

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE VETERINÁRIA**  
**TRABALHO TÉCNICO-CIENTÍFICO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO EM CÃES E GATOS  
COM CÂNCER**

Sharmayne Magana Steffenon

Porto Alegre  
2014/2

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA  
TRABALHO TÉCNICO-CIENTÍFICO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO EM CÃES E GATOS  
COM CÂNCER**

Autor: Sharmayne Magana Steffenon

Trabalho apresentado à Faculdade de Veterinária  
como requisito parcial para obtenção da  
Graduação em Medicina Veterinária

Orientador: Prof. Dr. Daniel Guimarães Gerardi

Co-orientador: M. V. Gabriela Reis Ledur

Porto Alegre

2014/2

## **AGRADECIMENTOS**

À todos aqueles sem os quais a realização deste sonho não seria possível...

Primeiramente, aos meus pais, Sílvia e Arci, pelo apoio incondicional e por sempre aplaudirem de pé toda e qualquer pequena conquista minha. Pelo incansável incentivo na busca dos meus sonhos e por sempre caminharem ao meu lado, independente dos obstáculos do caminho. Não existem palavras no mundo que possam descrever o quanto sou grata pelo amor de vocês.

Ao meu irmão, Kevin, pelo carinho e pela paciência. Saber que sou exemplo pra alguém, me faz querer ser cada dia uma pessoa melhor. Obrigada pela parceria de sempre, e por me dar a certeza de que tenho com quem contar sempre que precisar.

Ao meu orientador, Daniel, e minha co-orientadora, Gabriela, pela paciência, pelo tempo dedicado, e por dividirem comigo todo o seu conhecimento. Obrigado pelo exemplo de dedicação e carinho na profissão, e por me trazerem a certeza de que escolhi o caminho certo para mim.

Aos meus amigos da Faculdade de Veterinária, que tornaram o dia-a-dia mais leve e que levarei para a vida toda. Foram seis anos de alegrias divididas com as melhores companhias do mundo.

À Danna e à Sophie, por me ensinarem coisas que humano algum poderia ensinar.

## RESUMO

Com o crescimento do número de casos de câncer diagnosticados em cães e gatos e o aumento da adesão de tutores e veterinários ao tratamento com quimioterapia, surge a preocupação com os efeitos adversos que, quase invariavelmente, decorrem do tratamento. Efeitos adversos variados podem ser causados pela quimioterapia com fármacos citotáticos, sendo os mais comuns os sinais gastrintestinais como náuseas, diarreia e vômitos iniciando alguns dias após a sessão de quimioterapia; mielosupressão e citopenias (Withrow e MacEwen, 2007), embora todos os sistemas possam ser afetados. O objetivo dos oncologistas veterinários na utilização da quimioterapia é controlar a progressão da doença e prolongar o tempo de sobrevivência do paciente após o diagnóstico. Sendo assim, ao praticar o correto manejo do animal frente ao surgimento dos efeitos adversos da quimioterapia, mantém-se uma boa qualidade de vida para o paciente, além da adesão do proprietário ao tratamento. O presente trabalho fornece uma visão geral sobre os principais efeitos colaterais associados ao uso de quimioterápicos em cães e gatos, ressaltando a importância de se evitar níveis considerados inaceitáveis de toxicidade.

**Palavras-chaves:** quimioterapia, efeitos colaterais, toxicidade, pequenos animais

## **ABSTRACT**

*With the growing number of cancer cases diagnosed in dogs and cats and the increased membership of owners and veterinarians to the chemotherapy treatment, arises the concern about the adverse effects which almost invariably treatment results. Different adverse effects may be caused by chemotherapy with cystostatic drugs, the most common being gastrointestinal signs such as nausea, diarrhea and vomiting a few days after starting chemotherapy sessions; myelosuppression and cytopenias (Withrow and MacEwen, 2007), although all systems can be affected. The goal of veterinary oncologists about the chemotherapy use is to control the cancer and prolong patient survival after diagnosis. Thus, when practicing the correct handling of the animal due to the emergence of adverse effects caused by chemotherapy, remains a good quality of life to the patient, in addition to membership owner about treatment. This paper provides an overview about major chemotherapy's side effects associated in dogs and cats, underscoring the importance of preventing unacceptable toxicity levels.*

**Keywords:** *chemotherapy, adverse effects, toxicity, pets*

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1- Cão sem raça definida, 6 anos, com severa reação após extravasamento de doxorubicina. Aparência das lesões no membro torácico esquerdo: (A) 3 dias, (B) 7 dias e (C) 21 dias após a infusão, data em que o membro foi amputado..... 23
- Figura 2- Reação anafilática em cão da raça Golden Retriever: angioedema da face desenvolvido após injeção de L-asparaginase..... 25

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ALT - alanina amino-tranferase  
CHCM- concentração de hemoglobina corpuscular média  
CID - coagulação intravascular disseminada  
FA - fosfatase alcalina  
Hz - hertz  
IV - intravenoso  
mg/L - miligramas por litro  
mg/m<sup>2</sup> - miligramas por metro quadrado  
mm<sup>3</sup> - milímetros cúbicos  
PLI - concentração da imunorreatividade da lipase pancreática  
SLT – síndrome da lise tumoral  
TP- tempo de protrombina  
TTPa – tempo de tromboplastina parcial ativado  
TVT – tumor venéreo transmissível  
VCM - volume corpuscular médio  
µl - microlitro

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>9</b>
<b>2</b>	<b>PRINCÍPIOS GERAIS DA QUIMIOTERAPIA TRADICIONAL.....</b>	<b>11</b>
<b>3</b>	<b>TOXICIDADE ASSOCIADA AO USO DA QUIMIOTERAPIA.....</b>	<b>13</b>
<b>4</b>	<b>TIPOS DE TOXICIDADE.....</b>	<b>14</b>
<b>5</b>	<b>TOXICIDADES INESPECÍFICAS.....</b>	<b>15</b>
<b>5.1</b>	<b>Toxicidade hematológica.....</b>	<b>15</b>
5.1.1	Trombocitopenia.....	15
5.1.2	Neutropenia.....	16
<b>5.2</b>	<b>Toxicidade gastrintestinal.....</b>	<b>16</b>
5.2.1	Náusea e vômito.....	17
5.2.2	Outras toxicidades digestivas.....	17
<b>6.</b>	<b>TOXICIDADES ESPECÍFICAS.....</b>	<b>19</b>
<b>6.1</b>	<b>Urotoxicidade.....</b>	<b>19</b>
6.1.1	Nefrotoxicidade.....	19
6.1.2	Toxicidade vesical.....	20
<b>6.2</b>	<b>Toxicidade dermatológica.....</b>	<b>21</b>
6.2.1	Alopecia, retardo no crescimento piloso e hiperpigmentação.....	21
6.2.2	Toxicidade tissular local.....	22
6.2.3	Outras Toxicidades dermatológicas.....	23
<b>6.3</b>	<b>Reações de hipersensibilidade.....</b>	<b>24</b>
<b>6.4</b>	<b>Cardiotoxicidade.....</b>	<b>25</b>
<b>6.5</b>	<b>Neurotoxicidade.....</b>	<b>27</b>
6.5.1	Toxicidade neurológica do 5-fluorascil.....	27
6.5.2	Toxicidade neurológica da cisplatina.....	27
6.5.3	Toxicidade neurológica da vincristina e da vimblastina.....	28
<b>6.6</b>	<b>Toxicidade pulmonar.....</b>	<b>29</b>
<b>6.7</b>	<b>Síndrome da lise tumoral.....</b>	<b>30</b>
<b>6.8</b>	<b>Pancreatite.....</b>	<b>32</b>
<b>6.9</b>	<b>Hepatotoxicidade.....</b>	<b>33</b>
<b>6.10</b>	<b>Outras toxicidades.....</b>	<b>34</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>36</b>



## 1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, a frequência do diagnóstico de doenças neoplásicas tem aumentado de forma crescente em seres humanos e em animais de companhia. Dados da literatura internacional sugerem que pelo menos 4 milhões de cães e 4 milhões de gatos são diagnosticados com câncer anualmente (HANSEN; KHANNA, 2004), fazendo com que as doenças neoplásicas sejam apontadas como as maiores responsáveis pela mortalidade em animais de companhia e responsáveis por 23% dos óbitos constatados por necropsia (WITHROW; VAIL; PAGE, 2013).

Sendo assim, cada vez mais médicos veterinários são questionados com frequência em relação ao diagnóstico, a conduta terapêutica mais adequada e os sintomas gerados pelo tratamento (WITHROW; VAIL; PAGE, 2013). Apesar dos distintos procedimentos indicados para o tratamento tumoral, tradicionalmente, a cirurgia é a principal conduta terapêutica, podendo ou não estar associada aos tratamentos adjuvantes como a quimioterapia ou a radioterapia. Em estudo realizado por De Nardi e colaboradores (2002), 84,68% dos pacientes foram submetidos à cirurgia, 10,51% à cirurgia e a quimioterapia e 4,8% foram tratados apenas com fármacos citostáticos. (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2006).

No entanto, a utilização da quimioterapia na oncologia veterinária tem proporcionado ao médico veterinário condições de empregar um tratamento com melhores resultados para os seus pacientes mediante a aplicação de uma grande variedade de fármacos e uso de diferentes protocolos quimioterápicos (MUTSAERS, 2009).

