



**MEDICINA VETERINÁRIA (MESTRADO INTEGRADO)**

**TOXICIDADE ASSOCIADA À QUIMIOTERAPIA  
EFEITOS SECUNDÁRIOS DOS PROTOCOLOS QUIMIOTERÁPICOS  
UTILIZADOS NO HOSPITAL VETERINÁRIO DAS LARANJEIRAS**

**ANA DANIELA BEIRÃO BELO**

**ORIENTADOR: Dr. NUNO LOURENÇO ALEXANDRE**

**CO-ORIENTADOR: Dr. LUÍS AMARAL CRUZ**

**2012**

**ÉVORA**

**UNIVERSIDADE DE ÉVORA**  
MEDICINA VETERINÁRIA (MESTRADO INTEGRADO)

**TOXICIDADE ASSOCIADA À QUIMIOTERAPIA**  
EFEITOS SECUNDÁRIOS DOS PROTOCOLOS QUIMIOTERÁPICOS  
UTILIZADOS NO HOSPITAL VETERINÁRIO DAS LARANJEIRAS

---

**ANA DANIELA BEIRÃO BELO**

**ORIENTADOR: Prof. Dr. NUNO LOURENÇO ALEXANDRE**

**CO-ORIENTADOR: Dr. LUÍS AMARAL CRUZ**

ÉVORA

**2012**

# **TOXICIDADE ASSOCIADA À QUIMIOTERAPIA - EFEITOS SECUNDÁRIOS DOS PROTOCOLOS QUIMIOTERÁPICOS UTILIZADOS NO HOSPITAL VETERINÁRIO DAS LARANJEIRAS**

## **RESUMO**

Este trabalho foi realizado no âmbito da conclusão do mestrado integrado em medicina veterinária, sendo constituído por 2 partes: a primeira, correspondente ao relatório das atividades desenvolvidas no decorrer do estágio fundamental, no Hospital Veterinário das Laranjeiras (HVL), e a segunda, que pretende rever os efeitos secundários associados aos protocolos quimioterápicos mais utilizados no HVL.

Um efeito secundário é um sinal clínico/doença não intencional e desfavorável associado ao uso de um tratamento médico. Embora a maioria dos protocolos quimioterápicos estejam configurados para ter um baixo risco de ocorrência de efeitos secundários, estes podem ocorrer ocasionalmente. Qualquer clínico deve conhecer os efeitos secundários associados à quimioterapia. Com a intervenção apropriada, o risco de mortalidade associada à quimioterapia é inferior a 1 para 100. Os efeitos secundários mais frequentemente associados à quimioterapia são a neutropénia, a trombocitopénia e a toxicidade gastrointestinal. Existe uma multiplicidade de outras toxicidades que devem ser conhecidas.

# **TOXICITY ASSOCIATED WITH CHEMOTHERAPY – SIDE EFFECTS OF THE CHEMOTHERAPY PROTOCOLS USED IN HOSPITAL VETERINÁRIO DAS LARANJEIRAS**

## **ABSTRACT**

This work was done under the completion of the Masters in veterinary medicine. It consists of 2 parts: the first corresponds to the report of activities undertaken during the traineeship that took place in Hospital Veterinário das Laranjeiras (HVL), the second reviews the side effects associated with the chemotherapy protocols used in HVL for the treatment of cancer in pets.

A side effect is an unintended or detrimental clinical symptom/disease associated to the use of medical treatment. Although the majority of chemotherapeutic protocols are configured to have a low risk of side effects, these may occasionally occur

With appropriate intervention, the risk of mortality associated with chemotherapy drops to less than 1/100. The most common side effects associated with chemotherapy are neutropenia, thrombocytopenia and gastrointestinal toxicity. However, there are numerous other toxicities which must be known.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Dr. Luís Cruz, pela constante motivação e curiosidade por saber e aprender mais e mais, que é verdadeiramente inspiradora.

À Dr.<sup>a</sup> Carmen Rodrigues, pelo exemplo de dedicação, profissionalismo e integridade, que sei que nunca irei esquecer.

À Dr.<sup>a</sup> Márcia João, pelo exemplo e compreensão.

Ao Dr. Sérgio Loureiro, pelo entusiasmo, pela constante boa disposição e pelos desafios que me foi lançando, que em tanto me ajudaram a aprender.

Aos Drs. Mariana Figueiredo, Cláudio Cabral, Rita Rodrigues e Ana Chaves pela amizade e por tornarem sempre tudo mais fácil, mesmo não o sabendo.

À Dr.<sup>a</sup> Ana Maldonado, pela oportunidade concedida.

À enfermeira Juliana Pereira, pelo exemplo de eficiência e dedicação e pela amizade.

À Sandra e à Catarina, pela constante boa disposição, que faz com que os dias complicados sejam um pouco mais leves.

À Misol, à Filipa e à Bela, pelo carinho.

Ao Dr. Nuno Alexandre, pelo exemplo que representou, desde o primeiro ano do curso.

Ao Hélio, à Lise, ao Luisão, à Ritinha, à Celina, à Ana Paula, ao Bruno, à Margarida, ao Álvaro e ao Caiano, porque sem vocês não tinha sido a mesma coisa.

À Filipa, à Carolina, ao Zé, ao André e ao Luís, por tantos anos de amizade.

À Nídia e à sua família, cuja história mudou para sempre a minha forma de ver a vida.

Aos meus pais e irmão, por compreenderem que ser veterinária foi o meu desejo, desde sempre, e por me terem ajudado a torná-lo possível, mesmo não tendo sido sempre fácil.

Aos meus avós, pelo apoio constante e por terem acreditado desde sempre que esta é a minha vocação.

## ÍNDICE GERAL

RESUMO.....	i
ABSTRACT .....	i
AGRADECIMENTOS .....	ii
ÍNDICE DE FIGURAS .....	III
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	V
ÍNDICE DE TABELAS .....	VI
LISTAGEM DE ABREVIATURAS .....	1
I. INTRODUÇÃO.....	3
II. RELATÓRIO DE ESTÁGIO - CASUÍSTICA .....	3
1. O Hospital Veterinário das Laranjeiras .....	3
1.1. Atividades desenvolvidas no decorrer do estágio .....	3
2. Distribuição da casuística por espécie animal .....	4
3. Distribuição da casuística por área clínica .....	5
3.1. Medicina Preventiva.....	5
3.2. Patologia Médica.....	9
3.3. Patologia Cirúrgica.....	27
III. Toxicidade associada à quimioterapia: efeitos secundários dos protocolos quimioterápicos utilizados no Hospital Veterinário das Laranjeiras .....	34
1. A quimioterapia na prática clínica .....	34
1.1. Toxicidade associada à quimioterapia.....	35
1.1.1. Toxicidade hematológica.....	35
1.1.2. Toxicidade gastrointestinal .....	39
1.1.3. Pancreatite.....	40
1.1.4. Síndrome de lise tumoral aguda .....	41
1.1.5. Reação de hipersensibilidade .....	41
1.1.6. Toxicidade pulmonar .....	42
1.1.7. Toxicidade dermatológica .....	42
1.1.8. Cardiotoxicidade .....	45
1.1.9. Urotoxicidade .....	46
1.1.10. Hepatotoxicidade .....	46
1.1.11. Neurotoxicidade .....	46
1.2. Predisposição racial aos efeitos secundários à quimioterapia .....	46
2. Fármacos antineoplásicos utilizados no HVL.....	47

2.1.	Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs): Firocoxib e Meloxicam.....	47
2.2.	Carboplatina .....	48
2.3.	Ciclofosfamida.....	48
2.4.	Cisplatina.....	49
2.5.	Clorambucilo.....	49
2.6.	Doxorubicina .....	50
2.7.	L-asparaginase.....	51
2.8.	Lomustina .....	51
2.9.	Prednisona.....	52
2.10.	Vinblastina.....	52
2.11.	Vincristina.....	52
3.	Protocolos quimioterápicos utilizados no HVL .....	53
3.1.	Protocolos quimioterápicos utilizados no tratamento do linfoma .....	53
3.1.2.1.	Protocolo Prednisona/Lomustina.....	57
3.1.2.2.	Protocolo Doxorubicina.....	58
3.2.	Associação VAC (Vincristina/Doxorubicina/Ciclofosfamida).....	60
3.3.	Associação AC (Doxorubicina/Ciclofosfamida) .....	61
3.4.	Associação Doxorubicina/Cisplatina.....	61
3.5.	Associação Vinblastina/Prednisona .....	62
3.6.	Associação Doxorubicina/Anti-inflamatório não esteroide .....	63
4.	Casos clínicos .....	66
4.1.	Apresentação do caso 1.....	66
4.2.	Apresentação do caso 2.....	70
5.	Novas abordagens no tratamento do cancro – quimioterapia metronómica.....	73
IV.	CONCLUSÃO .....	75
	BIBLIOGRAFIA .....	76
	ANEXOS .....	a
	ANEXO I – Instruções para a colocação asséptica de um cateter intravenoso.....	b
	ANEXO II - Documento de consenso para a participação dos efeitos secundários à administração de agentes antineoplásicos .....	c

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Indução anestésica de um <i>agapornis</i> com isoflurano (4a) para retirar cavilha ancorada na pata (4b).....	13
Figura 2 “Branquinha”, gata, europeu comum (EC), tromboembolismo arterial: diferença da coloração das almofadas plantares dos membros posteriores esquerdo (MPE) e direito (MPD), com evidência de comprometimento do fluxo sanguíneo no MPE. ....	10
Figura 3 “Fred”; sem raça definida (SRD) - eritema associado a atopia.....	11
Figura 4 “Bobby”, , SRD, IRC: sessão de hemodiálise .....	17
Figura 5 “Menino”, EC, glaucoma congênito - alterações da córnea secundárias a glaucoma congênito.....	20
Figura 6 “Kiko”, SRD, linfoma multicêntrico: linfadenomegália pré-escapular .....	31
Figura 7 “Floco”, europeu comum (EC), carcinoma das células escamosas.....	22
Figura 8 “Pearl”, dogue argentino,osteodistrofia craniomandibular: imagem radiográfica da projeção laterolateral.....	23
Figura 9 “Sombra”, cão d’água português, efusão pleural secundária a metastização pulmonar de cancro da mama: imagem radiográfica, projeção latero-lateral.....	25
Figura 10 “Isabel”, EC, piómetra: ovariectomia.....	29
Figura 11 “Titão”, <i>golden retriever</i> , hematoma esplênico: esplenectomia.....	39
Figura 12 “Lince”, bosques da noruega, granuloma eosinofílico felino: biópsia excisional.....	39
Figura 13 “Bequinhas”, EC, faringite granulomatosa: traqueostomia .....	39
Figura 14 “Scully”, pastor alemão, obstrução intestinal por corpo estranho: enterotomia.....	39
Figura 15 “Eileen”, <i>springer spaniel</i> : colocação de aparelho de ortodôncia .....	40
Figura 16 EC, IRC – sonda de alimentação nasoesofágica.....	41
Figura 17 “Chico”, EC, IRC: síndrome de horner secundário a colocação de tubo de esofagostomia .....	41
Figura 18 Potencial mielossupressor de alguns fármacos antineoplásicos .....	36
Figura 19 Potencial ematogénico de alguns dos fármacos citotóxicos frequentemente utilizados em pequenos animais .....	39
Figura 20 Potencial vesicante de alguns fármacos citotóxicos frequentemente usados em pequenos animais.....	42

Figura 21 Contribuição da COX-2 para a carcinogénese .....	64
Figura 22 Classificação histológica do mastocitoma em cães .....	68

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 FR (%) da casuística assistida, por espécie animal (n=1709). .....	4
Gráfico 2 Representação da proporção, em termos de FR (%) do género dos animais assistidos, por espécie .....	4
Gráfico 3 Proporção, expressa em FR (%) dos animais exóticos assistidos.....	4
Gráfico 4 Evolução das contagens do hemograma no decorrer da quimioterapia.....	67
Gráfico 5 Evolução das contagens de plaquetas no decorrer da quimioterapia.....	67
Gráfico 6 Evolução dos valores de ureia (BUN) antes da segunda, terceira e quarta sessão de administração de doxorubicina. ....	70
Gráfico 7 Evolução dos valores de creatinina (Crea) antes da segunda, terceira e quarta sessão de administração de doxorubicina.....	70

