada ≥ 15 mm). Lesões não alvo: Progressão inequívoca de uma lesão não alvo existente. O aspecto de uma ou o aparecimento de novas lesões também são considerados doença progressiva.
Doença estável	Lesões-alvo: Redução não suficiente para ser qualificada como resposta parcial nem aumento suficiente para qualificar como doença progressiva. Lesões não alvo: Não aplicável.

^aDefinem-se como lesões-alvo linfonodos periféricos mensuráveis com diâmetro máximo maior ou igual a 20 mm na primeira mensuração. Pode-se considerar um mínimo de um e um máximo de cinco linfonodos periféricos como lesões-alvo, mensurados previamente ao início da terapia. As lesões-alvo devem ser selecionadas baseadas no seu tamanho (diâmetro máximo) e na possibilidade de mensurações seriadas acuradas.

^bAs demais lesões e lesões não mensuráveis devem ser categorizadas como lesões não alvo.

A resistência das células tumorais a fármacos antineoplásicos pode estar associada ao fármaco e ao seu mecanismo de ação, ou mesmo estar relacionada a mecanismos de resistência a múltiplos fármacos^{1,10}.

De maneira geral, diversos mecanismos podem estar associados ao desenvolvimento de resistência quimioterápica, dentre eles, alteração na absorção do fármaco, mudanças no metabolismo, modificação de alvo, reparo dos danos ou reconhecimento do dano e resposta. Outro fator já reconhecido é a indução da expressão de bombas de efluxo de fármacos, pertencentes à família de transportadores ABC (*adenosine triphosphate (ATP)-binding cassette*) que transportam xenobióticos e substratos endógenos do meio intracelular para o espaço extracelular^{4,10}.

É importante mencionar que quanto maiores as dimensões tumorais, maiores são as possibilidades de resistência antineoplásica. Reforçando a ideia de que, quando o tratamento é instituído de forma precoce, maiores são as chances de resposta do paciente^{2-4,10}.

Algumas medidas que podem ser adotadas na tentativa de minimizar quadros de resistência incluem evitar qualquer tratamento antes da indução, realizar terapias precoces e agressivas no intuito de alcançar uma boa primeira remissão e evitar o resgate com fármacos com ação semelhante aos que foram utilizados no momento da indução^{4,7}.

Referências

1. North S, Banks T. Principles of chemotherapy. In: North S, Banks T (eds). Introduction to small animal oncology. China: Elsevier Saunders; 2009. p. 31-43.
2. Osborne CA. Treating cancer in geriatric pets. In: Villalobos A, Kaplan L (eds). Canine and feline geriatric oncology: honoring the human-animal bond. Iowa: Blackwell Publishing Ltd.; 2007. p. 137-212.
3. De Nardi AB, Reis Filho NP, Viera RB. Quimioterapia antineoplásica. In: Daleck CR, De Nardi AB (eds). Oncologia em cães e gatos. Rio de Janeiro: Roca; 2016.
4. Gustafson LDA, Page RL. Cancer chemotherapy. In: Withrow SJ, MacEwen EG (eds). Small animal clinical oncology. St. Louis: Elsevier Saunders; 2013. p. 515-525.
5. Biller B, Berg J, Garrett L, et al. 2016 AAHA Oncology guidelines for dogs and cats. J Am Anim Hosp Assoc. 2016;52:181-204.
6. Kent MS. Cats and chemotherapy. J Feline Med Surg. 2013;15:419-424.
7. Argyle DJ, Brearley M, Turek MM, et al. Cancer treatment modalities. In: Argyle DJ, Brearley M, Turek MM (eds). Decision making in small animal oncology. Singapore: Markono Print Media Pte Ltd.; 2008. p. 69-128.
8. Nguyen SM, Thamm DH, Vail DM, et al. Response evaluation criteria for solid tumours in dogs (v1.0): a Veterinary Cooperative Oncology Group (VCOG) consensus document. Vet Comp Oncol. 2015;13:176-183.
9. Vail DM, Michels GM, Khanna C, et al. Response evaluation criteria for peripheral nodal lymphoma in dogs (v1.0)-a Veterinary Cooperative Oncology Group (VCOG) consensus document. Vet Comp Oncol. 2010;8:28-37.
10. Klopffleisch R, Kohn B, Gruber AD. Mechanisms of tumour resistance against chemotherapeutic agents in veterinary oncology. Vet J. 2016;207:63-72.