Embora a quimioterapia seja responsável muitas vezes por aumentar a sobrevivência dos pacientes pós-diagnóstico e até mesmo pela total remissão dos tumores em alguns casos, também oferece riscos e provoca diversos efeitos adversos. O tratamento quimioterápico tradicional é fundamentado no uso de agentes citotóxicos, distribuídos em protocolos que tem como base a máxima dose tolerada. Além de respeitar os intervalos entre as aplicações para que o organismo se recupere dos danos farmacológicos, torna-se necessário que efeitos colaterais decorrentes da sua utilização sejam diagnosticados e acompanhados com atenção e que seja instituída uma terapia de suporte em alguns casos (KERBEL; KAMEN, 2004; ALBERTSSON; LENNERNA; NORRBY, 2008).

A presente revisão tem como objetivo fornecer uma visão geral sobre os principais efeitos colaterais associados ao uso de quimioterápicos em cães e gatos, ressaltando a importância do conhecimento por parte do médico veterinário como maneira de se evitar níveis

considerados inaceitáveis de toxicidade, os quais geram perda de qualidade de vida para o animal e podem acarretar na desistência do tratamento por parte do tutor do animal.

## 2 PRINCÍPIOS GERAIS DA QUIMIOTERAPIA TRADICIONAL

Nos últimos anos, a quimioterapia tem alcançado êxito acentuado no combate ao câncer, de maneira que algumas neoplasias podem ser curadas com o uso dessa modalidade terapêutica, e em outras, obtém-se um efeito paliativo importante (ÁGUILA *et al.*, 1998). Além disso, pode-se dizer que a quimioterapia vem sendo a principal modalidade utilizada para tratar neoplasias sistêmicas, como neoplasias hematológicas, carcinomas ou sarcomas metastáticos (MOORE; FRIMBERGER, 2004).

Em medicina veterinária, a quimioterapia anticancerígena é assunto recente, sendo que as primeiras publicações de Cotter sobre protocolos de poliquimioterapia contra linfomas datam de 1983 (LANORE; DELPRAT, 2004). Desde então a oncologia veterinária avançou bastante, contudo, os fármacos e protocolos utilizados atualmente são frequentemente adquiridos e adaptados com base em experiências similares da oncologia humana. Tradicionalmente, os quimioterápicos são administrados na máxima dose tolerada pelo paciente (MUTSAERS, 2009). A máxima dose tolerada é definida como a dose que apresenta resposta mediana à moderada frente a uma toxicidade considerada severa em apenas 5% dos animais saudáveis de determinada espécie (DOBSON; HOHENHAUS; PEASTON, 2002).

A administração prática da quimioterapia leva em consideração o equilíbrio dinâmico entre a atividade citotóxica tumoral e a toxicidade aceitável para os tecidos normais do paciente, já que os fármacos utilizados não são seletivos para as células tumorais (RODASKI; NARDI, 2008). Assim, pode-se dizer que o alvo dos fármacos antineoplásicos são as células em divisão do organismo como um todo, através da interferência em processos responsáveis pela progressão no ciclo celular (GUSTAFSON; PAGE, 2013). Uma vez que a toxicidade é sempre esperada durante o tratamento, as pausas na quimioterapia podem durar em torno de 3 a 4 semanas ou até mais, variando de acordo com o fármaco empregado no tratamento. As pausas também permitem que os tecidos normais susceptíveis se recuperem antes da aplicação da próxima dose (LAQUENTE; VIÑALS; GERMÀ, 2007).

A quimioterapia pode ser utilizada de forma isolada, principalmente em hemopatias, como no caso dos linfomas, ou nos tumores venéreos transmissíveis (TVT) ou sarcoma de Sticker, no qual atua de forma curativa. Como adjuvante no tratamento, sua indicação é mais frequente e pode ser instituída após cirurgia de tumores com alto potencial metastático; de maneira citorrredutora antes de cirurgias, de forma a diminuir o volume do tumor a ser operado e ainda de maneira paliativa, oferecendo sobrevida a pacientes em situações em que nenhum outro tratamento pode ser instituído. O emprego da quimioterapia deve ser sempre precoce,

respeitando-se os intervalos de administração de forma rigorosa e monitorando sua toxicidade e efeito terapêutico (LANORE; DELPRAT, 2004).

### 3 TOXICIDADE ASSOCIADA AO USO DA QUIMIOTERAPIA

No tratamento das neoplasias humanas e dos animais domésticos, a quimioterapia antineoplásica tem sido a conduta de escolha, mesmo estando amplamente documentado que esses medicamentos podem provocar efeitos colaterais indesejáveis (PAGNANO *et al.*, 2000). No que tange aos animais de companhia, a quimiotoxicidade é documentada de maneira bem menos significativa do que no homem, sendo 5% a 40% contra 75% a 100% de efeitos colaterais, respectivamente (LANORE; DELPRAT, 2004). Entretanto, na Medicina Veterinária, ainda pode-se dizer que a toxicidade associada ao uso dos fármacos quimioterápicos é um dos maiores fatores limitantes da terapia, pois, diferentemente do que ocorre na medicina humana, a qualidade de vida de cães e gatos é sempre considerada tendo como base a intensidade dos efeitos colaterais. (DOBSON; HOHENHAUS; PEASTON, 2002).

As doses convencionais utilizadas foram desenvolvidas a partir de estudos fase I para a maioria dos agentes utilizados especificamente em animais de companhia. Todavia, as doses sugeridas para se iniciar a terapia representam um estimativa da máxima dose tolerada (MDT) em uma pequena população de animais, de maneira que a dose segura para cada paciente individualmente pode variar muito (GUSTAFSON; PAGE, 2013). Inúmeros são os motivos para essa variação farmacocinética dos fármacos utilizados entre os pacientes oncológicos e, dentre eles podemos citar: presença de doenças concomitantes ou disfunção orgânica, carga tumoral extrema, sensibilidade específica da raça (exemplo: collies com mutação no gene *ABCBI mut/mut*), considerações idiossincráticas (antecipação da reação fármaco-fármaco ou reações alérgicas ao fármaco) que irão determinar a modificação do protocolo e/ou da dosagem (UNDEVIA; GOMEZ-ABUIN; RATAIN, 2005).

#### **4 TIPOS DE TOXICIDADE**

Os efeitos citotóxicos dos fármacos antineoplásicos podem ser classificados quanto ao tempo em imediatos ou cumulativos. Reações de toxicidade imediata são constatadas em 24 a 48 horas após o tratamento e manifestam-se na forma de reações de hipersensibilidade, náuseas, vômitos e, no caso dos fármacos vesicantes, necrose tecidual. Efeitos tóxicos cumulativos podem aparecer após semanas, meses ou anos do término da quimioterapia, na forma de disfunções hepáticas, anormalidades cardíacas, distúrbios renais, entre outros (GUSTAFSON; PAGE, 2013).

Além da classificação acima exposta, as reações de toxicidade também podem ser categorizadas quanto ao tipo de duas maneiras diferentes: toxicidade específica ou toxicidade inespecífica. Quando uma toxicidade é considerada inespecífica, ela está relacionada diretamente ao efeito citotóxico do fármaco nos tecidos saudáveis do organismo. Quando considerada específica, esta toxicidade é relacionada ao fármaco utilizado, independentemente de sua ação sobre as células em ciclo (LANORE; DELPRAT, 2004).

## 5 TOXICIDADES INESPECÍFICAS

### 5.1 Toxicidade Hematológica

A toxicidade hematológica é considerada a complicação mais comum da quimioterapia (COUTO, 2010). É um importante fator limitante da quimioterapia, pois as citopenias que ocorrem podem comprometer o tratamento de maneira transitória ou definitiva. Em alguns casos, dependendo da intensidade da citopenia, faz-se necessário a redução das doses ou até mesmo a suspensão da aplicação do fármaco, prejudicando a eficácia do tratamento (LANORE; DELPRAT, 2004).

Por apresentar elevado índice mitótico e fração proliferativa, a medula óssea é sensível à maioria dos fármacos antineoplásicos atualmente utilizados (LANORE; DELPRAT, 2004). O termo mielossupressão é comumente aplicado para os efeitos tóxicos da quimioterapia na medula óssea (MOORE; FRIMBERGER, 2004), sendo caracterizada pelo decréscimo rápido da quantidade de leucócitos, plaquetas e eritrócitos circulantes (RODASKI; DE NARDI, 2008). A mielotoxicidade é um efeito que pode ser revertido com a interrupção do tratamento, pois as células de linhagens pluripotentes normalmente são encontradas em maior número em repouso, o que as torna insensíveis a quimioterapia. Com a finalização do tratamento, essas células voltam ao período ativo do ciclo celular, fazendo com que a medula óssea se recupere e volte a produzir células maduras (LANORE; DELPRAT, 2004).

Devido às diferentes meias vidas circulatórias dos tipos celulares, torna-se possível prever a linhagem celular que será acometida (GUSTAFSON; PAGE, 2013). A meia-vida dos neutrófilos granulócitos é de 6 a 12 horas, das plaquetas de 5 a 7 dias e das hemácias de 120 dias no cão e 70 dias no gato (LANORE; DELPRAT, 2004). Assim, a neutropenia é a primeira alteração, e a mais frequentemente diagnosticada, seguida da trombocitopenia e da anemia, sendo esta última raramente induzida pela quimioterapia em caninos e felinos, ocorrendo geralmente de forma tardia, após três ou quatro meses do início do tratamento (COUTO, 2010).

Os animais que recebem tratamento quimioterápico precisam ser constantemente monitorados para verificar a ocorrência, a duração e a gravidade da mielossupressão, principalmente através de exames laboratoriais como o hemograma, cálculo de índices hematimétricos (VCM, CHCM) e contagem de plaquetas (RODASKI; DE NARDI, 2008; PEREZ *et al.*, 2005).