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 Distribuição de frequência absoluta (FA), frequência relativa (FR), frequência absoluta parcial (FAP) em canídeos (Can), felídeos (Fel) e exóticos pelas diferentes áreas clínicas.....	5
Tabela 2 Esquema vacinal para cães aplicado pelo HVL.....	6
Tabela 3 Esquema vacinal para gatos aplicado no HVL.....	7
Tabela 4 Esquema vacinal para leporídeos aplicado no HVL.....	7
Tabela 5 Distribuição de FA, FR, FAP pelas diferentes áreas da patologia médica.....	9
Tabela 6- Distribuição de FA, FR e FAP das diferentes afeções cardíacas.....	10
Tabela 7 - Distribuição de FA, FR e FAP das diferentes afeções dermatológicas.....	12
Tabela 8 Distribuição de FA, FR e FAP das diferentes afeções infeto-contagiosas.....	13
Tabela 9 Distribuição de FA, FR e FAP das diferentes afeções endocrinológicas.....	14
Tabela 10 Distribuição de FA, FR e FAP das diferentes patologias gastrointestinais.....	15
Tabela 11 Distribuição de FA, FR e FAP das diferentes afeções urológicas.....	16
Tabela 12 Distribuição de FA, FR e FAP das diferentes afeções neurológicas.....	18
Tabela 13 Distribuição de FA, FR e FAP das diferentes afeções na área de odontoestomatologia.....	19
Tabela 14 Distribuição de FA, FR e FAP das diferentes afeções oftalmológicas.....	20
Tabela 15 Distribuição de FA, FR e FAP das diferentes afeções oncológicas.....	21
Tabela 16 Distribuição de FA, FR e FAP das diferentes afeções ortopédicas.....	23
Tabela 17 Distribuição de FA, FR e FAP das diferentes afeções na área de otorrinolaringologia.....	24
Tabela 18 Distribuição de FA, FR e FAP das diferentes afeções na área de pneumologia.....	25
Tabela 19 Distribuição de FA, FR e FAP das diferentes afeções na área de reprodução e obstetrícia.....	26
Tabela 20 Distribuição de FA, FR e FAP pelas diferentes áreas cirúrgicas.....	27
Tabela 21 Distribuição de FA, FR e FAP das diferentes cirurgias realizadas na área da cirurgia de tecidos moles.....	28
Tabela 22 Distribuição de FA, FR e FAP das cirurgias realizadas na área de cirurgia oftálmica.....	30
Tabela 23 Distribuição de FA, FR e FAP das cirurgias realizadas na área da cirurgia odontológica.....	30
Tabela 24 Distribuição de FA, FR e FAP das diferentes cirurgias ortopédicas.....	31
Tabela 25 Distribuição de FA, FR e FAP das diferentes cirurgias neurológicas.....	31

Tabela 26 Distribuição de FA, FR e FAP dos diferentes procedimentos cirúrgicos não incluídos em nenhuma das áreas cirúrgicas anteriormente abordadas	32
Tabela 27 Antieméticos usados frequentemente para o tratamento/prevenção do vômito secundário à administração de quimioterapia.....	50
Tabela 28 Fármacos usados no tratamento de arritmias supraventriculares e taquiarritmias ventriculares induzidas pelas antraciclinas.....	56
Tabela 29 Frequência de mutação do alelo MDR1 na Alemanha, Austrália, Estados Unidos da América e França .....	57
Tabela 30 Sistemas de classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) utilizado para o linfoma nos animais domésticos.....	64
Tabela 31 Fases de um protocolo quimioterápico de combinação.....	64
Tabela 32 Calendário e dose de administração de cada fármaco, no protocolo Madison Wisconsin 25 .....	65
Tabela 33 Resumo das toxicidades associadas ao protocolo MADison-Wisconsin 25.....	66
Tabela 34 Resumo das toxicidades associadas ao protocolo prednisona-lomustina.....	67
Tabela 35 Resumo das toxicidades associadas ao protocolo de baixo custo de administração de doxorubicina .....	67
Tabela 36 Resumo das toxicidades associadas ao protocolo de recuperação de lomustina .....	68
Tabela 37 Resumo das toxicidades associadas ao protocolo de recuperação de administração de L-asparaginase .....	68
Tabela 38 Calendário e dose de administração de cada fármaco no protocolo VAC.....	69
Tabela 39 Resumo das toxicidades associadas ao protocolo VAC.....	69
Tabela 40 Calendário e dose de administração de cada fármaco utilizado no protocolo AC .....	70
Tabela 41 Resumo das toxicidades associadas ao protocolo AC.....	70
Tabela 42 Protocolo vinblastina/prednisona.....	71
Tabela 43 Resumo das toxicidades associadas ao protocolo vinblastina/prednisona....	72

Tabela 44 Resumo das toxicidades associadas ao protocolo doxorubicina/AINE.....	74
Tabela 45 Valores de hemograma antes da administração de quimioterapia .....	75
Tabela 46 Resposta à quimioterapia no mastocitoma .....	78
Tabela 47 Estadiamento do tumor mamário felino.....	80

## LISTAGEM DE ABREVIATURAS

5-FU – 5-fluoruracilo	CRTZ – <i>chemoreceptor trigger zone</i>	Gp-P – Glicoproteína P	N – envolvimento dos linfonodos
AC – Doxorubicina/Ciclofosfamida	CRTZ – <i>chemoreceptor trigger zone</i>	H <sub>0</sub> – homocigótico	N0 – sem evidência histológica/citológica de metastização regional;
ACTH – hormona adrenocorticotrófica	DITUI – doença inflamatória do trato urinário inferior	HQE – hiperplasia quística do endométrio	N1 – evidência histológica/citológica de metastização regional
ADN – ácido desoxirribonucleico	DM – diabetes <i>mellitus</i>	HSA – hemangiosarcoma	NPO – nada por via oral
ADVM – afeção degenerativa da válvula mitral	DMSO – dimetilsulfóxido	H <sub>T</sub> – heterocigótico	NPT – nivelamento do plateau tibial por osteotomia
AINE's – anti-inflamatórios não esteroides	DTM – meio de teste de dermatófitos	HVL – Hospital Veterinário das Laranjeiras	OMS – Organização Mundial de Saúde
ALT – alanina transaminase	EC – europeu comum	IgE – imunoglobulina E	OVH – ovariectomia
ARN – ácido ribonucleico	ECG – eletrocardiograma	IM – via intramuscular	PAAF – punção aspirativa por agulha fina
AT3 – antitrombina 3	EDA – em dias alternados	InM – Índice mitótico	PDF – produtos de degradação do fibrinogénio
BME – medicina baseada em evidências	FA – frequência absoluta	IRA – insuficiência renal aguda	PO – <i>per os</i> (via oral)
BUN – resíduos sanguíneos nitrogenados	FAP – Frequência absoluta parcial	IRC – insuficiência renal crónica	q12h – cada 12 horas
C/P – ratio creatinina/proteína	FC – fração de crescimento	ITU – infeção do trato urinário	q24h – cada 24 horas
Cels – células	FeLV - vírus da leucemia felina	IV – via intravenosa	q4h – cada 4 horas
CHF – cardiomiopatia hipertrófica felina	FIV – vírus da imunodeficiência felina	M – metastização à distância	q6h – cada 6 horas
CID – coagulação intravascular disseminada	fM – fase de mitose <sup>2</sup>	M0 – sem evidência de metastização à distância;	q8h – cada 8 horas
COX – ciclooxigenase	fr – frequência relativa	M1 – com evidência de metastização à distância	RM – ressonância magnética
COX-1 – ciclooxigenase 1	G <sub>0</sub> – fase gap 0*	MDR1 – ( <i>multidrug resistance</i> 1) resistência multi-fármaco 1	S - fase de síntese
COX-2 – ciclooxigenase 2	G <sub>1</sub> - fase gap 1 <sup>2</sup>	MPD – membro posterior direito	SC – via subcutânea
Crea – creatinina	G <sub>2</sub> – fase gap 2 <sup>2</sup>	MPE – Membro posterior esquerdo	SLTA - síndrome de lise tumoral aguda
	GE – gastroesofágico		SRD – sem raça definida
	GP-P – glicoproteína P		

T – tumor primário

T1 – diâmetro < 2cm

T2 – diâmetro entre 2-3 cm

T3 - > 3 cm diâmetro

T4 - tiroxina

TAC – tomografia axial computadorizada

TAC – tomografia axial computadorizada

TD – tempo de duplicação

TLD - tempo livre de doença médio

TM – tumores mamários

TMan – taxa de manutenção

TP – tempo de protrombina

TS - tempo de sobrevivência médio

TSA – teste de sensibilidade a antibióticos

TTP – tempo parcial de tromboplastina ativada

VAC - Vincristina/Doxorubicina/Ciclofosfamida

VCOG - *Veterinary Cooperative Oncology Group*

VGG – *Vaccination Guidelines Group*

## **I. INTRODUÇÃO**

Este trabalho reporta-se às atividades realizadas no âmbito do estágio de domínio fundamental, na área de medicina de animais de companhia, para a conclusão do mestrado integrado em Medicina Veterinária.

Este trabalho encontra-se dividido em duas partes:

- a) A primeira, composta por um relatório de estágio, que resume as atividades e casuística desenvolvidas no Hospital Veterinário das Laranjeiras, durante o período compreendido entre os dias 15 de Setembro de 2010 e 18 de Fevereiro de 2011, sob a coorientação científica do Dr. Luís Cruz, diretor clínico daquele hospital e a orientação do Dr. Nuno Alexandre.
- b) A segunda consiste numa monografia subordinada ao tema “toxicidade associada à quimioterapia - efeitos secundários dos protocolos quimioterápicos utilizados no Hospital Veterinário das Laranjeiras

## **II. RELATÓRIO DE ESTÁGIO - CASUÍSTICA**

### **1. O Hospital Veterinário das Laranjeiras**

O Hospital Veterinário das Laranjeiras, sito na Rua S. Tomás de Aquino, em Lisboa, cumpre o horário de atendimento ao público desde as 10h às 20h, havendo sempre, pelo menos, um veterinário em serviço permanente no restante horário. O hospital dispõe de dois consultórios, uma sala de tratamentos, duas salas de internamento, um bloco operatório com capacidade para duas cirurgias em simultâneo, uma sala de preparação cirúrgica, uma sala de imagiologia (radiologia e ultra-sonografia), um laboratório de análises clínicas, e uma biblioteca/escritório.

O corpo clínico deste hospital veterinário é constituído por: Dr. Luís Cruz, como diretor clínico, Dr.<sup>a</sup> Ana Maldonado, a cargo da administração e gestão, e Drs. Carmen Rodrigues, Márcia João, Francisco Silva, Ana Chaves, Mariana Figueiredo e Rita Rodrigues, médicos veterinários. Este hospital colabora também com a Dr.<sup>a</sup> Miriam Vistas, especialista em ecocardiografia e ecografia, Dr.<sup>a</sup> Carolina Monteiro, especialista em ecografia e Dr. Filipe Martinho, especialista em medicina de animais exóticos. Para além destes, o HVL conta também com a colaboração da enfermeira Juliana Pereira e das auxiliares Sandra Brito, Filipa Pires, Catarina Sousa e Maria da Soledad Sousa.

#### **1.1. Atividades desenvolvidas no decorrer do estágio**

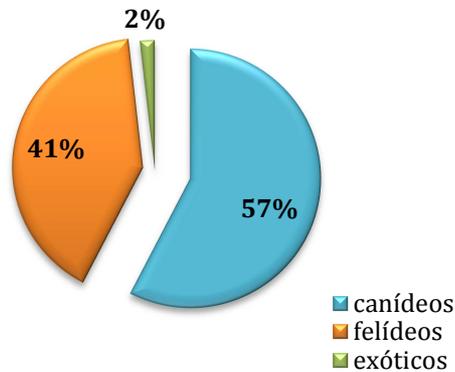
No decorrer do estágio curricular, tive a oportunidade de assistir e participar em consultas, cirurgias e endoscopias, participar nos tratamentos e monitorização dos animais internados, realizar a preparação pré-cirúrgica dos pacientes e da sala de cirurgia, controlar a anestesia em animais submetidos a cirurgia/endoscopia, administrar cuidados e tratamentos pós-cirúrgicos, participar nos diferentes meios auxiliares de diagnóstico, como ecografia, radiologia, eletrocardiografia e exames laboratoriais. Assim, tive a oportunidade de participar nas seguintes áreas clínicas: medicina preventiva, patologia cirúrgica, patologia médica, exames complementares de diagnóstico e procedimentos médicos

Todas as atividades desenvolvidas no decorrer do estágio foram acompanhadas pelos médicos veterinários do HVL, tendo isto permitido discussão acerca dos diferentes diagnósticos diferenciais, a melhor opção terapêutica a instituir e o acompanhamento da evolução dos diferentes casos. Todos os

elementos da equipa se mostraram sempre disponíveis para o esclarecimento e discussão de qualquer dúvida que eventualmente surgisse.