#### 5.1.1 Trombocitopenia

Embora a trombocitopenia seja, provavelmente, tão comum quanto a neutropenia, ela é raramente grave o suficiente para causar hemorragias espontâneas. Em geral, na maioria dos cães com trombocitopenia induzida pela quimioterapia, a contagem de plaquetas permanece acima de 50.000 células por  $\mu\text{l}$  (microlitro) (COUTO, 2010). Em contagens inferiores a 50.000 plaquetas, o risco de hemorragia aumenta, devendo o veterinário ficar alerta para a presença de petéquias, equimoses ou sangramento de mucosas (MOORE; FRIMBERGER, 2004). A trombocitopenia induzida por quimioterapia é extremamente rara em gatos (COUTO, 2010).

### 5.1.2 Neutropenia

A neutropenia geralmente constitui-se na citopenia que limita a dosagem do fármaco empregado e, ocasionalmente, provoca sepse com risco de vida para cães. Em gatos, embora também ocorra, a neutropenia raramente oferece risco de provocar uma sepse identificável clinicamente (COUTO, 2010).

O nadir leucocitário é o momento no qual o número de granulócitos é o mais baixo após uma sessão de quimioterapia. Em geral, este nível é constatado, para a maioria dos fármacos utilizados, uma semana após o início do tratamento, persistindo por 3 a 5 dias. Após o nadir, a medula óssea leva em média duas semanas para se recuperar, o que leva a recomendação de um intervalo de três semanas entre cada duas sessões, podendo variar de acordo com o fármaco anticancerígeno empregado (LANORE; DELPRAT, 2004).

De modo geral, a mielossupressão é considerada intensa quando a contagem de granulócitos é menor que 1.000  $\mu\text{l}$ , o que torna necessário interromper o protocolo quimioterápico. Quando se trata de uma mielossupressão moderada, entre 1.000 a 2.000 granulócitos/ $\mu\text{l}$ , é recomendado que a dose do fármaco seja reduzida em 50%. Em ambos os casos, a dosagem completa dos fármacos antineoplásicos pode ser retomada quando a contagem de leucócitos voltar ao normal (RODASKI; DE NARDI, 2008).

## 5.2 Toxicidade gastrointestinal

Embora menos comuns do que a mielossupressão, os problemas digestivos encontram-se entre os tipos de toxicidade mais comumente observados. Contudo, com relação a repercussão clínica, a toxicidade gastrointestinal é menos grave do que a toxicidade hematológica (LANORE; DELPRAT, 2004). Os efeitos tóxicos da quimioterapia no sistema

gastrintestinal são caracterizados principalmente pelo aparecimento de anorexia, diarreia e vômito (GUSTAFSON; PAGE, 2013).

A toxicidade gastrintestinal gera consequências como a diminuição da qualidade de vida do paciente, deficiências nutricionais, atraso nas próximas sessões, redução de doses e aumento nos custos do tratamento (VAIL, 2009). Durante a quimioterapia, cuidados especiais devem ser tomados com o paciente, de maneira a evitar complicações gastrintestinais, pois tais efeitos colaterais diminuem o entusiasmo do tutor em continuar com o tratamento ( RODASKI; DE NARDI, 2008; GUSTAFSON; PAGE, 2013).

A toxicidade gastrintestinal pode se manifestar de maneira leve e auto-limitante, moderada ou severa. A forma aguda ocorre dentro de 24 horas após a aplicação do quimioterápico. A forma tardia, que ocorre entre 2 e 5 dias após a administração da quimioterapia é mais comumente encontrada, e geralmente ocorre por consequência da irritação e inflamação da camada mucosa do intestino, que resulta no aparecimento dos sinais de inapetência, náusea e vômito, acompanhados ou não de diarreia (VAIL, 2009).

### 5.2.1 Náusea e vômito

A náusea e o vômito induzidos pela quimioterapia ocorrem por consequência de danos diretos às células do epitélio intestinal ou por meio da estimulação nervosa de quimiorreceptores encontrados no tubo digestivo (GUSTAFSON; PAGE, 2013). As consequências desse tipo de toxicidade e sua gravidade variam em razão do quimioterápico utilizado, porém, com frequência, o tratamento sintomático leva à remissão dos sinais clínicos (LANORE; DELPRAT, 2004).

A ocorrência dos vômitos é imprevisível e nem sempre ocorre no paciente que está recebendo quimioterapia antineoplásica, sendo uma resposta individual de cada animal (RODASKI; DE NARDI, 2008). Pacientes com potenciais eméticos severos e/ou moderados deve ser medicado adequadamente (LANORE; DELPRAT, 2004).

### 5.2.2 Outras toxicidades digestivas

Devido ao fato da quimioterapia provocar toxicidade em todos os tecidos de renovação rápida, todos os locais do trato digestivo, que são compostos por mucosa em constante recomposição, estão sujeitos ao estabelecimento de processos inflamatórios como estomatites, gastrites, enterites e colites (LANORE; DELPRAT, 2004).

As estomatites, ao contrário do que acontece em humanos, são incomuns nos carnívoros (LANORE; DELPRAT, 2004), entretanto, devido à flora microbiana bucal significativa, é maior o risco de septicemia originária da cavidade bucal, nos momentos de neutropenia e o desenvolvimento de infecções dentárias como periodontites (VAIL, 2009).

A diarreia pode apresentar-se de duas formas, sendo a primeira menos grave e com sintomas de uma diarreia branda do intestino delgado. Os sintomas surgem dois a três dias após a medicação e desaparecem com o tratamento sintomático. A segunda forma, de ocorrência rara, manifesta-se na forma de uma colite hemorrágica, que surge em média cinco dias após a sessão, sendo, na maioria das vezes necessária a internação do paciente para estabilização do quadro (LANORE; DELPRAT, 2004).

Cabe ainda ressaltar os fatores relacionados com a perda de peso, massa muscular e tecido adiposo, juntamente com anorexia dos pacientes oncológicos, gerando caquexia neoplásica. Esta é uma síndrome bem caracterizada na medicina humana, com estudos demonstrando uma prevalência entre 31 a 87% dos pacientes tratados com quimioterapia (DEWYS *et al.*, 1980). Diferente do que acontece com cães e gatos, sabe-se que no paciente humano fatores psicológicos como ansiedade, estresse, depressão e medo, são de relevância no desenvolvimento da anorexia, que leva à severa perda de peso. Em animais, a perda de apetite costuma ser temporária e secundária aos efeitos gastrintestinais da terapia, de maneira que não costuma interferir significativamente na condição corporal dos pacientes (RODASKI; DE NARDI, 2008; MICHEL; SORENMO; SHOFER, 2004).

## 6 TOXICIDADES ESPECÍFICAS

### 6.1 Urotoxicidade

Embora de ocorrência mais rara, o trato urinário de pequenos animais também pode ser afetado negativamente por fármacos antineoplásicos. A nefrotoxicidade e a cistite hemorrágica estéril são as duas principais complicações que podem decorrer da quimioterapia (COUTO, 2010).

#### 6.1.1 Nefrotoxicidade

Embora diversos fármacos potencialmente nefrotóxicos sejam utilizados em pequenos animais, apenas a doxorrubicina, primariamente em gatos, cisplatina e o metotrexato em doses intermediárias a altas em cães são preocupantes na prática clínica (COUTO, 2010). Além destes, o piroxicam e a adriblastina também são citados pela literatura como fármacos antineoplásicos associados a injúria renal em cães e gatos (LANORE; DELPRAT, 2004; RODASKI; DE NARDI, 2008).

Os mecanismos da injúria renal causada pela quimioterapia ainda não são bem conhecidos, podendo estar relacionados à apoptose, necrose, peroxidação lipídica e aumento da concentração de cálcio intracelular (CAMARGO; SHOR, 1999). Dados de literatura sugerem que esse tipo de complicação decorra da diminuição na taxa de filtração glomerular, causando necrose secundária e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RODASKI; DE NARDI, 2008).

A nefrotoxicose causada pela taxa de filtração glomerular reduzida é o principal efeito colateral dose limitante. A toxicidade renal pode variar desde um leve aumento nos valores de uréia e creatinina até uma insuficiência renal irreversível (RODASKI; DE NARDI, 2008; RIOS; ANTUNES; BIANCHI, 2009). Contudo, tais efeitos podem ser evitados ou minimizados se uma hidratação adequada do paciente for mantida (LANORE; DELPRAT, 2004; RODASKI; DE NARDI, 2008).

Apesar da cisplatina ser o fármaco quimioterápico com maiores índices de nefrotoxicidade, com prevalência de insuficiência renal variando de 6 a 16% após seu uso (LANORE; DELPRAT, 2004; RODASKI; DE NARDI, 2008), a doxorrubicina também pode desenvolver insuficiência renal aguda e crônica em cães e gatos, através do uso de doses cumulativas (RODASKI; DE NARDI, 2008). A doxorrubicina pode causar nos gatos uma

toxicidade renal mais grave que a toxicidade cardíaca. Pelo fato deste tipo de toxicidade ser dose-dependente, preconiza-se que nos gatos não seja ultrapassado o número de oito sessões de quimioterapia com o fármaco. Cabe salientar que este fármaco não deve ser utilizado em animais com insuficiência renal (LANORE; DELPRAT, 2004).

### 6.1.2 Toxicidade vesical

A ciclofosfamida, um fármaco antineoplásico do grupo das mostardas nitrogenadas, frequentemente usada em protocolos poliquimioterápicos para linfomas de cães e gatos, é o principal fármaco relacionado à toxicidade vesical, que é caracterizada pelo aparecimento de cistite hemorrágica estéril (GUSTAFSON; PAGE, 2013). No homem, a toxicidade vesical é descrita após a utilização de ciclofosfamida e ifosfamida, porém, seu aparecimento pode ser aleatório e pouco usual devido a utilização de fluidoterapia em grandes doses e a associação frequente de corticosteróides com a quimioterapia (LANORE; DELPRAT, 2004; SOUZA *et al.*, 2000).

Segundo dados da literatura, a cistite hemorrágica estéril ocorre em aproximadamente 10% dos cães e em 1% a 3% dos gatos tratados com ciclofosfamida (DOBSON, 2014; COUTO, 2010). Também pode ocorrer pielonefrite hemorrágica asséptica pelo mesmo mecanismo da cistite, além de relatos de carcinoma de células de transição da bexiga (LANORE; DELPRAT, 2004).

A toxicidade vesical relacionada à ciclofosfamida se deve, principalmente, à formação da acroleína, um metabólico tóxico e extremamente irritante para a mucosa vesical que é excretado pelas vias urinárias, provocando inflamação local acompanhada de sangramentos. O aparecimento da cistite hemorrágica estéril está fortemente relacionado com a retenção urinária, responsável por aumentar o tempo de contato dos metabólitos irritantes com a mucosa vesical (COLVIN *et al.*, 1976; SOUZA *et al.*, 2000; LANORE; DELPRAT, 2004).

Clinicamente, os sinais da cistite hemorrágica estéril incluem hematúria, disúria e polaquiúria, sendo que, na urinálise e na cultura, não são observadas bactérias (RODASKI; DE NARDI, 2008). Os exames de urina são muito importantes no acompanhamento do paciente em tratamento, por permitir a detecção de hematúria, antes mesmo desta poder ser observada a olho nu (DOBSON, 2014).

Apesar da baixa incidência de cistite induzida por ciclofosfamida na medicina veterinária, medidas como hidratação adequada, diurese forçada, associação com corticosteróides, administração matinal do fármaco e estímulo da micção são indicadas para

minimizar este efeito colateral (GUSTAFSON; PAGE, 2013; RODASKI; DE NARDI, 2008). Na medicina humana, a administração profilática de 2-mercaptoetanosulfonato de sódio (MESNA), tem-se mostrado eficaz na prevenção da cistite hemorrágica em 85% dos casos, uma vez que neutraliza os efeitos tóxicos da acroleína sobre a parede vesical (RODASKI; DE NARDI, 2008; SOUZA *et al.* 2000).

## 6.2 Toxicidade dermatológica

A toxicidade dermatológica é considerada de ocorrência rara em pequenos animais. Entretanto, três tipos de toxicidades dermatológicas podem ocorrer, sendo elas: necrose tecidual local causada pelo extravasamento do quimioterápico, alopecia com retardo no crescimento piloso e hiperpigmentação (COUTO, 2010).

### 6.2.1 Alopecia, retardo no crescimento piloso e hiperpigmentação

A alopecia é frequentemente o maior receio dos tutores, porém, não costuma ser observada com frequência nos animais em tratamento quimioterápico, representando menos de 10% dos casos (LANORE; DELPRAT, 2004; GUSTAFSON; PAGE, 2013). Em cães e gatos submetidos ao tratamento quimioterápico, o retardo no crescimento piloso é mais comum do que a alopecia. Isto ocorre em contraste com a situação observada em pacientes humanos, nos quais a alopecia grave do couro cabeludo é uma complicação previsível do tratamento (COUTO, 2010).

Embora a alopecia seja mal vista pelos tutores, ela não tem consequências clínicas e seu caráter reversível deve ser sempre elucidado, não impedindo a continuação do tratamento instituído (MOORE; FRIMBERGER, 2004). De acordo com o quimioterápico utilizado, a alopecia pode ocorrer de forma rápida, como no caso da doxorrubicina, onde somente uma sessão já é o suficiente para causar a queda dos pelos; ou de forma mais lenta e progressiva, como nos casos da ciclofosfamida e da vincristina (LANORE; DELPRAT, 2004).

Nos cães, em algumas raças de pelagem mais abundante e lanosa como os *Poodles*, *Terriers* e *Old English Sheepdog*, a alopecia pode ocorrer de forma mais evidente, apesar de um novo crescimento piloso poder ser observado após quatro a oito semanas após sua perda. Nas raças de pelo curto, como os *Boxers*, a alopecia é pouco marcante. Nos felinos a perda das vibrissas é mais comum e, ocasionalmente, os pelos corporais poderão passar por alterações de coloração (MOORE; FRIMBERGER, 2004).

### 6.2.2 Toxicidade tissular local

A toxicidade tissular local corresponde a uma reação local causada pela aplicação de quimioterápicos na região perivascular, por ocasião de mau colocação do cateter intravenoso ou extravasamento durante a sessão de quimioterapia. Os fármacos mais frequentemente envolvidos neste tipo de reação são a doxorubicina, a vincristina e a vimblastina, induzindo reações locais que podem variar desde um leve processo inflamatório (celulite) até necrose cutânea grave (LANORE; DELPRAT, 2004).

A necrose tecidual resultante do extravasamento dos fármacos supracitados pode ser ocasionalmente observada em cães, porém, é extremamente rara em gatos. A patogênese dessa toxicidade ainda não está bem elucidada: acredita-se que ocorra pela liberação de radicais livres, o que explica o aspecto crônico das lesões, que podem ser observadas até três ou quatro semanas após a aplicação, no caso da doxorubicina (LANORE; DELPRAT, 2004; COUTO, 2010).

Os sinais clínicos de toxicidade tissular local incluem dor, prurido, eritema, dermatite úmida e necrose da área afetada, podendo ocorrer um grande desprendimento de tecido. A necrose tecidual associada ao extravasamento da doxorubicina costuma ser mais severa do que a associada ao extravasamento de outros agentes, pelo fato do fármaco ser extremamente cáustico e persistir nos tecidos por até 16 semanas (COUTO, 2010). Caso ocorra necrose ou gangrena severas causadas por contaminação anaeróbica, a área atingida deve ser cirurgicamente debridada, podendo necessitar de enxertos de pele, uma vez que a cicatrização é lenta e quase impossível em grandes áreas e, em alguns casos, também pode ser necessária a amputação do membro (LANORE; DELPRAT, 2004; COUTO, 2010).

Figura 1 - Cão sem raça definida, 6 anos, com severa reação após extravasamento de doxorubicina. Aparência das lesões no membro torácico esquerdo: (A) 3 dias, (B) 7 dias e (C) 21 dias após a infusão, data em que o membro foi amputado.



Fonte: (THAMM e VAIL, 2007, p. 5)

Além da necrose tecidual, alguns *retrievers*, como Labrador e *Golden Retriever* parecem sentir dor e prurido ao redor do local onde ocorreu a injeção intravenosa, mesmo quando a droga foi sabidamente aplicada no meio intravascular. Este desconforto faz com que o animal lamba o local, o que pode gerar uma dermatite piotraumática, também conhecida como hot spot, algumas horas após a injeção. Nestes cães, a lesão pode ser prevenida através do uso de colar elizabetano ou bandagem no local da aplicação (COUTO, 2010).

### 6.2.3 Outras toxicidades dermatológicas

Além da ocorrência das toxicidades tissulares discutidas acima, outros tipos de toxicidade dermatológica podem ocorrer em pequenos animais em decorrência do tratamento antineoplásico. Hiperpigmentação ou hipopigmentação da pele podem ocorrer de forma localizada ou generalizada pelo corpo do animal. As unhas/ garras podem sofrer descoloração, corrosão e ficar enfraquecidas, levando a perda parcial ou completa, com dor. Reações de fotosensibilidade podem ocorrer através de eritema doloroso ou não, com ou sem descamação. Também poderão ser observadas reações actínicas na pele e descamações finas que podem variar o grau de esfoliação (VETERINARY..., 2004).

### 6.3 Reações de hipersensibilidade

São vários os agentes antineoplásicos que podem causar anafilaxia imediata ou reações anafilatóides tardias em animais (THAMM; VAIL, 2007). Os fármacos que se relacionam principalmente com reações anafiláticas e podem induzir ao choque histamínico são a doxorrubicina e a L-asparaginase (LANORE; DELPRAT, 2004). Os órgãos mais atingidos no cão são o trato gastrointestinal e a pele, durante ou imediatamente após a administração dos agentes quimioterápicos. Os pulmões são o órgão mais afetado no gato, porém, as reações de hipersensibilidade a agentes anticâncer são extremamente raras nesses animais (THAMM; VAIL, 2007; COUTO, 2010).

Estudos relatam uma frequência de 10% de reações anafiláticas ligadas ao uso da doxorrubicina. Todavia, essas reações podem se tornar extremamente raras se forem respeitadas as recomendações de infusão lenta do fármaco, uma vez que a ativação mastocitária é relacionada com a concentração plasmática da doxorrubicina, principalmente durante o pico plasmático. Já no caso da L-asparaginase, que é uma molécula capaz de induzir uma ativação inespecífica de mastócitos e granulócitos basófilos, as reações anafiláticas são bem frequentes, em torno de 15% dos casos, quando o fármaco é aplicado por via intravenosa ou intraperitoneal (LANORE; DELPRAT, 2004).

O paciente pode apresentar desde sintomas leves como prurido, edema facial, pápulas, eritema da pele e membranas mucosas, meneios de cabeça (causados pelo prurido nas orelhas) e inquietação; até reações de salivação intensa, tremores, vômitos e dispneia. Em casos extremos, pode ocorrer choque hipotensivo. Na prática, os sintomas geralmente são transitórios e sem gravidade clínica (THAMM; VAIL, 2007; LANORE; DELPRAT, 2004).

A maioria das reações anafiláticas pode ser prevenida através da aplicação de anti-histamínicos prévios a sessão de quimioterapia ou até mesmo mudando-se a via de administração da droga, como no caso da L-asparaginase, preferindo-se a aplicação intramuscular ou subcutânea à intravenosa. No caso da doxorrubicina, onde somente a administração intravenosa é indicada, o agente deve ser diluído e administrado em infusão lenta (COUTO, 2010).