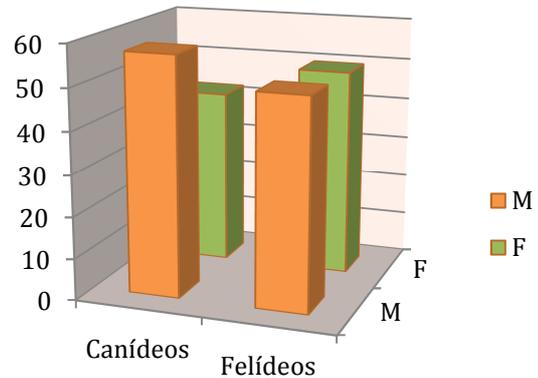
## 2. Distribuição da casuística por espécie animal

**Gráfico 1** FR (%) da casuística assistida, por espécie animal (n=1709).

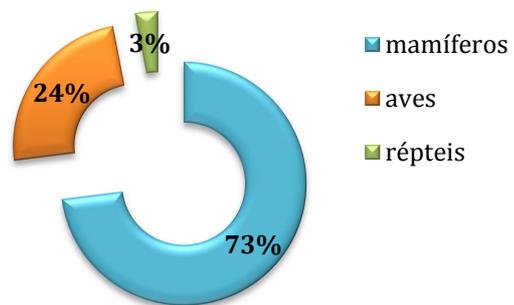


Os gráficos acima representados ilustram a distribuição da casuística por espécie (gráfico 1) e por género (gráfico 2). Os canídeos foram a espécie mais consultada, representando 57,6% do total dos casos observados, seguidos dos felídeos, que representaram 40,6%. As espécies exóticas, pela sua multiplicidade, aparecem designadas no gráfico apenas como “animais exóticos”, representando 1,8 % do total da população. Como não foi determinado o sexo dos animais exóticos consultados, o gráfico 2 não representa a proporção entre machos e fêmeas nestes animais. No gráfico 3 está representada a proporção de animais exóticos, por classes. Nos mamíferos estão incluídos coelhos, porquinhos-da-índia e hamsters; nas aves estão incluídos periquitos e rouxinóis; os répteis foram representados exclusivamente pelas tartarugas aquáticas.

**Gráfico 2** Representação da proporção, em termos de FR (%) e por género e espécie dos animais assistidos



**Gráfico 3** Proporção, expressa em FR (%) dos animais exóticos assistidos



**Figura 1** indução anestésica de um *agapornis* com isoflurano (4a) para retirar cavilha ancorada na pata (4b)

### 3. Distribuição da casuística por área clínica

A estatística descritiva relativa à casuística será distribuída pelas seguintes áreas clínicas: medicina preventiva, patologia médica, patologia cirúrgica, exames complementares de diagnóstico e procedimentos médicos (tabela 1). Os números apresentados ao longo desta seção correspondem ao número total de intervenções realizadas, por espécie, e não ao número de animais.

**Tabela 1** Distribuição de frequência absoluta (FA), frequência relativa (FR), frequência absoluta parcial (FAP) em canídeos (Can), felídeos (Fel) e exóticos pelas diferentes áreas clínicas

Área	FA	FR(%)	FAP Can		FAP Fel		Exóticos
			M	F	M	F	
Medicina preventiva	96	5,6	19	14	28	12	23
Patologia cirúrgica	238	13,9	73	65	38	61	1
Patologia médica	508	29,7	170	123	107	106	1
Exames complementares de diagnóstico	832	48,7	288	210	170	160	4
Procedimentos médicos	36	2,1	14	9	6	6	1
<b>Total</b>	<b>1709</b>	<b>100</b>	<b>564</b>	<b>421</b>	<b>349</b>	<b>345</b>	<b>30</b>

#### 3.1. Medicina Preventiva

Estão incluídas nesta área as vacinações e desparasitações, assim como outros procedimentos que, não sendo propriamente profiláticos, eram frequentemente abordados/efetuados nas consultas de profilaxia, como sejam a colocação de microchip para identificação eletrónica.

A vacinação foi o ato médico realizado com maior frequência, seguido pela desparasitação interna e externa. Em todas as consultas de medicina preventiva era explicado ao dono o esquema vacinal e de desparasitação interna e externa a completar e a importância do cumprimento dos mesmos.

##### 3.1.1. Vacinação

Um dos maiores sucessos da ciência veterinária moderna foi o controlo das doenças infecciosas através do desenvolvimento e implementação de programas de vacinação. Isto traduziu-se num declínio rápido na prevalência de doenças infecciosas importantes, tanto no cão, como no gato.

Em 2007, o *Vaccination Guidelines Group* (VGG), da *World Small Animal Veterinary Association* (WSAVA) elaborou um conjunto de linhas-guia da vacinação, com o objetivo de rever e reestruturar os programas de vacinação utilizados até então. Nestas *linhas-guia*, que foram depois revistas em 2010, foram definidos 3 grupos diferentes de vacinas: as vacinas fundamentais (*core*) - aquelas que todos os cães e gatos devem receber, independentemente das circunstâncias, por conferirem proteção contra doenças graves e potencialmente fatais, com distribuição global; as vacinas não-fundamentais (*non-core*) - aquelas que são requeridas pelos animais cuja localização geográfica, ambiente local ou tipo de vida os coloca em risco de contrair infeções específicas; e as vacinas não recomendadas - aquelas que não possuem suporte científico que comprove o benefício para o animal. As vacinas fundamentais para cães são aquelas que protegem contra os vírus da esgana canina (CDV), adenovirus canino (CAV) e parvovirus canino (CPV). As vacinas fundamentais para gatos são aquelas que protegem contra o parvovirus felino (FPV), calicivirus felino (FCV) e herpesvirus felino (FHV)

Estas linhas-guia recomendam que, sempre que possível, todos os cães e gatos recebam o benefício da vacinação, com vista não só à proteção individual mas também a criar uma imunidade passiva, que é passada da mãe aos cachorros/gatinhos, minimizando assim a probabilidade de surgirem surtos de doenças infecciosas. Por outro lado, foi elaborado um conceito revolucionário quanto à vacinação

dos pequenos animais: o de que se deveria reduzir a carga vacinal em cada indivíduo para tentar minimizar as potenciais reações adversas aos produtos vacinais.

Reconhecendo a interferência significativa dos anticorpos de origem materna com a eficácia das vacinas fundamentais, o VGG recomenda a administração de três doses vacinais (vacinação fundamental) aos cachorros e gatinhos: sendo a primeira dose administrada entre as 8-9 semanas de idade, seguida de uma segunda dose 3-4 semanas depois e uma dose final às 14-16 semanas. Quando, por aspetos económicos, um animal só pode receber uma única vacinação, esta deve ser-lhe administrada à idade de 16 semanas ou superior, com uma vacina fundamental. Os cães e gatos que receberam uma vacinação fundamental com vacinas vivas modificadas mantêm uma memória imunológica adequada durante muitos anos na ausência de vacinação repetida. Após o reforço aos 12 meses, recomendado pelo VGG, as revacinações seguintes seriam administradas a cada 3 anos. Este intervalo de tempo entre revacinações aplica-se apenas às vacinas vivas modificadas, sendo importantíssimo que, no caso das vacinas atenuadas ou que contenham antigénios bacterianos, o reforço se faça anual ou semestralmente, para garantir uma proteção imunológica fidedigna.

Relativamente à vacina contra o FeLV (vírus da leucemia felina), o VGG caracteriza-a como uma vacina não fundamental, mas acrescenta que alguns autores acreditam que qualquer gato com idade inferior a 1 ano, que tenha acesso ao exterior, deve receber o benefício da vacinação, através da administração de 2 doses com 3-4 semanas de intervalo entre si; a primeira dose não deve ser administrada antes das 8 semanas de idade.

Ao longo dos últimos 20 anos tornou-se evidente a ligação entre o sarcoma vacinal felino e a administração de vacinas adjuvadas, principalmente aquelas que conferem proteção contra o FeLV e a raiva. O VGG desenvolveu um conjunto de recomendações relativas aos locais de vacinação nos gatos, com o objetivo de reduzir o risco de sarcoma vacinal:

- As vacinas não-adjuvadas devem ser administradas onde possível;
- as vacinas, especialmente as adjuvadas, não devem ser administradas na zona interescapular, mas sim noutros sítios, por via subcutânea (nunca intramuscular), como na pele da face lateral do tórax ou abdómen;

Em Portugal, O Decreto-Lei 314/2009 aprovou o Programa Nacional de Luta e Vigilância Epidemiológica da Raiva Animal e Outras Zoonoses (PNLVERAZ), constituído pelo conjunto de ações de profilaxia médica e sanitária destinadas a manter o estatuto de indemnidade do País relativamente à raiva

O HVL aplica os seguintes protocolos vacinais para cães (tabela 2), gatos (tabela 3) e leporídeos (tabela 4):

**Tabela 2** Esquema vacinal para cães aplicado pelo HVL.

Idade do animal						
	8 semanas	12 semanas	16 semanas	20 semanas	24 semanas	Revacinação anual
CPV, CDV, CAV1, CAV2, Leptospirose	X	X				X
Raiva			X			X
Piroplasmose				X	X	X

CPV – vírus da parvovirose canina; CDV – vírus da esgana canina; CAV1 – adenovírus canino1; CAV2 – adenovírus canino 2

**Tabela 3** Esquema vacinal para gatos aplicado no HVL

Idade do animal			
	8 semanas	12 semanas	Revacinação anual
Calicivirose, rinitraqueíte e panleucopénia	X	X	X
Leucose felina (FeLV)		X	X

**Tabela 4** Esquema vacinal para leporídeos aplicado no HVL

Idade do animal					
	4 semanas	8 semanas	12 semanas	Revacinação semestral	Revacinação anual
Mixomatose	X	X		X	
Doença vírica hemorrágica			X		X

### 3.1.2. Desparasitação

Para além da vacinação, também a desparasitação é um procedimento profilático fundamental. As normas de desparasitação seguem algumas características individuais de cada animal. É importante ter em conta:

- A idade e o estado fisiológico: os animais jovens, as fêmeas em fase de gestação e os animais imunodeficientes devido a outras doenças debilitantes devem ser considerados de forma especial.
- A dieta: as rações comerciais, comida enlatada para animais, restos de comida, vísceras, etc.
- O habitat: apartamento, casa com jardim (em áreas urbanizadas), imóvel, zona rural (com maior contato com ruminantes e outros animais domésticos ou selvagens).
- O tipo de atividade que desenvolvem: cães ou gatos de companhia, cães de guarda, de caça ou de trabalho (pastores).
- O tempo que passam no exterior (o tempo de exposição ao meio ambiente possivelmente contaminado): número de passeios, tipo de passeio (parque ou campo aberto), com trela, soltos.

Para uma correta proteção, o animal deve ser desparasitado contra parasitas externos e internos. No caso dos desparasitantes internos, deve ser selecionado um que confira proteção contra nemátodes, céstodes e trematódes. Os desparasitantes mais usados foram a milbemicina oxima e praziquantel (Milbemax®) para gatos e o epsiprantel e pamoato de pirantel (Dosalid®) no caso dos cães. O esquema de desparasitação interno aconselhado aos clientes do HVL é o seguinte:

- 1º dose administrada aos 15 dias de idade;
- de 15 em 15 dias até aos 3 meses de idade;
- mensalmente, dos 3 até aos 6 meses de idade;

- de 3 em 3 meses para animais que tenham frequente acesso ao exterior e/ou que mantenham contato regular com crianças;
- de 6 em 6 meses para gatos sem acesso ao exterior.

No caso da desparasitação externa, esta era sempre aconselhada no decorrer da consulta de profilaxia. O protocolo aconselhado variava consoante cada caso. O desparasitante externo mais aconselhado foi a associação imidaclopride e permetrina (Advantix ®) no caso dos cães, isoladamente ou em associação com a coleira de deltametrina (Scalibor ®). No caso dos gatos, o princípio ativo mais aconselhado foi o imidaclopride (Advantage ®).

### 3.1.3. Identificação eletrónica

De acordo com o Decreto-lei 314/2003 de 17 de Dezembro, é obrigatória a identificação dos cães entre os 3 e os 6 meses de idade, nas seguintes condições:

- Nascidos antes de 1 de Julho de 2008:
  - a) Cães perigosos ou potencialmente perigosos;
  - b) Cães utilizados em ato venatório;
  - c) Cães em exposição, para fins comerciais ou lucrativos, em estabelecimentos de venda, locais de criação, feiras e concursos, provas funcionais, publicidade ou fins similares.
- Nascidos após 1 de Julho de 2008: todos os animais nesta condição devem receber identificação eletrónica.

Segundo o Decreto-Lei n.º 312/2003 de 17 de Dezembro, considera-se um “animal perigoso”, qualquer animal que se encontre numa das seguintes condições:

- i) Tenha mordido, atacado ou ofendido o corpo ou a saúde de uma pessoa;
- ii) Tenha ferido gravemente ou morto um outro animal fora da propriedade do detentor;
- iii) Tenha sido declarado, voluntariamente, pelo seu detentor, à junta de freguesia da sua área de residência, que tem um carácter e comportamento agressivos;
- iv) Tenha sido considerado pela autoridade competente como um risco para a segurança de pessoas ou animais, devido ao seu comportamento agressivo ou especificidade fisiológica;

Da mesma forma, considera-se como “animal potencialmente perigoso”, qualquer animal que, devido às características da espécie, comportamento agressivo, tamanho ou potência de mandíbula, possa causar lesão ou morte a pessoas ou outros animais, nomeadamente os cães pertencentes às raças potencialmente perigosas (Cão de Fila Brasileiro, Doque Argentino, Pit Bull Terrier, Rottweiler, Staffordshire Terrier Americano, Staffordshire Bull Terrier, e Tosa Inu) bem como os cruzamentos de primeira geração destas, os cruzamentos destas entre si ou cruzamentos destas com outras raças, obtendo assim uma tipologia semelhante a algumas das raça referidas;

### 3.2. Patologia Médica

A tabela seguinte resume a distribuição da casuística assistida pelas diferentes áreas clínicas.