O tratamento destas reações inclui a descontinuidade imediata da administração do agente, juntamente com o uso de anti-histamínicos. Uma vez que a reação for atenuada, a aplicação do agente quimioterápico pode ser continuada (COUTO, 2010). No caso de animais que apresentaram reações de hipersensibilidade, é indicado o uso preventivo de anti-

histamínicos 15 ou 20 minutos antes das sessões de quimioterapia subsequentes (THAMM; VAIL, 2007).

Figura 2: Reação anafilática em cão da raça Golden Retriever: angioedema da face desenvolvido após injeção de L-asparaginase.



Fonte: (THAMM; VAIL, 2007, p. 6)

#### 6.4 Cardiotoxicidade

A toxicidade cardíaca relacionada a quimioterapia é frequentemente um fator limitante da terapia (LANORE; DELPRAT, 2004; RODASKI; DE NARDI, 2008) e a doxorrubicina, um fármaco do grupo das antraciclinas, o principal fármaco envolvido. A doxorrubicina está entre os quimioterápicos utilizados com grande frequência, tanto na medicina humana quanto na medicina veterinária, para tratamento de diferentes neoplasias malignas, especialmente tumores sólidos, leucemias e linfomas (SANTOS *et al.*, 2009).

A substância responsável pela toxicidade da doxorrubicina é o doxorribinol, principal metabólito da doxorrubicina depois da oxirredução hepática. O doxorribinol favorece a liberação de histamina e induz a reações de hipersensibilidade tipo I (manifestadas na forma cutânea) e arritmias cardíacas, sendo que seu efeito tóxico não é dose-dependente. Na medicina veterinária, a cardiotoxicidade causada pela doxorrubicina pode ser observada com maior frequência em cães, e em menor grau, em gatos (LANORE; DELPRAT, 2004).

A doxorrubicina atua no miocárdio, fazendo com que sua capacidade de contração diminua progressivamente, o que leva o animal a desenvolver uma cardiomiopatia dilatada

(CMD). Em pacientes nos quais existe a tendência de função ventricular reduzida, como por exemplo, em algumas raças predispostas (*Boxer, Dogue Alemão, Doberman*), é importante a adoção de cuidados especiais e a realização de ecocardiografia prévia a todas as sessões de quimioterapia com doxorubicina. Além disso, cães e gatos com distúrbios rítmicos pré-existentes ou contratilidade do miocárdio prejudicada, não devem receber doxorubicina (COUTO, 2010).

Os efeitos cardiotoxicos causados pelo uso da doxorubicina podem ser classificados em agudos, subagudos, crônicos e tardios. Na forma aguda, a cardiotoxicidade ocorre durante ou imediatamente após a administração do fármaco, manifestando-se por meio de arritmias, hipotensão e vasodilatação, principalmente se a recomendação de aplicação lenta do fármaco não for respeitada. A forma subaguda, de ocorrência incomum, manifesta-se como pericardite e/ou miocardite, em torno de 24 a 72 horas após a sessão de quimioterapia (WOJTACKI; LEWICKA-NOWAK; LESNIEWSKI-KMAK, 2000).

A forma crônica se desenvolve semanas ou meses após o término do tratamento e é caracterizada pelo aparecimento de cardiomiopatia dilatada com desenvolvimento subsequente de disfunção contrátil e insuficiência cardíaca congestiva. A forma tardia é semelhante à forma crônica, podendo manifestar-se meses ou até mesmo anos após o término do tratamento quimioterápico (WOJTACKI; LEWICKA-NOWAK; LESNIEWSKI-KMAK, 2000).

A toxicidade crônica é considerada cumulativa, sendo que em animais domésticos a dose cumulativa é significativamente menor que em humanos (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2007). Em cães, a ocorrência de cardiomiopatia e insuficiência cardíaca congestiva são relatados ocorrendo em uma dose total variando de 122 a 400 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal, enquanto em seres humanos, esses efeitos são propensos a ocorrer após o uso de uma dose total maior do que 550 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal (BANCO *et al.*, 2011). Nos gatos, não se recomenda ultrapassar uma dose de 90 mg/m<sup>2</sup> (SOUZA; CAMACHO, 2006). Também é recomendado uma dose mínima administrada, que não ultrapasse seis sessões para cães, o que limita a monoterapia a 18 semanas, e oito sessões para gatos (COUTO, 2010).

Clinicamente, a cardiotoxicidade se manifesta através dos sinais clássicos de insuficiência cardíaca, como intolerância ao exercício, tosse e ascite, juntamente com emagrecimento progressivo e anorexia. Pelo caráter irreversível dos efeitos adversos causados pelo fármaco, torna-se importante a realização de exames de rotina, que incluem radiografia de tórax, eletrocardiograma e ecocardiografia para completa avaliação cardíaca do paciente. A diminuição da fração de ejeção ventricular, que pode ser observada na ecocardiografia, é o principal sinal a ser investigado (SOUZA e CAMACHO, 2006).

Tanto em cães quanto nos seres humanos, o teste mais sensível para monitoramento precoce da cardiotoxicidade associada à doxorrubicina é a biópsia do miocárdio, no entanto, a invasividade do procedimento impede que essa técnica seja empregada rotineiramente (BANCO *et al.*, 2011). Sendo assim, o único método simples de redução dos riscos consiste na administração da doxorrubicina de forma lenta e diluída, o que faz diminuir o pico plasmático da droga, principal responsável pela formação de radicais livres. O uso de altas doses de vitamina E também parece ser um poderoso antioxidante capaz de reduzir os efeitos colaterais (COUTO, 2010).

Por fim, cabe ressaltar a importância da realização de ecocardiografia a cada 3 sessões de quimioterapia (9 semanas) como forma de controle dos danos causados pela doxorrubicina, além de sempre respeitar o número máximo de sessões preconizadas (6 em cães e 8 em gatos) (COUTO, 2010).

## **6.5 Neurotoxicidade**

A toxicidade neurológica é considerada de ocorrência rara na medicina veterinária. Os fármacos citostáticos associados com maior frequência à ocorrência de neurotoxicidade são o 5-fluorascil, a cisplatina, a vincristina e a vimblastina (LANORE; DELPRAT, 2004; RODASKI; DE NARDI, 2008).

### **6.5.1 Toxicidade neurológica do 5-fluorascil**

O 5-fluorascil é um agente totalmente contra indicado em felinos, pois provoca uma neurotoxicidade constante, que pode gerar desde ataxia cerebelar e convulsões até levar o animal à morte (RODASKI; DE NARDI, 2008). No cão, a toxicidade é constante na dose de 200mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal e na dose de 150mg/m<sup>2</sup>, aparece de forma aleatória, podendo manifestar-se na forma de crises de excitação, alucinações, ataxia, tremores e convulsões, que também podem levar o animal à óbito. Ao ser diagnosticada toxicidade neurológica pelo 5-fluorascil o prognóstico é ruim, sendo grave ou fatal na maioria dos casos. As crises normalmente tem origem em um episódio de convulsão ou através de edema cerebral (LANORE; DELPRAT, 2004).

### **6.5.2 Toxicidade neurológica da cisplatina**

Também envolvida no aparecimento de toxicidade neurológica, a cisplatina é responsável pelo desenvolvimento de ototoxicidade (HYPPOLITO *et al.*, 2003). Diversos estudos demonstram que esse fármaco provoca danos tanto em doses agudas elevadas como em doses cumulativas, gerando o comprometimento das células ciliares externas (SOCKALINGAM *et al.*, 2000). Em humanos, a cisplatina causa perda auditiva bilateral e irreversível, com zumbido associado e comprometendo a audição de altas frequências (4.000 Hz a 8.000 Hz) (SOCKALINGAM *et al.*, 2000; STENGES *et al.*, 1998). Estudos apontam a presença de ototoxicidade em 7-90% dos pacientes humanos que recebem doses de até 120 mg/m<sup>2</sup> de cisplatina por ciclo (BARABAS *et al.*, 2008).

Nos cães o diagnóstico das perdas auditivas é sutil e as consequências clínicas são pequenas (LANORE; DELPRAT, 2004). Enquanto os seres humanos costumam manifestar esta toxicidade através de um zumbido agudo nos ouvidos e ouvindo sons de forma diferente, pequenos animais podem expressá-la através de uma resposta inadequada ou uma resposta forte e incomum para o comportamento normal do animal frente a um estímulo auditivo, como por exemplo, episódios de hiperatividade ou vocalização em excesso (BARABAS *et al.*, 2008). Crises convulsivas também podem ocorrer durante o tratamento com cisplatina (LANORE; DELPRAT, 2004).

O mecanismo da ototoxicidade da cisplatina ainda não está elucidado, mas acredita-se que envolva recrutamento espontâneo de neurônios adjacentes, correntes anômalas de fluidos cocleares ou má modulação da membrana de movimento (BARABAS *et al.*, 2008). No entanto, cabe ressaltar que o sistema vestibular não é afetado (OISHI; TALASKA; SCHACHT, 2012).

### 6.5.3 Toxicidade neurológica da vincristina e da vimblastina

A vincristina, assim como a vimblastina, é capaz de provocar neuropatias essencialmente periféricas, sendo que os distúrbios são relativamente raros e reversíveis com o término do tratamento. O gato parece ser mais sensível a esses efeitos do que o cão, apresentando constipação e andar plantígrado. O mecanismo da toxicidade neurológica da vincristina se dá pela sua capacidade de coibir a polimerização da tubulina, inibindo a condução dos neuromediadores ao longo dos axônios neuronais (LANORE; DELPRAT, 2004).