**Tabela 5** Distribuição de FA, FR, FAP pelas diferentes áreas da patologia médica

Área Médica	FA	FR(%)	FAP Can		FAP Fel		Exóticos
			M	F	C	F	
Cardiologia	25	4,9	11	6	2	6	
Dermatologia	51	10,0	21	10	9	11	
Doenças infeto-contagiosas	44	8,7	4	2	19	19	
Endocrinologia	17	3,3	4	2	6	5	
Gastroenterologia	90	17,7	29	19	28	15	
Nefrologia e urologia	39	7,7	10	13	8	8	
Neurologia	11	2,2	6	3	1	1	
Odontoestomatologia	33	6,5	12	8	7	6	
Oftalmologia	62	12,2	23	23	9	6	1
Oncologia	40	7,9	12	16	4	8	
Ortopedia	27	5,3	11	3	6	7	
Otorrinolaringologia	25	4,9	13	7	1	4	
Pneumologia	29	5,7	7	9	6	7	
Reprodução e obstetrícia	15	3,0	7	3	1	3	
<b>Total</b>	<b>508</b>	<b>100</b>	<b>170</b>	<b>123</b>	<b>107</b>	<b>106</b>	<b>1</b>

A gastroenterologia foi a área clínica com maior representatividade, representando 17,7% do total dos casos, seguindo-se a oftalmologia (12,2%) e a dermatologia (10,0%). A área clínica menos representada foi a neurologia (2,2%) Da análise da tabela podemos concluir que houve uma grande diversidade em termos de casuística, pelo que tive oportunidade de ter contato com as diversas áreas clínicas.

#### 3.2.1. Cardiologia

Os sinais de doença cardíaca podem estar presentes mesmo que o animal não esteja clinicamente em falha cardíaca, pelo que a recolha pormenorizada da anamnese e um exame físico sistemático são fundamentais. A idade, a raça e o sexo do animal podem ajudar o clínico a chegar a um diagnóstico correto. No entanto, há sempre exceções, sendo impreterível levantar a possibilidade de que o animal pode ter um problema atípico para a sua idade, raça ou sexo. Neste sentido, o exame clínico deve ser sempre o mais cuidadoso e o mais completo possível<sup>125</sup>

São sinais objetivos de afeção deste órgão os murmúrios cardíacos, as alterações do ritmo, o pulso jugular e o aumento da silhueta cardíaca. Outros sinais que podem resultar de afeção cardíaca incluem a síncope, o pulso fraco ou demasiado forte, a tosse ou dispneia, a intolerância ao exercício, a

distensão abdominal e a cianose. Quando algum destes sinais está presente é necessária uma avaliação mais pormenorizada, com recurso a meios complementares de diagnóstico como a radiografia torácica, a eletrocardiografia (ECG) e a ecocardiografia.<sup>40</sup>

**Tabela 6- Distribuição de FA, FR e FAP das diferentes afeções cardíacas**

Entidade Clínica	FA	FR(%)	FAP Can		FAP Fel	
			M	F	M	F
Cardiomiopatia hipertrófica	6	23,1			2	4
Dirofilariose	1	3,9	1			
Insuficiência cardíaca congestiva	2	7,7	1	1		
Insuficiência da válvula mitral	10	38,4	7	3		
Insuficiência da válvula tricúspide	4	15,4	2	2		
Tromboembolismo arterial	2	7,7				2
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>100</b>	<b>11</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>6</b>

Através da análise da tabela 6 é possível observar que a cardiomiopatia hipertrófica e a insuficiência da válvula mitral foram as afeções cardíacas mais prevalentes, representando 23.1% e 38.4% do total de doenças cardíacas.

A endocardiose da mitral - ou afeção degenerativa da válvula mitral (ADVM) – é a doença cardíaca mais comum no cão e a doença adquirida com maior prevalência na população canina geriátrica, sendo detetada uma evidência clínica da mesma em cerca de 30% dos cães com idade igual ou superior a 13 anos.<sup>1</sup> A ADVM é uma doença progressiva, de etiologia desconhecida, caracterizada pela presença de alterações subtis na estrutura valvular que precedem o desenvolvimento de uma disfunção valvular clinicamente evidente. Pode afetar qualquer raça, mas as suas consequências clínicas são observadas com maior frequência em raças pequenas: caniche miniatura, lulu da pomerânia, yorkshire terrier, chihuahua, entre outras.<sup>1</sup> Em grande parte dos cães afetados, a ADVM não causa sinais clínicos. Nos casos em que se torna clinicamente evidente, a tosse é normalmente o primeiro sinal clínico observado pelo dono.<sup>1</sup> A tosse pode ser causada por compressão bronquial (seca) ou por edema/congestão pulmonar (produtiva). Nesta última situação, estão geralmente presentes outros sinais clínicos, como a intolerância ao exercício e a taquipneia.<sup>1,125</sup> Por vezes, a síncope (perda transitória de consciência) é o sinal clínico detetado em primeiro lugar. Relativamente ao tratamento, este apenas deve ser iniciado quando a afeção assume a forma clínica, pois não há evidência de que a terapia



**Figura 2** Branquinha”, gata, europeu comum (EC), tromboembolismo arterial: diferença da coloração das almofadas plantares dos membros posteriores esquerdo (MPE) e direito (MPD), com evidência de comprometimento do fluxo sanguíneo no MPE.

médica atrase a progressão da ADVM em estado subclínico.<sup>1</sup>

A cardiomiopatia hipertrófica felina (CHF) é uma afeção do miocárdio (sobretudo do ventrículo esquerdo) caracterizada pelo aumento da espessura dos músculos papilares e das paredes ventriculares.<sup>65</sup> Estas alterações podem ser suaves, moderadas ou severas, e simétricas ou não. A CHF é a doença cardíaca diagnosticada mais frequentemente em gatos.<sup>65</sup> Na maioria dos casos, a etiologia é desconhecida, mas esta afeção parece ser hereditária nalgumas raças de gatos. Podem-se formar trombos no átrio ou aurículas esquerdos nos gatos com CHF, que depois se soltam e são transportados na corrente sanguínea até à aorta terminal (mais frequentemente), onde ficam alojados. Este tromboembolismo oclui a circulação aórtica e promove a produção de substâncias vasoativas que causam constrição dos vasos colaterais, resultando na cessação de circulação para os membros posteriores e consequente parésia/paralisia agudas e dor intensa (figura 2).<sup>65</sup> As artérias renais, mesentéricas, pulmonares, coronárias e cerebrais também podem ficar ocluídas, ainda que com menor frequência.<sup>65</sup>

### 3.2.2.Dermatologia

As afeções dermatológicas são das razões mais frequentes de procura de assistência veterinária, o que se traduziu a nível de casuística no estágio, sendo a dermatologia a terceira área clínica com maior representatividade (FR de 10,0%). Podem assumir diversas formas e estar dependentes de um sem número de afeções. Qualquer animal que apresente prurido, seborreia ou alopecia deve ser avaliado quanto à existência de infeção bacteriana ou fúngica. Assim, a citologia está indicada na maioria dos casos, podendo-se realizar diferentes técnicas para a obtenção de amostras: raspagem cutânea, punção aspirativa por agulha fina (PAAF), impressão e teste da fita cola.<sup>90</sup>



**Figura 3 Fred, cão; sem raça definida (SRD) - eritema associado a atopia**

A tabela seguinte representa a distribuição das diferentes afeções dermatológicas.

**Tabela 7 - Distribuição de FA, FR e FAP das diferentes afeções dermatológicas**

Entidade Clínica	Tipo	FA	FR(%)	FAP Can		FAP Fel		
				M	F	M	F	
Abcesso subcutâneo		4		1		2	1	
Alergia alimentar		2		2				
Atopia		1		1				
Complexo do granuloma eosinofílico		1				1		
Dermatite	Acral por lambedura	2					2	
	Alérgica à picada da pulga	2		2				
	Dermatofitose	13				6	7	
	Intertrigo	1		1				
	Piodermatite de superfície	5		2	3			
Enfisema subcutâneo		1					1	
Impactação dos sacos anais		15		10	5			
Laceração cutânea		1			1			
Sarna	Demodécica	2		1	1			
	Sarcóptica	1		1				
<b>Total</b>		<b>51</b>		<b>21</b>	<b>10</b>	<b>9</b>	<b>11</b>	

A dermatofitose é uma infeção da pele, folículo piloso e/ou unhas devida a fungos dos géneros *Microsporium*, *Tricophyton*, ou *Epidermophyton*.<sup>49</sup> Nos gatos é mais frequente a infeção por *Microsporium canis*, enquanto que as espécies mais frequentemente isoladas a partir de cães com dermatofitose são o *M. canis* e o *Microsporium gypseum*.<sup>49</sup> É possível isolar dermatófitos da pele e folículo piloso de gatos clinicamente saudáveis. Os gatos com idade inferior a 12 meses estão predispostos ao desenvolvimento de dermatofitose, possivelmente devido ao desenvolvimento incompleto do sistema imunitário.<sup>49</sup> Os animais mais idosos ou imunocomprometidos também são alvos frequentes.<sup>49</sup> Os gatos podem ser portadores assintomáticos ou desenvolver lesões focais com diâmetro até 3cm, alopecias e com seborreia e crostas, tipicamente na cabeça, focinho e patas. Pode existir prurido e inflamação associados mas estes são, geralmente, mínimos. A dermatofitose canina origina, geralmente, lesões com maior inflamação, comparativamente à felina.<sup>49</sup> A lesão clássica caracteriza-se pela existência de uma zona de inflamação que se expande lentamente, com crostas e alopecia, mas ocasionalmente podem observar-se lesões múltiplas., com seborreia e pápulas crostosas na zona de alopecia. No caso da dermatofitose localizada, pode não ser necessária a tricotomia completa do animal, mas aconselha-se pelo menos a tricotomia na zona que rodeia a lesão. O tratamento médico passa pela administração de um antifúngico

sistémico, como o itraconazole ou a griseofulvina, que deve manter-se até que os cultivos fúngicos sejam negativos. O dono deve ser aconselhado a aspirar bem a casa para eliminar todos os esporos, assim como a lavar o alojamento do animal com uma solução de lixívia diluída a 1:10.<sup>49</sup>

### 3.2.3. Doenças infeto-contagiosas

Por colaborar com algumas associações de proteção aos animais, o HVL teve uma casuística significativa nesta área clínica. A espécie felina foi a mais representada nesta área clínica, sendo a rinotraqueíte infecciosa felina a afeção mais frequente (34.1%), seguida pelo vírus da leucemia felina (15.9%). Na espécie canina, a leishmaniose e a dirofilariose foram as afeções mais representadas (9.1% e 2.3%, respetivamente).

**Tabela 8** Distribuição de FA, FR e FAP das diferentes afeções infeto-contagiosas

Entidade Clínica	FA	FR(%)	FAP Can		FAP Fel	
			M	F	M	F
Dirofilariose	1	2,3	1			
Leishmaniose	4	9,1	2	2		
Panleucopénia felina	10	2,3			4	6
Peritonite Infecciosa Felina	2	4,5			1	1
Rinotraqueíte infecciosa felina	15	34,1			9	6
Tosse do canil	1	2,3	1			
Vírus da Imunodeficiência Felina	4	9,1			2	2
Vírus da leucemia felina	7	15,9			3	4
<b>Total</b>	<b>44</b>	<b>100</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>19</b>	<b>19</b>

A rinotraqueíte infecciosa felina é um dos motivos mais comuns para a procura de assistência veterinária em gatos com afeção respiratória, representando a afeção clínica mais prevalente em gatis.<sup>27</sup> Existem vários organismos infecciosos capazes de causar doença respiratória superior em gatos, sendo os mais comuns o calicivírus felino (FCV), o herpesvírus felino tipo 1 (FHV-1), a *Chlamydomphila felis* e a *Bordetella bronchiseptica*.<sup>27,80</sup> O principal sinal clínico da rinotraqueíte infecciosa felina é o espirro, que inicialmente é intermitente e se agrava em 3 a 5 dias. Os espirros podem ser acompanhados de febre e corrimento nasal e ocular, que inicialmente são serosos mas que evoluem para mucopurulentos à medida que a flora bacteriana normal coloniza a mucosa do trato respiratório superior. Estes corrimentos, se não forem removidos, levam à obstrução das narinas e à aderência das pálpebras.<sup>80</sup> Pode também ocorrer a formação de úlceras orais, que são frequentemente acompanhadas por hipersialia. A dor originada pode impedir o animal de se alimentar corretamente. Em casos extremos, o animal pode ficar desidratado e malnutrido. As infeções secundárias são frequentes e podem tornar-se problemáticas, pelo que se recomenda a administração de antibioterapia. Os sinais clínicos são mais intensos ao longo da primeira semana e podem persistir por um período de 3 semanas. Geralmente é possível chegar a um diagnóstico através da história e dos sinais clínicos.<sup>27</sup> Nos gatos jovens a mortalidade pode ser bastante elevada.<sup>80</sup> Tanto o vírus FHV-1 como o FCV são relativamente instáveis no meio ambiente (FHV-1 persiste por

menos de 18 horas e FCV por cerca de duas semanas, com condições ideais de temperatura e humidade). São sobretudo os gatos portadores os responsáveis pela disseminação dos vírus. Os gatos portadores do FCV eliminam continuamente calcivírus virulentos a partir da orofaringe. Os gatos portadores de FHV-1 têm uma infeção verdadeiramente latente. Nestes casos, a eliminação viral não é contínua, mas pode ocorrer secundariamente a stress ou à administração de corticosteroides.<sup>35</sup>

### 3.2.4. Endocrinologia

A espécie mais observada quanto a distúrbios endócrinos foi a espécie canina, como é possível constatar através da análise da tabela 9.