Por fim, cabe ressaltar que apesar de rara, a toxicidade neurológica é um evento clínico que merece especial atenção, uma vez que é um fator limitante ao uso de uma gama de fármacos importantes em oncologia veterinária, limitante da dose e que pode até mesmo levar o paciente à óbito (AFONSECA; SILVA; GIGLIO, 2010).

## 6.6 Toxicidade pulmonar

A toxicidade pulmonar ou respiratória associada aos fármacos antineoplásicos é considerada de ocorrência incomum em cães e gatos, uma vez que a grande maioria dos fármacos que causam esse efeito são pouco utilizados em medicina veterinária. Entretanto, quando esse tipo de toxicidade ocorre, possui a característica de ser potencialmente fatal (LANORE; DELPRAT, 2004; RODASKI; DE NARDI, 2008).

Os efeitos colaterais são clinicamente mais significativos com a administração de bleomicina, bussulfano, mitomicina e nitrosuréias. Eventualmente, podem ser associados ao uso da ciclofosfamida, do clorambucil, do melfalano, do metotrexato, da citarabina e da procarbazina. Sabe-se que alguns fatores como doença pulmonar anterior, idade avançada, tratamento com mais de um agente antineoplásico tóxico ao pulmão e até mesmo insuficiência renal ou hepática podem intensificar essas complicações (RODASKI; DE NARDI, 2008).

Nos gatos em particular, a cisplatina causa uma toxicidade pulmonar invariavelmente letal. Sinais agudos de dispneia manifestam-se em 48 a 96 horas após a administração do fármaco, em doses de 60 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal, culminando na morte do animal. Na necropsia, podem ser encontrados hidrotórax grave, edema pulmonar e mediastinal (BARABAS *et al.*, 2008). Acredita-se que a toxicidade da cisplatina nesta espécie seja relacionada com o surgimento de microangiopatia nos capilares alveolares (LANORE; DELPRAT, 2004).

Em razão do grande risco, a cisplatina não deve ser administrada em felinos (COUTO, 2010). A utilização de cisplatina encapsulada em lipossomas foi investigada em gatos. Estudos com o fármaco nessa forma não evidenciaram toxicidade pulmonar, porém, todos os animais apresentaram pirexia transitória e/ou vômitos, letargia e inapetência (BARABAS *et al.*, 2008). Como alternativa de tratamento, a carboplatina, um derivado da cisplatina que não causa intoxicação pulmonar, pode ser utilizada nos felinos (COUTO, 2010).

Em cães, a bleomicina é apontada como causa de pneumonia intersticial e fibrose pulmonar. Estudos apontam que cães tratados com altas doses e por longos períodos com bleomicina desenvolveram toxicidade pulmonar, porém, como na prática são utilizadas doses baixas e por curtos períodos, esse tipo de toxicidade tende a não se manifestar. Toda e qualquer infecção pulmonar causada pela quimioterapia deve ser investigada e descartada antes de suspeitar-se de toxicidade pulmonar (COUTO, 2010).

## 6.7 Síndrome da lise tumoral

A síndrome da lise tumoral (SLT) é uma emergência oncológica de ocorrência rara em medicina veterinária, com a maioria dos casos envolvendo o cão (MYLONAKIS *et al.*, 2007). Ela ocorre a partir da rápida lise de células malignas, induzidas pela quimioterapia, por radiação ou até mesmo de forma espontânea. Através da destruição das células tumorais, o conteúdo intracelular, como fósforo, potássio e ácidos nucleicos chega a circulação sistêmica, excedendo a capacidade excretória dos rins, gerando distúrbios metabólicos e eletrolíticos (VICKERY; THAMM, 2007).

Em medicina humana, diversos fatores clínicos são associados com o aumento do risco de desenvolver SLT. Doença avançada, tumores grandes, de alta fração proliferativa e envolvimento abdominal impõem um risco maior ao paciente. Pelo fato da depuração renal ser o principal mecanismo de excreção do fosfato de potássio e ácido úrico, fatores como insuficiência renal pré-existente ou desidratação também aumentam o risco para o desenvolvimento da síndrome. Segundo VICKERY e THAMM (2007) esses fatores também parecem se aplicar aos pacientes caninos.

Na medicina veterinária, a síndrome da lise tumoral tem sido associada com quimioterapia ou radioterapia no tratamento de linfomas. Também há relatos de sua ocorrência após o tratamento cirúrgico de hemangiossarcomas (MARTIN; ACIERNO, 2010). São considerados fatores de risco a presença de doença avançada, enzima fosfatase alcalina (FA) elevada antes do tratamento, rápida regressão tumoral e doença renal pré-existente. A agressividade da quimioterapia pode precipitar a ocorrência de SLT, embora o momento para sua ocorrência seja de difícil previsão (MYLONAKIS *et al.*, 2007).

No caso dos linfomas, a explicação se deve ao fato dos linfócitos malignos conterem aproximadamente 4 vezes a quantidade de fósforo de um linfócito normal. O rápido rompimento destas células resulta em uma hiperfosfatemia, seguida de hipocalcemia, causada pela precipitação de fosfato de cálcio nos tecidos, incluindo os túbulos renais. As neoplasias de ordem hematológica possuem um grande volume de ácidos nucleicos, por causa da sua alta necessidade de síntese de DNA, assim, nestes tipos de tumor, a lise das células malignas resulta numa alta concentração de purinas no sangue periférico (VICKERY; THAMM, 2007).

Clinicamente, a síndrome da lise tumoral é caracterizada por letargia, vômitos, diarreia hemorrágica e choque (MARTIN; ACIERNO, 2010). Bioquimicamente, provavelmente a hiperfosfatemia seja o indicador mais consistente da ocorrência de SLT, podendo aparecer de forma isolada ou juntamente com azotemia renal (MYLONAKIS *et al.*,

2007). O paciente pode ainda apresentar hipercalemia, hipocalcemia, hiperuricemia e acidose metabólica (MARTIN; ACIERNO, 2010).

Sinais clínicos de hipocalcemia, como tetania, arritmias cardíacas, síncope ou convulsões podem ser observados em alguns casos. Já o potássio, cátion em maior quantidade no meio intracelular, ao mover-se para a circulação sistêmica causa a hipercalemia, que pode resultar em letargia, fraqueza, bradicardia, síncope e arritmias cardíacas com risco de vida (VICKERY; THAMM, 2007). No eletrocardiograma, podem ser observados onda P diminuída e onda T em “tenda” (LANORE; DELPRAT, 2004).

Os cães, com exceção dos Dálmatas e Buldogues Ingleses, realizam a oxidação do ácido úrico a alantoína no fígado, através da enzima uricase. Esta pequena diferença no metabolismo das purinas é responsável por prevenir que a maioria dos cães desenvolva hiperuricemia, sintoma comumente observado na medicina humana e caracterizado pela alta concentração de ácido úrico na circulação sanguínea. Em teoria, os Dálmatas e os Buldogues Ingleses são mais suscetíveis a hiperuricemia associada à SLT porque essas raças não possuem a enzima uricase (VICKERY; THAMM, 2007).

Existem também relatos de colestase induzida por inflamação em pacientes veterinários com infecções extra-hepáticas. Ocorre a possibilidade de um cão com resposta inflamatória induzida pela SLT desenvolver colestase por causa do efeito de mediadores inflamatórios presentes nos sais biliares ligados ao hepatócito (VICKERY; THAMM, 2007).

Coagulação intravascular disseminada (CID) também pode ser diagnosticada em decorrência da SLT. Choque, inflamação sistêmica e neoplasias são fatores presentes na SLT que podem gerar CID (VICKERY; THAMM, 2007). A CID tem sido observada em cães doentes terminais diagnosticados com SLT, provavelmente representando uma condição paraneoplásica. Seu diagnóstico laboratorial é baseado em uma combinação de alterações: trombocitopenia, tempo de protrombina (TP) e tempo parcial de tromboplastina (TTPa) prolongados e elevação nos níveis de degradação de fibrinogênio, embora doença hepática grave também possa produzir essas mesmas alterações (MYLONAKIS *et al.*, 2007).

Estudos publicados sobre caninos diagnosticados com SLT indicam que pacientes predispostos, ou seja, aqueles com linfoma e elevada carga tumoral, devem ser identificados e acompanhados de perto, especialmente durante o período de quimioterapia de indução. O reconhecimento precoce e a utilização de fluidoterapia agressiva juntamente com a correção dos distúrbios ácido-básicos e eletrolíticos podem reduzir as taxas de mortalidade causadas pela síndrome (MYLONAKIS *et al.*, 2007).

## 6.8 Pancreatite

Embora não seja uma complicação previsível, a pancreatite pode ocorrer em cães como consequência do tratamento quimioterápico e imunossupressivo, mas não é relatada em gatos. Na medicina veterinária, está relacionada principalmente com a L-asparaginase e com protocolos de quimioterapia combinada (COUTO, 2010). A L-asparaginase é indicada para o tratamento de caninos e felinos com linfossarcomas e leucemias linfóides (SCHLEIS *et al.*, 2011).

A pancreatite associada à L-asparaginase é uma forma de toxicidade pouco comum. A literatura humana indica incidência entre 0,7% e 18%. Na oncologia veterinária, sua incidência não é conhecida, porém, sabe-se que é extremamente baixa e não bem documentada. Os mecanismos por trás da pancreatite associada a L-asparaginase ainda são desconhecidos, porém, acredita-se que haja efeito sinérgico de medicações utilizadas em conjunto. A L-asparaginase é normalmente administrada juntamente com outros fármacos, como corticosteróides e alcaloides da vinca, os quais acredita-se que também sejam associados com o desenvolvimento de pancreatite (SCHLEIS *et al.*, 2011).