**Tabela 9** Distribuição de FA, FR e FAP das diferentes afeções endocrinológicas

Entidade Clínica	FA	FR(%)	FAP Can		FAP Fel	
			M	F	M	F
Diabetes <i>mellitus</i>	9	52,9	2	1	4	2
Hiperadrenocorticism	2	11,8	1	1		
Hipertiroidismo	4	23,5			2	2
Hipotiroidismo	1	5,9	1			
Insuficiência pancreática exócrina	1	5,9				1
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>100</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>5</b>

No cão, a afeção do pâncreas endócrino mais comum é a diabetes *mellitus* (DM) tipo I<sup>96</sup> caracterizada pela destruição das células-beta, que resulta em deficiência na secreção de insulina.<sup>95</sup> Nesta espécie a DM assume, com grande frequência, uma forma clínica caracterizada por uma hipoinsulinémia permanente que impõe a necessidade absoluta de administração de insulina exógena para manter o controlo da glicémia.<sup>95</sup> A etiologia da DM é, sem dúvida, multifatorial e para ela contribuem fatores como a genética, os distúrbios hormonais primários, a administração de fármacos, as infeções, a insuficiência renal, a afeção cardíaca, a obesidade, entre outros.<sup>95</sup> A maioria dos gatos com DM apresenta uma forma desta afeção caracterizada por uma diminuição na capacidade de secreção de insulina associada a um mecanismo de resistência à insulina.<sup>19</sup> A nível histológico, as alterações mais frequentes, em gatos diabéticos incluem amiloidose específica dos ilhéus de Langerhans, vacuolização e destruição das células-beta e pancreatite crónica.<sup>19</sup> Em cerca de 20% dos gatos diabéticos, os sinais clínicos resolvem-se entre 4 a 6 semanas após o início do tratamento e a administração de insulina pode ser descontinuada.<sup>19</sup> Alguns gatos diabéticos podem não necessitar de insulina após os sinais clínicos estarem resolvidos, enquanto outros se tornam permanentemente dependentes de insulina. Alguns autores sugerem que os gatos com diabetes transitória (ou seja, aqueles que, uma vez resolvidos os sinais clínicos nunca mais necessitaram de insulina) se encontram num estado de diabetes subclínica e que quando o pâncreas é pressionado, esta se torna clínica.<sup>95</sup> O objetivo da terapia, para ambas as espécies, é a eliminação dos sinais clínicos que ocorrem como consequência da hiperglicémia e glicosúria, pois a persistência dos sinais clínicos e o desenvolvimento de complicações crónicas está diretamente relacionado com a magnitude e duração da hiperglicémia.<sup>95</sup> Nos cães diabéticos, isto é

conseguido através de: insulinoaterapia, dieta, exercício e prevenção e controlo de afeções inflamatórias/infeciosas/neoplásicas/hormonais.<sup>96</sup> Nos gatos diabéticos, o controlo glicémico pode ser mantido através da introdução de alterações a nível da dieta, administração de fármacos hipoglicemiantes orais, controlo de afeções concomitantes e descontinuação de fármacos antagonistas da insulina. Nesta espécie, como referido anteriormente, a administração de insulina pode ser necessária mas nem sempre o é, pelo que a sua utilização deve ser ponderada para cada caso, individualmente.<sup>19,95</sup>

### 3.2.5. Gastroenterologia (e glândulas anexas)

A maioria das afeções gastrointestinais é auto-limitante e está geralmente associada a indiscricção alimentar. No entanto, alguns casos requerem uma investigação mais pormenorizada. Os sinais clínicos de afeção gastrointestinal não são específicos, pois alguns sinais que apontam para afeção deste sistema podem, na verdade, resultar de uma afeção sistémica.<sup>10</sup> A tabela 10 resume a distribuição das afeções gastrointestinais.

**Tabela 10** Distribuição de FA, FR e FAP das diferentes patologias gastrointestinais.

Entidade Clínica	Tipo	FA	FR(%)	FAP Can		FAP Fel	
				M	F	M	F
Enterocolite	Indiscricção alimentar	7	7,8	1		3	3
Enterite linfoplasmocitária		1	1,1			1	
Gastrite	Aguda inespecífica	5	5,6	2		3	
	Crónica inespecífica	2	2,2	2			
	Por Indiscricção alimentar	22	24,5	5	6	8	3
Gastroenterite	Aguda inespecífica	2	2,2				2
	Crónica inespecífica	7	7,8	1	1	3	2
	Por Indiscricção alimentar	23	25,7	9	4	7	3
	Hemorrágica	1	1,1	1			
	Linfoplasmocitária	2	2,2			1	1
Parasitismo gastro-intestinal		1	1,1			1	
Corpo estranho gástrico		11	12,2	6	5		
Megaesófago		1	1,1		1		
Pancreatite aguda		3	3,3		1	1	1
Peritonite séptica		1	1,1	1			
Úlcera gástrica por AINE's		1	1,1	1			
<b>Total</b>		<b>90</b>	<b>100</b>	<b>29</b>	<b>18</b>	<b>28</b>	<b>15</b>

GE – gastroesofágico; AINE's - anti-inflamatórios não esteroides

A gastroenterite por indiscrição alimentar foi a afeção gastrointestinal mais observada. As afeções do trato gastrointestinal são uma das razões mais comuns de procura de assistência veterinária. A maioria das desordens alimentares em cães é auto-limitante e está normalmente associada a indiscrição alimentar.<sup>106</sup> A indiscrição alimentar compreende as alterações súbitas de dieta, a ingestão de uma dieta de baixa qualidade, a ingestão de restos ou acesso a caixotes do lixo. Estes pacientes, geralmente, respondem bem ao tratamento sintomático, que pode variar desde a hidratação do animal à terapia antiemética (metoclopramida ou maropitant) e de proteção gástrica (ranitidina ou famotidina) em associação com uma dieta altamente digerível, pobre em fibra e moderadamente pobre em gordura (ex: Royal Canin Gastrointestinal ®) durante 3-5 dias. Nestes casos, a eliminação da causa incitante é fundamental para o sucesso terapêutico.<sup>77</sup>

### 3.2.6.Nefrologia e urologia

As afeções do trato urinário podem apresentar sinais clínicos como polaquiúria, disúria/estrangúria, hematúria, incontinência urinária e poliúria (com polidipsia secundária). Existe, atualmente, uma multiplicidade de testes que permitem avaliar a função renal, como sejam o cálculo da taxa de filtração glomerular, e algumas técnicas de diagnóstico por imagem.<sup>45</sup>

A insuficiência renal surge quando cerca de ¾ dos nefrónios de ambos os rins deixam de desempenhar a sua função. A insuficiência renal aguda (IRA) resulta do declínio abrupto da função renal e é geralmente causada por isquémia ou intoxicação, embora causas infecciosas como a leptospirose possam também ser responsáveis pela ocorrência de IRA. A insuficiência renal crónica ocorre quando já não é possível a recuperação renal completa.<sup>42</sup>

A tabela 11 estabelece a distribuição das diferentes afeções urológicas.

**Tabela 11** Distribuição de FA, FR e FAP das diferentes afeções urológicas

Entidade Clínica	FA	FR(%)	FAP Can		FAP Fel	
			M	F	M	F
Glomerulonefrite	2	5,1	1	1		
Infeção do trato urinário inferior	15	35,9	5	8	1	1
Insuficiência renal aguda	3	7,7	1	2		
Insuficiência renal crónica	14	38,5	1	3	6	4
Doença inflamatória do trato urinário inferior felino	3	7,7			1	2
Pielonefrite	2	5,1	1			1
<b>Total</b>	<b>39</b>	<b>100</b>	<b>10</b>	<b>13</b>	<b>8</b>	<b>8</b>

As infeções do trato urinário inferior foram a afeção urológica mais frequente (35.9%), afetando principalmente os cães.

As infeções bacterianas do trato urinário inferior ocorrem com maior frequência em cães do que em gatos.<sup>45</sup> Apesar de os gatos sofrerem frequentemente de doença inflamatória do trato urinário inferior (DITUI), as infeções bacterianas são relativamente raras nesta espécie. Menos de 2% dos casos de DITUI tem como causa uma infeção do trato urinário (ITU) primária.<sup>45</sup> A maioria das ITUs nos cães envolve uma inflamação do trato urinário inferior (bexiga e uretra); no entanto, a ascensão de bactérias até aos ureteres e rins é uma sequela potencial de ITUs. A maioria das infeções bacterianas do trato urinário inferior (IBTUI) responde rapidamente a uma antibioterapia adequada.<sup>45</sup> A colheita de urina para urianálise e urocultura pode ser obtida por cistocentese, cateterização urinária ou colheita durante a micção natural. O número de microorganismos isolados varia consoante a técnica usada. Idealmente, a urina deve ser obtida por cistocentese e processada dentro de 30 minutos após a colheita. Caso isso

não seja possível, a amostra de urina deve ser refrigerada num recipiente fechado, pois a concentração bacteriana pode duplicar a cada 45 minutos à temperatura ambiente ou, se a amostra for congelada ou refrigerada por mais de 12-24 horas, a urocultura pode dar um resultado falso-negativo.<sup>44</sup> Os tumores e pólipos vesicais, os urólitos, a pielonefrite, a prostatite ou os defeitos congénitos são causas comuns de ITUs recorrentes ou não responsivas a antibioterapia. Nalguns casos podem estar também associadas afeções sistémicas como o hiperadrenocorticismismo, a insuficiência renal crónica ou o diabetes *mellitus* ou ainda terapia prolongada com glucocorticoides.<sup>44</sup>

### 3.2.7. Neurologia

Na avaliação neurológica dos pequenos animais, o ponto mais importante é o estabelecimento de um diagnóstico anatómico preciso. Para isso, é necessário conhecer a estrutura e funcionamento básicos do sistema nervoso, pois só assim o exame neurológico pode ser bem interpretado e a lesão corretamente localizada.<sup>113</sup>

A tabela 12 representa a distribuição das diferentes afeções neurológicas observadas.



**Figura 4** “Bobby”, cão, SRD, IRC: sessão de hemodiálise

**Tabela 12** Distribuição de FA, FR e FAP das diferentes afeções neurológicas

Entidade Clínica	Tipo	FA	FR(%)	FAP Can		FAP Fel	
				M	F	M	F
Epilepsia primária		1	9,1				1
Epilepsia secundária		1	9,1	1			
Hérnia discal	Lombar	1	9,1	1			
	Toracolombar	5	45,4	3	2		
Luxação atlanto-axial		1	9,1	1			
Síndrome vestibular central		1	9,1			1	
Síndrome vestibular periférico	Cão geriátrico	1	9,1		1		
<b>Total</b>		<b>11</b>	<b>100</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>1</b>

A hérnia discal foi a afeção neurológica mais observada (54,5%), sendo a região de transição toracolombar o local mais frequentemente afetado (45,4%).

A degeneração e perda da capacidade de absorção do choque do disco intervertebral podem conduzir à protrusão ou extrusão do *nucleus pulposus* do disco para o canal vertebral.<sup>113</sup> A raça e a idade do animal, assim como o início e progressão dos sinais clínicos e as alterações neurológicas são, em geral, indicações claras de herniação discal.<sup>113</sup> Os sinais clínicos podem ser hiperagudos, agudos ou crónicos e consistem em dor espinal e défices neurológicos de graus variáveis nos membros.<sup>36,113</sup> O grau e efeito do disco herniado na medula espinal dependem de vários fatores. Os efeitos são tanto maiores quanto maior for a velocidade a que o material discal embater na medula espinal. O material discal herniado danifica a medula espinal através da contusão que causa aquando da sua herniação, da compressão que origina no canal vertebral e da inflamação que surge depois, associada a alterações na dinâmica sanguínea, a produção de radicais livres e desequilíbrios eletrolíticos.<sup>113</sup> A gravidade da lesão pode ser avaliada através da realização de um exame neurológico completo e determina a abordagem terapêutica e prognóstico. O recurso à imagiologia é fundamental, sobretudo quando se pretende realizar descompressão cirúrgica. Os métodos de imagiologia da espinal medula disponíveis são a mielografia, a ressonância magnética (RM) e a tomografia axial computadorizada (TAC). Os dois últimos, por oferecerem mais informação quando comparados com o primeiro, são os métodos de eleição. A RM é, geralmente, a preferida em detrimento da TAC, por não depender da densidade (mineralização) do material discal, para além de permitir a avaliação da integridade estrutural da medula espinal.<sup>113</sup> A decisão quanto a tratar a compressão com recurso apenas à terapêutica médica ou a cirurgia depende do grau dos défices neurológicos observados. O princípio-base da terapêutica médica é o confinamento estrito em jaula pequena por um período não inferior a 4 semanas. O recurso à descompressão cirúrgica é indicado nos casos que apresentam défices neurológicos graves, ou com dor persistente ou recorrente. A perda de sensibilidade profunda por um período superior a 24-48 horas reduz a taxa de sucesso para menos de 5%.<sup>36</sup>

### 3.2.8. Odontoestomatologia

Existe cada vez mais uma maior preocupação por parte do dono com a saúde oral do seu animal, o que se traduz por um aumento de casuística assistida nesta área.