Confirmar um diagnóstico de pancreatite pode ser difícil: os sinais clínicos no cão costumam ser vagos e podem envolver anorexia, vômitos, depressão e dor abdominal, manifestando-se de 1 a 5 dias após o início da quimioterapia (COUTO, 2010; SCHLEIS *et al.*, 2011). A ultra-sonografia abdominal pode ser um exame altamente específico para a pancreatite quando critérios rigorosos são aplicados, porém, alterações no exame não são presentes em 100% dos casos. A enzima lipase pancreática (PLI) tem sido o meio de diagnóstico mais específico utilizado para detectar a pancreatite canina (SCHLEIS *et al.*, 2011).

Um recente estudo realizou uma tentativa de prospectar a incidência de pancreatite clínica e subclínica após a administração de L-asparaginase em 52 pacientes caninos diagnosticados com linfoma através da avaliação de sinais clínicos em conjunto com a detecção da imunorreatividade da lipase pancreática canina. Nenhum cão utilizado no experimento que recebia somente L-asparaginase demonstrou evidências de pancreatite clínica e/ou evidenciou mudanças nas concentrações de PLI antes e depois da administração do quimioterápico. Além disso, cães que demonstraram sinais clínicos compatíveis com pancreatite após a quimioterapia não obtiveram concentrações de PLI superiores a 400 mg/L, valor correspondente a um teste positivo para pancreatite (WRIGHT *et al.*, 2009).

Estes resultados podem indicar que os sinais clínicos notados nos pacientes foram secundários a gastrite induzida pela quimioterapia. No entanto, foi demonstrado que 14% dos

cães tratados com L-asparaginase e vincristina concomitantemente obtiveram elevações nos níveis de PLI. Mesmo com um pequeno número de cães avaliados no estudo, os autores alertam para a administração concomitante de L-asparaginase e vincristina a pacientes caninos com linfoma e fatores predisponentes à pancreatite (WRIGHT *et al.*, 2009).

Por não se tratar de uma complicação previsível, torna-se difícil prevenir a pancreatite associada à quimioterapia. Assim, recomenda-se evitar o uso de L-asparaginase em cães com risco elevado de desenvolver pancreatite, como fêmeas obesas de meia idade ou animais idosos. Também convém alimentar os animais que recebem drogas com potencial de causar pancreatite com dietas de baixo teor de gorduras (COUTO, 2010).

## 6.9 Hepatotoxicidade

Também de ocorrência rara na oncologia animal, alterações hepáticas decorrentes do tratamento com quimioterápicos podem correr principalmente em cães. As drogas relacionadas com hepatotoxicidade são o metotrexato, a ciclofosfamida, a azatioprina e a lomustina. Esta última com maior frequência entre todas, além dos corticosteróides (COUTO, 2010). A lomustina é utilizada no tratamento de linfomas, mastocitomas, sarcomas histiocíticos e tumores do sistema nervoso central (HOSOYA *et al.*, 2009). Estudos indicam que pode causar hepatotoxicidade crônica, dose-dependente e cumulativa, manifestada tardiamente, de forma irreversível e fatal (KRISTAL *et al.*, 2004).

A hepatotoxicidade causada pela lomustina em cães é caracterizada por um súbito aumento nos níveis séricos de alanina amino-transferase (ALT) e de fosfatase alcalina (FA). Prolongamento no tempo de protrombina (TP) e cirrose também poderão ser observados em alguns casos. A avaliação histológica do parênquima hepático nestes pacientes poderá revelar deposição de gordura, cirrose e fibrose interlobular (HOSOYA *et al.*, 2009).

Embora a prevalência de hepatopatias clínicas em cães tratados com lomustina seja relativamente baixa, em torno de 6%, a prevalência de elevações nos níveis séricos de ALT, que pode indicar hepatotoxicidade subclínica, é alta, em torno de 18%. Elevações séricas na ALT podem ser constatados até mesmo em cães tratados com doses baixas de lomustina, a partir de 40 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal. Quando comparados, cães portadores de tumor sem hepatotoxicidade, e cães portadores de tumor com hepatotoxicidade, os últimos receberam significativamente mais doses de lomustina (4 contra 3) e uma dose total cumulativa mais alta (de 350 mg/m<sup>2</sup> contra 230 mg/m<sup>2</sup>) (KRISTAL *et al.*, 2004).

O mecanismo da injúria hepática causada pela lomustina ainda não é claramente compreendido, mas diversas hipóteses são propostas. Entre elas, acredita-se que embora o fármaco e seus metabólitos sejam excretados primariamente por via renal, excreção biliar e circulação enterohepática também possam ocorrer. Altas concentrações de metabólitos tóxicos na bile podem ser responsáveis pelos efeitos hepatotóxicos da lomustina (KRISTAL *et al.*, 2004).

Estudos indicam que a média de tempo para o aparecimento de hepatotoxicidade são 11 semanas após a última dose de lomustina administrada. Anormalidades funcionais hepáticas são reversíveis em baixas dosagens, mas as alterações histopatológicas são persistentes. Em dosagens altas, tanto as alterações bioquímicas como as histopatológicas tornam-se irreversíveis (KRISTAL *et al.*, 2004). Na maioria dos casos, com o aumento do intervalo entre as doses, e a diminuição da dosagem individual, as atividades de ALT e FA costumam reduzir. Segundo COUTO (2010), o uso de hepatoprotetores não mostrou proporcionar benefícios nos animais com hepatotoxicidade induzida pela lomustina.

## 6.10 Outras toxicidades

Por agirem de maneira sistêmica, os quimioterápicos podem causar os mais variados efeitos adversos, em praticamente todos os sistemas do corpo animal. Publicado pelo *Veterinary co-operative oncology group*, o documento de consenso sobre os eventos adversos gerados pela quimioterapia ou terapia antineoplásica biológica em cães e gatos, volume 1 (2004) cita, além dos efeitos adversos já discutidos nos capítulos anteriores, as seguintes alterações, separadas por sistema afetado, que podem se manifestar durante o tratamento com quimioterapia em cães e gatos:

- Sinais constitucionais gerais: letargia, fadiga, febre e perda de peso.
- Sistema endócrino: insuficiência adrenal, hipoparatiroidismo e intolerância à glicose.
- Sistema hepatobiliar/pâncreas: além das disfunções e/ou falência hepática, colecistite e alterações na bilirrubina, insuficiência pancreática exócrina.
- Sistema musculoesquelético: artrite não séptica, mudanças na marcha, deambulação, fraqueza muscular generalizada ou em áreas específicas e miosite.
- Sistema nervoso: apnéia, ataxia, encefalopatia, irritabilidade, disfunção do nervo laringotraqueal, e neuropatias generalizadas; mudanças de personalidade e comportamento, mudanças no nível de consciência, síncope e tremores.

- Sistema ocular: catarata, ceratoconjuntivite (síndrome do olho seco), glaucoma, ceratite, descolamento de retina, necrose escleral, uveíte, hemorragias, edemas oculares e epífora.
- Sistema reprodutivo: ginecomastia e descargas vaginais não infecciosas nas fêmeas, e infertilidade tanto em machos (oligospermia ou azoospermia) como em fêmeas (aumento do intervalo entre estros ou anestro).
- Sistema vascular: síndrome do vazamento vascular aguda, isquemia arterial periférica ou visceral, flebite, trombose e tromboembolismo, além de hemorragias e sangramentos espontâneos, petéquias, equimoses e hematomas (VETERINARY..., 2004).

## 7 CONCLUSÃO

Apesar de considerados de ocorrência rara quando comparados com a medicina humana, os efeitos colaterais associados ao uso da quimioterapia são, na maioria das vezes, um fator limitante da terapia pois levam a uma diminuição da qualidade de vida do paciente e consequente desestímulo por parte do tutor com o tratamento. Sendo assim, cabe ao médico veterinário conhecer os protocolos quimioterápicos, bem como a citotoxicidade associada aos fármacos empregados e as maneiras mais adequadas de controlar os efeitos indesejáveis, evitando assim, a necessidade de reduzir as doses ou interromper o tratamento. É de extrema importância que o médico veterinário disponha de informações e medicamentos adequados para lidar com os efeitos adversos da quimioterapia, uma vez que também fazem parte do tratamento do câncer, aumentando as chances de sucesso do tratamento, além da satisfação do cliente.

## REFERÊNCIAS

- AFONSECA, S. O.; SILVA, M. A. da C.; GIGLIO, A. Abordagem da neuropatia periférica induzida por quimioterapia. **Revista Brasileira de Medicina**, São Paulo, v. 67, n. 10, p. 20-25, nov. 2010.
- ÁGUILA, J. F. *et al.* Resistencia a drogas mediada por la glicoproteína p. **Revista Cubana de Oncologia**, Habana, v. 14, n. 2, p. 111-120, mayo/agosto 1998.
- ALBERTSSON, P.; LENNERNA, B.; NORRBY, K. Dose effects of continuous vinblastine chemotherapy on mammalian angiogenesis mediated by VEGF-A. **Acta Oncologica**, Stockholm, v. 47, n. 2, p. 293-300, 2008.
- BANCO, B. *et al.* Sudden Death in a Dog After Doxorubicin Chemotherapy. **Veterinary Pathology**, New York, v. 48, n. 5, p. 1035-1037, sept. 2011.
- BARABAS, K. *et al.* Cisplatin: a review of toxicities and therapeutic applications. **Veterinary and Comparative Oncology**, Oxford, v. 6, n. 1, p. 1-18, mar. 2008.
- BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. **Goodman & Gilman, as bases farmacológicas da terapêutica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Mc Graw, 2007. 2021 p.
- CAMARGO, S. M. R.; SHOR, N. Mecanismos celulares e moleculares da nefrotoxicidade pela cisplatina. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 21 n. 2, p. 71-81, jun. 1999.
- COLVIN, M. *et al.* Alkylating Properties of Phosphoramidate Mustard. **Cancer Research**, Chicago, v. 36, n. 3, p. 1121-1126, mar. 1976.
- COUTO, C. G. Complicações da quimioterapia do câncer. *In*: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. (Ed.). **Medicina interna de pequenos animais**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p. 1161-1170.
- DAGLI, M. L. Z.; LUCAS, S. R. R. Agentes antineoplásicos. *In*: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. (Ed.). **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 667-686.
- DE NARDI, A. B. *et al.* Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamento em cães atendidos no hospital veterinário da Universidade Federal do Paraná. **Archives of Veterinary Science**, Curitiba, v.7, n. 2, p. 15-26, 2002.
- DEWYS, W. D. *et al.* Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. **The American Journal of Medicine**, New York, v. 69, n. 4, p. 491-497, Oct. 1980.
- DOBSON, J. M. Reducing the side effects of cyclophosphamide chemotherapy in dogs. **Veterinary Record**, London, v. 174, n. 10, p. 248-249, mar. 2014.
- DOBSON, J. M.; HOHENHAUS, A. E.; PEASTON, A. E. Cancer chemotherapy. *In*: MADDISON, J. E.; PAGE, S. W.; CHURCH, D. B. (Ed.). **Small animal clinical pharmacology**. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders, 2002. p. 330-366.

- GUSTAFSON, D. L.; PAGE, R. L. Cancer Chemotherapy. *In*: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M.; PAGE, R. L. **Small animal clinical oncology**. 5. ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2013. p. 157-179.
- HAHN, K. A.; RICHARDSON, R. C. **Cancer Chemotherapy: a veterinary handbook**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995. 255 p.
- HANSEN, K.; KHANNA, C. Spontaneous and genetically engineered animal models: use in preclinical cancer drug development. **European Journal of Cancer**, Oxford, v. 40, n. 6, p. 858-880, apr. 2004.
- HOSOYA, K. *et al.* Prevalence of elevated alanine transaminase activity in dogs treated with CCNU (Lomustine)\*. **Veterinary and Comparative Oncology**, Oxford, v. 7, n. 4, p. 244-255, dec. 2009.
- HYPPOLITO, M. A. *et al.* Ototoxicidade da cisplatina e otoproteção pelo extrato de ginkgo biloba às células ciliadas externas: estudo anatômico e eletrofisiológico. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, São Paulo, v. 69, n. 4, p. 504-511, jul./ago. 2003.
- KERBEL, R.S.; KAMEN B. A. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. **Nature Reviews**, London, v. 4, n. 6, p. 423-436, June 2004.
- KRISTAL, O. *et al.* Hepatotoxicity associated with CCNU (lomustine) in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 18, n. 1, p. 75-80, Jan./Feb. 2004.
- LAQUENTE, B.; VIÑALS, F.; GERMÀ, J. R. Metronomic chemotherapy: an antiangiogenic scheduling. **Clinical and Translational Oncology**, Barcelona, v. 9, n. 2. p. 93-98, Feb. 2007.
- LANORE, D.; DELPRAT, C. Efeitos Colaterais da Quimioterapia. *In*: \_\_\_\_\_. **Quimioterapia anticancerígena**. São Paulo: Roca, 2004. p. 52-78.
- LANORE, D.; DELPRAT, C. Quando e Como Utilizar a Quimioterapia na Rotina. *In*: \_\_\_\_\_. **Quimioterapia anticancerígena**. São Paulo: Roca, 2004. p. 52-78.
- MARTIN, A.; ACIERNO, M. J. Continuous Renal Replacement Therapy in the Treatment of Acute Kidney Injury and Electrolyte Disturbances Associated with Acute Tumor Lysis Syndrome. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 24, n. 4, p. 986-989, july/ aug. 2010.
- MASON, S. L. *et al.* Gastrointestinal toxicity after vincristine or cyclophosphamide administered with or without maropitant in dogs: a prospective randomised controlled study. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 55, n. 8, p. 391-398, aug. 2014.
- MICHEL, K. E.; SORENMO, K.; SHOFER, F. S. Evaluation of body condition and weight loss in dogs presented to a Veterinary Oncology Service. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 18, n. 5, p. 692-695, Sept./Oct. 2004.
- MOORE, A. S.; FRIMBERGER, A. E. Princípios da quimioterapia. *In*: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. (Ed.). **Tratado de medicina interna veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 513-518.

MUTSAERS; A. J. Metronomic Chemotherapy. **Topics in Companion Animal Medicine**, New York, v. 24, n. 3, p. 137-143, Aug. 2009.

MYLONAKIS, M. E. *et al.* Acute tumour lysis syndrome in a dog with B-Cell multicentric lymphoma. **Australian Veterinary Journal**, New South Wales, v. 85, n. 5, p. 206-208, may 2007.

OISHI, N.; TALASKA, A. E.; SCHACHT, J. Ototoxicity in dogs and cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 42, n. 6, p. 1259-1271, nov. 2012.

PAGNANO, K. B. B. *et al.* Conventional chemotherapy for acute myeloid leukemia: a Brazilian experience. **Revista Paulista de Medicina**, São Paulo, v. 118, n. 6, p. 173-178, nov. 2000.

PEREZ, R. R. *et al.* A ação do decanoato de nandrolona (Deca-durabolin) sobre parâmetros hematológicos e proteína total plasmática de ratos (*Rattus rattus*) com depressão medular induzida após administração de sulfato de vincristina (Oncovin). **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 35, n. 3, p. 589-595, maio/jun. 2005.

RIOS, A. O.; ANTUNES, L. M. G.; BIANCHI, M. L. P. Proteção de carotenoides contra radicais livres gerados no tratamento de câncer com cisplatina. **Alimentos e Nutrição**, Araraquara, v. 20, n. 2, p. 343-350, 2009.

RODASKI, S.; DE NARDI, A. B. Efeitos Colaterais dos Quimioterápicos Antineoplásicos. *In: \_\_\_\_\_*. A. B. **Quimioterapia antineoplásica em cães e gatos**. 3. ed. São Paulo: MedVet, 2008. p. 223-283.

SANTOS, A. C. S. *et al.* Cardioncologia: anormalidades eletrocardiográficas em 27 pacientes com cardiomiopatia pós-uso de doxorubicina. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 5, p. 281-288, set./out. 2009.

SCHLEIS, S. E. *et al.* Asparaginase-associated pancreatitis in a dog. **The Canadian veterinary journal**, Guelph, v. 52, n. 9, p. 1009-1012, sept. 2011.

SOCKALINGAM, R. *et al.* Effect of high-dose cisplatin on auditory brainstem responses and otoacoustic emissions in laboratory animals. **American Journal of Otolaryngology**, New York, v. 21, n. 4, p. 521-527, july 2000.

SOUZA, C. A. *et al.* Terapêutica citoprotetora em pacientes tratados com quimio e/ou radioterapia anti neoplásica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 22, n. 2, p. 123-128, maio/ago. 2000.

SOUZA, R. C. A; CAMACHO, A. A. Neurohormonal, hemodynamic, and electrocardiographic evaluations of healthy dogs receiving long-term administration of doxorubicin. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 67, n. 8, p. 1319-1325, aug. 2006.

STENGES, C. H. M. *et al.* Cisplatin ototoxicity. An electrophysiological dose-effect study in albino guinea pigs. **Hearing Research**, Amsterdam, v. 124, n. 1, p. 99-107, oct. 1998.

THAMM, D.H.; VAIL, D. M. Aftershocks of cancer chemotherapy: managing adverse effects. **Journal of the American Animal Hospital Association**, South Bend, v. 43, p. 1-7, jan/feb. 2007.

UNDEVIA, S. D.; GOMEZ-ABUIN, G.; RATAIN, M. J. Pharmacokinetic variability of anticancer agents. **Nature Reviews Cancer**, London, v. 5, n. 6, p. 447-458, june 2005.

VAIL, D.M. Supporting the veterinary cancer patient on chemotherapy: neutropenia and gastrointestinal toxicity. **Topics in Companion Animal Medicine**, New York, v. 24, n. 3, p. 122-129, aug. 2009.

VETERINARY CO-OPERATIVE ONCOLOGY GROUP. Veterinary co-operative oncology group – common terminology criteria for adverse events (VCOG-CTCAE) following chemotherapy or biological antineoplastic therapy in dogs and cats v1.0. **Veterinary and Comparative Oncology**, Oxford, v. 2, n. 4, p. 195–213, dec. 2004.

VICKERY, K. R; THAMM, D. H. Successful treatment of acute tumor lysis syndrome in a dog with multicentric lymphoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 21, n. 6, p. 1401–1404, nov./ dec. 2007.

WITHROW, S. J.; VAIL, D.M.; PAGE, R. L. Why worry about cancer in companion animals? *In:* \_\_\_\_\_. **Small animal clinical oncology**. 5. ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2013. p. XV-XVI.

WOJTACKI, J.; LEWICKA-NOWAK, E.; LESNIEWSKI-KMAK, K. Anthracycline-induced cardiotoxicity: clinical course, risk factors, pathogenesis, detection and prevention-review of the literature. **Medical Science Monitor**, Warsaw, v. 6, n. 2, p. 411-420, mar./apr. 2000.

WRIGHT, Z. *et al.* A pilot study evaluating changes in pancreatic lipase immunoreactivity concentrations in canines treated with L-asparaginase (ASNase), vincristine, or both for lymphoma. **The Canadian Journal of Veterinary Research**, Ottawa, v. 73, n. 2, p. 103–110, apr. 2009.