A tabela 13 estabelece a distribuição das diferentes afeções na área de odontoestomatologia. A doença periodontal foi a mais frequente (63,3%) nesta área clínica, seguindo-se da gengivo-estomatite crónica felina (36,4%).

**Tabela 13** Distribuição de FA, FR e FAP das diferentes afeções na área de odontoestomatologia

Entidade Clínica	FA	FR(%)	FAP Can		FAP Fel	
			M	F	M	F
Doença periodontal	21	63,6	12	8		1
Gengivo-estomatite crónica felina	12	36,4			7	5
<b>Total</b>	<b>33</b>	<b>100</b>	<b>12</b>	<b>8</b>	<b>7</b>	<b>6</b>

A doença periodontal é, provavelmente, a afeção observada com maior frequência na prática clínica – a maioria dos cães e gatos com idade superior a 3 anos sofrem desta afeção, que requer intervenção médica.<sup>41</sup> A doença periodontal é um termo coletivo para um número de lesões inflamatórias induzidas pela placa bacteriana que afetam o *periodontium*. A causa primária de gengivite e periodontite é a acumulação de placa dentária na superfície do dente. O cálculo dental é um fator etiológico secundário. A gengivite é um dos primeiros sinais da doença e não está associada à destruição do tecido de suporte, ou seja, é reversível.<sup>41</sup> No entanto, se ignorada, pode cursar com o desenvolvimento de periodontite, em que ocorre destruição do ligamento periodontal e do osso alveolar.<sup>41</sup> Existem evidências de que um foco de infeção na cavidade oral pode causar doença em órgãos distantes, pelo que o tratamento e prevenção das afeções bucais assumem uma grande importância.<sup>41</sup> O diagnóstico é realizado com base nos sinais clínicos observados – inflamação gengival e perda de suporte dentário – e na análise radiográfica. O objetivo do tratamento é o controlo da causa de inflamação e consiste na remoção do tártaro (procedimento médico que requer anestesia geral) e na manutenção de uma correta higiene oral em casa.<sup>41</sup>

### 3.2.9. Oftalmologia

Na oftalmologia, mais do que em qualquer especialidade, é muitas vezes possível chegar a um diagnóstico aquando da realização do exame clínico, não sendo necessário recorrer com tanta frequência aos meios complementares de diagnóstico. Assim, a abordagem terapêutica correta está largamente dependente da uma boa observação clínica e de uma correta interpretação da mesma (figura 5).<sup>89</sup>

A tabela seguinte mostra a distribuição das diferentes afeções oftalmológicas.

**Tabela 14** Distribuição de FA, FR e FAP das diferentes afeções oftalmológicas

Entidade Clínica	FA	FR(%)	FAP Can		FAP Fel		Exóticos
			M	F	M	F	
Cataratas	32	51,7	18	14			
Conjuntivite	7	11,4	2	2	1	1	1
Entropion	3	4,8	1	2			
Glaucoma congénito	1	1,6			1		
Glaucoma secundário	1	1,6				1	
Protrusão da glândula da membrana nictitante	3	4,8		2	1		
Sequestro corneal	1	1,6			1		
Úlcera da córnea	11	17,7	1	1	5	4	
Uveíte	3	4,8	1	2			
<b>Total</b>	<b>62</b>	<b>100</b>	<b>23</b>	<b>23</b>	<b>9</b>	<b>6</b>	<b>1</b>

A catarata foi a afeção oftalmológica mais observada, representando 51,7% do total da casuística observada nesta área clínica.

A catarata é uma opacidade da lente ou da sua cápsula, comum em cães.<sup>78</sup> Um exame detalhado da lente deve ser efetuado por forma a permitir a descrição da extensão da catarata, o seu posicionamento na lente e a aparência da opacidade, que ajudam na classificação da catarata.<sup>78</sup> A opacidade pode assumir uma localização capsular, subcapsular, nuclear ou cortical e pode envolver apenas algumas fibras ou toda a lente. As cataratas podem ser classificadas quanto à idade (congénitas, juvenis ou senis) em que ocorrem, estágio de desenvolvimento (incipientes, imaturas ou hiper maduras) ou etiologia (hereditárias, traumáticas, metabólicas, tóxicas ou senis).<sup>99</sup> O único tratamento disponível para resolução das cataratas é a sua remoção cirúrgica. Há casos relatados de cães com opacidades na lente que se resolvem espontaneamente (sobretudo em cachorros), no entanto, a maioria das cataratas não se resolverão espontaneamente e não existem provas de que a terapia médica seja eficiente no tratamento das cataratas.<sup>99</sup> A extração cirúrgica representa o único método através do qual as cataratas podem ser efetivamente tratadas, sendo a técnica da facoemulsificação aquela que é utilizada com maior taxa de sucesso, atualmente.<sup>78,99</sup> Esta técnica consiste na quebra do material que constitui a catarata através de ultra-sons, que é depois aspirado e substituído por um líquido de irrigação. Depois, pode ser colocada uma lente intraocular, para correção ótica da afaquia decorrente do procedimento cirúrgico.. Apesar de as taxas de



**Figura 5** “Menino”, EC, glaucoma congénito - alterações da córnea secundárias a glaucoma congénito

sucesso no tratamento cirúrgico desta afeção terem vindo a aumentar (representando cerca de 85-90%) com a melhoria da abordagem cirúrgica, o seu sucesso não é garantido, considerando-se que a cirurgia falhou quando os cães desenvolvem dor, endoftalmite, descolamento da retina ou glaucoma secundariamente à cirurgia. A taxa de sucesso é maior em cataratas imaturas.<sup>78</sup>



**Figura 6 “Kiko”, SRD, linfoma multicêntrico: linfadenomegália pré-escapular**

### 3.2.10. Oncologia

A oncologia foi uma área com grande representatividade, estando as diferentes afeções oncológicas representadas na tabela 15. Os tumores da glândula mamária foram aqueles que tiveram maior representatividade, constituídos essencialmente por adenocarcinomas (22.5%), carcinomas (5%) e tumores mistos benignos (12.5%). Os tumores mistos benignos afetaram apenas a espécie canina. O linfoma multicêntrico (figura 6) foi a segunda entidade neoplásica mais representada (17.5%), afetando sobretudo

cães.

**Tabela 15 Distribuição de FA, FR e FAP das diferentes afeções oncológicas**

Entidade clínica	Tipo	FA	FR(%)	FAP Can		FAP Fel	
				M	F	M	F
Tumores cardíacos	Chemodectoma	1	2,5	1			
	Hemangiossarcoma	2	5,0	2			
Tumores da pele	Carcinoma das células escamosas	1	2,5			1	
	Mastocitoma	2	5,0	2			
Tumores da glândula mamária	Adenocarcinoma	9	22,5		4		5
	Carcinoma	2	5,0				2
	Tumor misto benigno da glândula mamária	5	12,5		5		
Tumores do sistema hematopoiético	Hemangiossarcoma esplênico	1	2,5		1		
	Linfoma multicêntrico	7	17,5	2	3	2	
Tumores do sistema reprodutivo	Sertolinoma	1	2,5	1			
Tumores nasais	Linfoma nasal	1	2,5	1			
Tumores do sistema urinário	Carcinoma transicional	1	2,5		1		
Tumores do tecido subcutâneo	Lipoma	3	7,5	1	2		
Tumores do trato GI	Epúlido	2	5,0	2			
	Linfoma GI tipo B	2	5,0			1	1
Total		40	100	12	16	4	8

O cancro é a maior causa de morbilidade e mortalidade nos animais domésticos, tendo-se verificado ao longo do tempo um aumento na prevalência dos casos diagnosticados de cancro, em parte devido ao aumento da esperança média de vida, pelas melhorias verificadas ao nível da nutrição, vacinação e controlo de doenças infecciosas. Como consequência, o clínico vê-se cada vez mais confrontado com a necessidade de diagnosticar e decidir qual a melhor abordagem a adotar.<sup>5</sup> Dependendo do tipo de tumor, seu comportamento biológico e estadio clínico, o médico veterinário pode recomendar um ou mais dos tratamentos disponíveis para animais com cancro.<sup>24</sup>

Os tumores mamários (TM) são o tumor mais comum nas cadelas (representando 70% dos casos oncológicos) e o terceiro mais comum em gatas. As fêmeas inteiras idosas, de ambas as espécies, estão mais predispostas a desenvolver este tipo de tumor.<sup>18</sup> Nas cadelas, está bem estabelecida uma etiologia hormonal, sendo provável que o mesmo se aplique às gatas. A ovariectomia pode diminuir o risco de desenvolvimento de tumores mamários em ambas as espécies. As cadelas esterilizadas antes do primeiro estro têm um risco de 0.5%, após o primeiro estro este risco sobe para 8% e após o segundo estro para 26%.<sup>18</sup> A esterilização efetuada após o terceiro estro não confere nenhum efeito de proteção contra o desenvolvimento destes tumores.<sup>18</sup> A administração prolongada de estrogénios a cadelas não aumenta a incidência de TM, mas está descrita a associação entre a administração de progesterona e a formação de nódulos mamários benignos.<sup>18</sup> Em gatos, existe uma correlação entre a administração de acetato de megestrol e o desenvolvimento de TM.<sup>18</sup> Ao exame físico, os animais podem apresentar um único ou vários nódulos associados ao mamilo ou à glândula mamária. As lesões benignas são geralmente pequenas, bem delimitadas e firmes à palpação. As mamas caudais são as mais afetadas em cadelas, enquanto nas gatas todas as glândulas mamárias são afetadas com igual frequência.<sup>57</sup> Devem fazer parte da avaliação diagnóstica um hemograma com contagem diferencial de leucócitos, perfil bioquímico e urianálise.<sup>18</sup> A avaliação citológica da massa geralmente não consegue diferenciar as lesões benignas das malignas. A biópsia da massa, preferencialmente excisional, é necessária para que se estabeleça um diagnóstico definitivo.<sup>18,57</sup> Nos cães, 50% dos TM são benignos<sup>21</sup>, sendo a forma histológica benigna mais frequente o fibroadenoma<sup>18,57</sup>. Os tipos de TM malignos mais comuns são os carcinomas, seguidos dos adenocarcinomas tubulares.<sup>57</sup> Cerca de 3% dos TM malignos são sarcomas e apenas 1% carcinomas inflamatórios. Desses 50% de TM malignos em cães, 50% metastizam ou recorrem após a primeira excisão cirúrgica.<sup>57</sup> A maioria dos TM em gatos é maligna (80-90%), exibindo um comportamento altamente metastático. O prognóstico, nesta espécie, depende sobretudo do tamanho do tumor na altura do diagnóstico.<sup>57</sup> Os tumores com menos de 2 cm de diâmetro estão associados a tempos de sobrevivência superiores a 3 anos, enquanto que os TM com diâmetro superior a 3 cm o tempo de sobrevivência médio é de 3-4 meses.<sup>18</sup> A cirurgia é o tratamento de eleição para os TM de ambas as espécies, mas está contraindicada no caso de carcinoma inflamatório, em que é virtualmente impossível remover completamente o tumor. O crescimento ocorre nos dias seguintes à cirurgia.<sup>18</sup> Pode ser efetuada uma lumpectomia (nodulectomia) nos TM de tamanho inferior a 1cm ou nos casos em que a localização nodular seja superficial. Para os restantes casos deve ser ponderada a mastectomia individual ou em cadeia. No caso dos gatos recomenda-se, geralmente, mastectomia em cadeia.<sup>18</sup> A questão de se deve ou não efetuar a OVH aquando da excisão tumoral tem sido vastamente debatida na literatura. Dado a elevada taxa de tumores responsivos ao estrogénio em cães, é razoável considerar a ablação hormonal através da OVH como complemento da exérese cirúrgica do TM.<sup>57</sup> Apesar de alguns estudos concluírem



**Figura 7** “Floco”, Europeu comum, carcinoma das células escamosas: Imagem do tumor à entrada (a) e após exérese cirúrgica (b) e do material extraído (c).

que não houve benefício terapêutico para as fêmeas esterilizadas aquando da excisão do TM, outros mais recentes concluíram que os animais sujeitos a OVH têm uma taxa de sobrevivência superior relativamente aos restantes.<sup>57</sup>

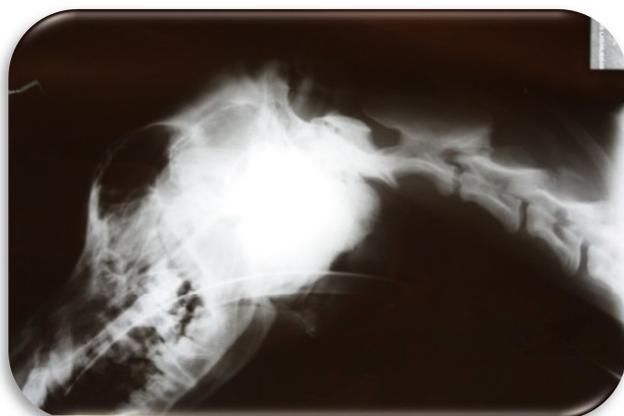
### 3.2.11. Ortopedia

A tabela 16 representa a distribuição das diferentes afeções ortopédicas. A espécie canina (figura 8) foi assistida com maior frequência nesta área clínica. O exame ortopédico deve iniciar-se com a recolha da história do animal e um exame físico geral, e não incidir o foco diretamente na queixa ortopédica. Desta forma, fica assegurada uma correta avaliação do paciente, sendo possível detetar eventuais problemas mais urgentes, que requeiram atenção imediata.<sup>100</sup>

**Tabela 16** Distribuição de FA, FR e FAP das diferentes afeções ortopédicas

Entidade Clínica	Tipo/Localização	FA	FR(%)	FAP Can		FAP Fel	
				M	F	M	F
Claudicação não investigada		14	51,9	4	2	5	3
Displasia	Anca	2	7,4	2			
Fratura	Fémur	1	3,7				1
	Tíbia	2	7,4	1	1		
Luxação	Medial da Rótula	1	3,7		1		
Osteoartrite		2	7,4	2			
Osteodistrofia craniomandibular		1	3,7	1			
Poliartrite	Imunomediada	1	3,7	1			
Rutura do ligamento cruzado cranial		3	11,1	2	1		
Total		27	100	11	3	6	7

A claudicação não investigada foi a afeção ortopédica mais frequente. Estes animais apresentavam-se geralmente à consulta com história de claudicação aguda, geralmente associada a trauma. O exame físico não apresentou alterações que justificassem uma investigação mais pormenorizada, pelo que foi instituída terapêutica com anti-inflamatório.



**Figura 8** “Pearl”, dogue argentino, osteodistrofia craniomandibular: imagem radiográfica da projecção laterolateral

A maioria dos animais respondeu bem à terapia sintomática, tendo os restantes casos sido abordados com recurso a meios complementares de diagnóstico, como a radiologia, a TAC e a RM.

### 3.2.12. Otorrinolaringologia

O campo de estudo da otorrinolaringologia inclui o ouvido, o nariz, os seios paranasais, a faringe e a laringe.

A cavidade e seios nasais têm uma anatomia complexa. As afeções nasais estão normalmente associadas a edema da mucosa, a inflamação e a infeção bacteriana secundária. O

estabelecimento de um diagnóstico definitivo nas afeções nasais pode representar um desafio que apenas pode ser ultrapassado através da realização de uma abordagem sistemática e abrangente. Os sinais clínicos frequentemente associados à afeção da cavidade nasal e seios paranasais incluem corrimento nasal, espirros, estertores nasais, deformação da face e, por vezes, sinais sistémicos como letargia, inapetência e perda de peso.<sup>52</sup> A tabela 17 sumariza a casuística observada nesta área clínica.

**Tabela 17** Distribuição de FA, FR e FAP das diferentes afeções na área de otorrinolaringologia

Entidade clínica	Tipo	FA	FR(%)	FAP Can		FAP Fel	
				M	F	M	F
Otite externa	Bacteriana	7	28,0	4	3		
	<i>Malassezia spp</i>	3	12,0	1	2		
	Mista	3	12,0	2	1		
	Otodécica	4	16,0			1	3
Otohematoma		1	4,0				1
Rinite	Crónica	2	8,0	2			
	Fúngica	2	8,0	2			
	Linfoplasmocitária	1	4,0		1		
Suspeita de rutura da membrana timpânica		2	8,0	2			
<b>Total</b>		<b>25</b>	<b>100</b>	<b>13</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>4</b>

A otite externa foi a entidade clínica mais observada: 12% dos casos trataram-se de otite externa por *Malassezia spp.*, 7% de otite externa de etiologia bacteriana e 12% de otite externa mista.

A otite externa é muito comum em cães e não tanto em gatos. Os fatores etiológicos desta doença podem ser classificados em primários, predisponentes e perpetuantes. Os fatores primários são aqueles que por si só, são passíveis de originar otite externa num canal auditivo externo saudável. São fatores primários os parasitas, as neoplasias, os corpos estranhos, as alterações hormonais, as alterações da queratinização e as hipersensibilidades.<sup>91</sup> Os fatores predisponentes são independentes da causa adjacente e, por si só, não causam doença, mas facilitam o processo patológico. São fatores predisponentes a conformação do canal auditivo (longo e estreito, com presença de pêlos longos e orelha pendente) e fatores relativos ao clima (aumento da temperatura e humidade). Os fatores perpetuantes atuam apenas após o início da afeção, mas continuam a ser um problema mesmo após a identificação e tratamento do fator primário. São exemplos de fatores perpetuantes a presença de otite média, as infeções bacterianas ou fúngicas e alterações proliferativas crónicas devidas a inflamação. A análise citológica é muito importante em qualquer caso de otite e deve ser efetuada individualmente para cada ouvido, já que os microorganismos que infetam ambos os ouvidos podem ser diferentes. O tratamento a instituir deve ser baseado no exame físico e análise citológica. O tratamento com antibiótico pode ser necessário, por via tópica ou mesmo sistémica. As análises citológicas devem ser repetidas no decorrer do tratamento e as alterações na flora ótica podem necessitar de alterações no tratamento.<sup>92</sup>

### 3.2.13. Pneumologia

A razão mais frequente da procura de assistência veterinária por parte dos donos de pequenos animais com afeção do trato respiratório inferior é a tosse, mas podem estar presentes outros sinais como a dispneia, a intolerância ao exercício, a cianose e a síncope ou, em alguns casos, sinais menos específicos de afeção respiratória como febre, anorexia, perda de peso e depressão podem estar

presentes ou podem mesmo ser o(s) único(s) sinal(is). A auscultação e a realização de radiografias torácicas são bastante úteis para localizar a doença.<sup>51</sup>

A tabela 18 estabelece a distribuição da FR, FA e FAP dos casos das diferentes entidades clínicas observadas na área da pneumologia.

**Tabela 18** Distribuição de FA, FR e FAP das diferentes afeções na área de pneumologia

Entidade Clínica	FA	FR(%)	FAP Can		FAP Fel	
			M	F	M	F
Asma felina	2	6,9			1	1
Broncopneumonia	1	3,4			1	
Bronquite crónica	1	3,4		1		
Colapso da traqueia	2	6,9	1	1		
Edema pulmonar	10	34,5	5	4		1
Efusão pleural	9	31,0	1	3	1	4
Pneumotórax	4	13,9			3	1
<b>Total</b>	<b>29</b>	<b>100</b>	<b>7</b>	<b>9</b>	<b>6</b>	<b>7</b>

O edema pulmonar (34,5%) e a efusão pleural (31,0%) foram as entidades clínicas observadas com maior frequência.

Os principais mecanismos que podem desencadear o edema pulmonar consistem na diminuição da pressão oncótica, sobrecarga vascular, obstrução linfática ou aumento da permeabilidade vascular. O fluido acumula-se inicialmente no interstício, mas rapidamente atinge os alvéolos, podendo mesmo, em casos severos, haver acumulação de líquido na árvore brônquica. Secundariamente à acumulação do fluido, ocorre a atelectasia dos pulmões e diminuição da concentração de surfactante, ficando a função respiratória gravemente comprometida pela interação de todos estes mecanismos. A hipóxia desencadeia-se como resultado de anomalias na ventilação e perfusão.<sup>54</sup> Os animais com edema pulmonar podem apresentar tosse e taquipneia ou outros sinais da doença primária. À auscultação podem ser audíveis crepitações, exceto nos casos em que as alterações são ainda muito ligeiras. Os sinais de afeção respiratória podem apresentar-se de uma forma hiperaguda, aguda ou subaguda.<sup>50</sup> O tratamento deve ser agressivo e a causa



**Figura 9** “Sombra”, cão d’água português, efusão pleural secundária a metastização pulmonar de cancro da mama: imagem radiográfica, projecção latero-lateral

deve ser corrigida assim que possível. Todos os animais com edema pulmonar devem ser confinados e devem ser feitos esforços no sentido de minimizar o stress. Os casos de hipóxia severa devem receber oxigenoterapia. A furosemida está indicada no tratamento da maioria dos casos de edema, mas não deve ser usada em animais em hipovolémia. Os casos de edema secundário a hipoalbuminémia devem receber tratamento com coloides ou plasma, associando-se depois a furosemida para uma resolução mais célere.<sup>54</sup> A efusão pleural (figura 9) consiste na acumulação anormal de fluido entre os folhetos pleurais e a sua presença pode ser confirmada por radiografia ou ultrasonografia. Nos animais que se apresentem em stress respiratório grave e em que se suspeita de efusão pleural, a toracocentese deve ser feita de imediato, mesmo sem confirmação radiográfica. Apesar da primeira ser mais invasiva que a segunda, o benefício terapêutico que pode dela advir sobrepõe-se aos potenciais riscos da sua realização.

As efusões pleurais são visíveis à radiografia quando existe uma acumulação de um volume superior a 50 ou 100 mL, dependendo do tamanho do animal. À medida que o fluido se acumula, os lobos pulmonares retraem-se e os seus bordos tornam-se arredondados.<sup>53</sup> A análise citológica do fluido colhido é importante para estabelecer um plano diagnóstico e terapêutico mais eficaz. O fluido pleural pode ser classificado como transudado, transudado modificado ou exsudado, consoante a sua concentração proteica e contagem celular. O tratamento consiste na drenagem do derrame e no tratamento da causa incitante.<sup>52</sup>

### Reprodução e obstetrícia

A representação dos casos de reprodução e obstetrícia não teve grande representatividade. A maioria dos casos assistidos seria evitável com a esterilização precoce dos animais. Pela análise da tabela 19, que sumariza a distribuição da casuística referente aos casos de reprodução e obstetrícia, é possível concluir que a piómetra foi a entidade clínica observada com maior frequência.

**Tabela 19** Distribuição de FA, FR e FAP das diferentes afeções na área de reprodução e obstetrícia

Entidade Clínica	FA	FR(%)	FAP Can		FAP Fel	
			M	F	M	F
Criptorquidismo	1	6,7	1			
Distócia	1	6,7				1
Hiperplasia prostática benigna	1	6,7	1			
Piómetra	11	73,2		2		9
Pseudogestação	1	6,7		1		
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>100</b>	<b>7</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>3</b>

O complexo hiperplasia quística do endométrio-piómetra é a afeção endométrica mais frequente e importante nas cadelas, embora a sua etiopatogenia ainda não esteja completamente esclarecida.<sup>84</sup> A piómetra é um processo crónico com manifestações agudas, que ocorre no diestro em fêmeas inteiras. Esta afeção é, geralmente, diagnosticada nas 8 semanas que se seguem ao período de estro ou à indução da ovulação e é caracterizada pela coleção de pus no útero, resultado de infeção bacteriana potencialmente fatal.<sup>84</sup> A hiperplasia quística do endométrio (HQE) é uma alteração hormono-dependente que se desenvolve após repetidos ciclos éstricos na cadela ou na gata e a ela não estão associados sinais sistémicos de doença. Apesar de a HQE estar frequentemente associada a piómetra, um estudo recente sugere que estas se podem desenvolver independentemente.<sup>84</sup> Acredita-se que a HQE resulta da exposição prolongada do endométrio à progesterona durante a fase luteínica do ciclo éstrico. A HQE consiste numa alteração histopatológica do útero, caracterizada pela presença de glândulas endometriais quísticas que variam em número, tamanho, distribuição, morfologia histológica e relevância clínica. A piómetra desenvolve-se como resultado de uma interação complexa de fatores etiológicos (alterações a nível do endométrio, influência da progesterona no ambiente uterino, tipo e virulência da bactéria e mecanismos individuais de defesa). As cadelas/gatas com HQE são, na maioria das vezes, assintomáticas. Os sinais clínicos de piómetra dependem do tipo de bactéria envolvida e do estado do cérvix (piómetra aberta ou fechada), mas podem incluir desde descarga vulvar purulenta/mucopurulenta/sanguinopurulenta (piómetra aberta), distensão abdominal (piómetra fechada), letargia, anorexia, poliúria, polidipsia, dor abdominal, vômito, diarreia, desidratação e alterações a nível de hemograma (sobretudo leucocitose por neutrofilia com desvio à esquerda).<sup>84</sup> A ultra-sonografia é o método mais fidedigno para efetuar a confirmação do diagnóstico. O tratamento deve ser imediato e agressivo, estando disponíveis opções de tratamento médico ou cirúrgico. A OVH continua a ser o

tratamento de eleição nas fêmeas sem interesse reprodutivo. A terapia médica deve ser reservada para as fêmeas jovens destinadas à reprodução, preferencialmente com o cérvix aberto e baseia-se na administração de prostaglandinas naturais ou sintéticas que induzem a luteólise e a abertura funcional da cérvix e promovem a contração do miométrio, facilitando a drenagem uterina. Às prostaglandinas podem ainda ser associadas a agonistas da dopamina (potencia os efeitos luteolíticos, permitindo usar menor dosagem de cada fármaco) e os agonistas dos recetores da progesterona (previne os efeitos da progesterona no útero e sistema imunitário e causa relaxamento cervical). Todas as cadelas e gatas com piómetra, independentemente de serem submetidas a um tratamento exclusivamente médico ou cirúrgico, devem ser tratadas com antibiótico sistémico, que deve ser selecionado de acordo com a cultura e teste de sensibilidade a antibióticos (TSA). Antes de obter o resultado do TSA, podem ser prescritas a ampicilina ou a amoxicilina potenciada com ácido clavulânico.<sup>84</sup>

### 3.3. Patologia Cirúrgica

A patologia cirúrgica assumiu, durante o estágio, uma grande representatividade. Compete ao estagiário preparar o animal para a cirurgia (administrar a pré-medicação anestésica, realizar a tricotomia e proceder à desinfeção da zona a intervir), preparar o bloco operatório consoante a cirurgia a efetuar e induzir e manter a anestesia, monitorizando o animal durante todo o processo, inclusive no período pós-cirúrgico. Em algumas situações, coube também ao estagiário trabalhar como ajudante ou circulante de cirurgia ou efetuar pequenas intervenções como suturas ou orquiectomias em gatos.

Para agilizar a representação da casuística da área da patologia cirúrgica, os casos serão repartidos consoante as seguintes áreas cirúrgicas: cirurgia de tecidos moles, cirurgia odontológica, cirurgia oftálmica, cirurgia ortopédica, neurocirurgia e outros procedimentos cirúrgicos. A distribuição da casuística pelas diferentes áreas cirúrgicas está representada na tabela 20.

**Tabela 20** Distribuição de FA, FR e FAP pelas diferentes áreas cirúrgicas

Área Cirúrgica	FA	FR(%)	FAP Can		FAP Fel		Exóticos
			M	F	M	F	
Cirurgia de tecidos moles	122	51,3	18	27	24	53	
Cirurgia odontológica	27	11,3	14	9	2	1	1
Cirurgia oftálmica	40	16,8	20	17	2	1	
Cirurgia ortopédica	8	3,4	6	1	1		
Neurocirurgia	2	0,8	1	1			
Outros procedimentos cirúrgicos	39	16,4	14	10	9	6	
	<b>238</b>	<b>100</b>	<b>73</b>	<b>65</b>	<b>38</b>	<b>61</b>	<b>1</b>

A cirurgia de tecidos moles foi a área cirúrgica com maior representatividade (51,3%), seguindo-se dos outros procedimentos cirúrgicos (16,4%), e pela cirurgia oftálmica (16,8%). A neurocirurgia foi a área clínica com menor representatividade (0,8%).

#### 3.3.1. Cirurgia dos tecidos moles

A cirurgia dos tecidos moles é a área cirúrgica com maior casuística (figuras 11, 12, 13 e 14), por abranger os aparelhos digestivo (e glândulas anexas), urinário, reprodutor, respiratório, cardiovascular e

integumentário. A tabela 21 estabelece a distribuição das diferentes intervenções cirúrgicas na área da cirurgia dos tecidos moles.

**Tabela 21** Distribuição de FA, FR e FAP das diferentes cirurgias realizadas na área da cirurgia de tecidos moles

Cirurgia	FA	FR(%)	FAP Can		FAP Fel	
			M	F	M	F
Biópsia intestinal de espessura total	1	0,7			1	
Cistectomia parcial	1	0,7				1
Enterectomia	1	0,7	1			
Enterotomia	2	1,7	1	1		
Esplenectomia	2	1,7	2			
Herniorrafia inguinal	2	1,7	1	1		
Mastectomia radical unilateral	22	18,0		14		8
Nodulectomia	12	9,7	8	4		
Orquiectomia	25	20,5	2		23	
Ovariohisterectomia	47	38,5		4		43
Resolução de otohematoma	1	0,7			1	
Sutura de lacerações	5	4,1	3	2		
Toracotomia exploratória	1	0,87		1		
Traqueostomia	1	0,7				1
<b>Total</b>	<b>123</b>	<b>100</b>	<b>18</b>	<b>27</b>	<b>25</b>	<b>53</b>



**Figura 10** "Isabel", EC, piómetra: ovariectomia

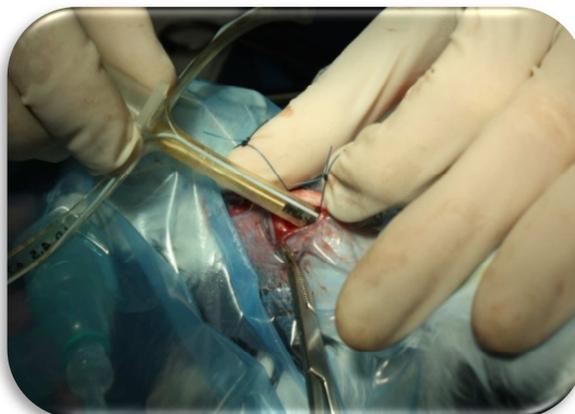


**Figura 11** Titão, *golden retriever*, hematoma esplênico: esplenectomia

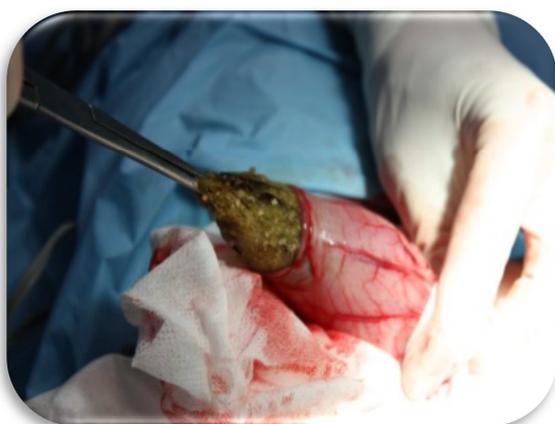
A ovariectomia (38,5%) foi o procedimento cirúrgico mais frequente na área de cirurgia de tecidos moles, tanto para resolução cirúrgica de piómetras (figura 10) como em complemento da mastectomia em casos oncológicos ou para esterilização de fêmeas jovens e proteção antitumoral



**Figura 12** "Linçe", bosques da Noruega, granuloma eosinofílico felino na base da língua: biópsia excisional



**Figura 13** "Bequinhas", EC, faringite granulomatosa: traqueostomia



**Figura 14** "Scully", pastor alemão, obstrução intestinal por corpo estranho: enterotomia

associada à esterilização precoce. A orquiectomia (20,5%) foi a segunda cirurgia realizada com maior frequência, tendo sido efetuada na maioria das vezes com o único propósito da esterilização dos machos (sobretudo de gatos de rua), mas também em pacientes oncológicos.

### 3.3.2. Cirurgia oftálmica

Por receber a colaboração dos Drs. Rui Oliveira e Joana Coucello, especialistas em oftalmologia, o HVL tem uma casuística considerável na área de cirurgia oftálmica. A tabela seguinte sumariza as intervenções cirúrgicas realizadas no âmbito da cirurgia oftálmica.

**Tabela 22** Distribuição de FA, FR e FAP das cirurgias realizadas na área de cirurgia oftálmica

Cirurgia	FA	FR(%)	FAP Can		FAP Fel	
			M	F	M	F
Enucleação	4	10,0	2	1		1
Facoemulsificação do cristalino	30	75,0	16	14		
Redução de prolapso da glândula da membrana nictitante	3	7,5	1	2		
Sutura de córnea	2	5,0			2	
Transplante de córnea	1	2,5	1			
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>100</b>	<b>20</b>	<b>17</b>	<b>2</b>	<b>1</b>

Nesta área cirúrgica, a facoemulsificação do cristalino (75,0%) foi a técnica cirúrgica realizada com maior frequência, seguindo-se da enucleação (10,0%).

### 3.3.3. Cirurgia odontológica

A saúde oral é cada vez mais uma preocupação por parte dos clientes, relativamente aos seus animais. Neste sentido, a cirurgia odontológica faz, cada vez mais, parte da rotina do médico veterinário. A tabela 23 estabelece a distribuição dos diferentes procedimentos cirúrgicos que se integram nesta área cirúrgica.

**Tabela 23** Distribuição de FA, FR e FAP das cirurgias realizadas na área da cirurgia odontológica

Cirurgia	FA	FR(%)	FAP Can		FAP Fel		Exóticos
			M	F	M	F	
Destartarização	16	61,6	9	7			
Extração dentária	9	34,6	5	1	2	1	1
Colocação de aparelho de ortodontia	1	3,8		1			
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>100</b>	<b>14</b>	<b>9</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>

A destartarização (61,6%) foi o procedimento cirúrgico odontológico mais realizado, seguindo-se a exodontia (9,0%). Nesta área foi também possível observar a colocação de um aparelho de ortodôncia (figura 15).

**Figura 15** “Eileen”, *springer spaniel*: colocação de aparelho de ortodôncia.

### 3.3.4. Cirurgia ortopédica

A distribuição da casuística da cirurgia ortopédica está patente na tabela seguinte.

**Tabela 24** Distribuição de FA, FR e FAP das diferentes cirurgias ortopédicas

Cirurgia	FA	FR(%)	FAP Can		FAP Fel	
			M	F	M	F
Estabilização articular intracapsular (articulação coxo-femural)	1	12,5	1			
Osteossíntese	4	50,0	2	1	1	
Recessão da cabeça e colo do fémur	1	12,5	1			
NPT	1	12,5	1			
Estabilização de luxação atlanto-axial	1	12,5	1			
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>100</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>

NPT – nivelamento do plateau tibial

Na cirurgia ortopédica, a osteossíntese (50,0%) foi o procedimento mais frequentemente realizado.

### 3.3.5. Neurocirurgia

A neurocirurgia foi a área cirúrgica com menor representatividade, tendo sido intervencionados exclusivamente animais da espécie canina. A tabela 25 sumariza as intervenções realizadas nesta área cirúrgica.

**Tabela 25** Distribuição de FA, FR e FAP das diferentes cirurgias neurológicas

Cirurgia	FA	FR(%)	FAP Can	
			M	F
Espondilaminectomia ventral	1	50	1	
Hemilaminectomia	1	50		1
<b>Total</b>	<b>2</b>	<b>100</b>	<b>1</b>	<b>1</b>

Foram realizadas uma espondilaminectomia ventral e uma hemilaminectomia tóracolombar.

### 3.3.6. Outros procedimentos cirúrgicos

Esta área cirúrgica é bastante extensa, visto que abrange todos os procedimentos que não podem ser incluídos nas áreas referidas anteriormente e compreende uma grande parte de todos os procedimentos cirúrgicos efetuados.

**Tabela 26** Distribuição de FA, FR e FAP dos diferentes procedimentos cirúrgicos não incluídos em nenhuma das áreas cirúrgicas anteriormente abordadas

Procedimento cirúrgico	FA	FR(%)	FAP Can		FAP Fel	
			M	F	M	F
Abdominocentese	4	10,2	2	2		
Artrocentese	1	2,6			1	
Colocação de algália	4	10,2	3	1		
Colocação de cateter de diálise peritoneal	2	5,1	1	1		
Colocação de cateter venoso central	1	2,6	1			
Colocação de dreno torácico	9	23,1		5	2	2
Colocação de sonda nasogástrica	1	2,6				1
Colocação de tubo de esofagostomia	10	25,6	4	1	4	1
Drenagem de abscesso subcutâneo	2	5,1			2	
Lavagem nasal com clotrimazol	1	2,6	1			
Lavagem nasal com formol a 1%	1	2,6	1			
Toracocentese	2	5,1				2
<b>Total</b>	<b>38</b>	<b>100</b>	<b>13</b>	<b>10</b>	<b>9</b>	<b>6</b>

A colocação de tubo de esofagostomia (25,6%) foi o procedimento cirúrgico mais frequentemente realizado. Este procedimento é bastante rápido de se realizar e pouco dispendioso, sendo uma ferramenta importante para assegurar o aporte energético necessário a um animal que, de outra forma, não o consegue obter.



**Figura 16** EC, IRC – sonda de alimentação nasoesofágica



**Figura 17** "Chico", EC, IRC: síndrome de horner secundário a colocação de tubo de esofagostomia

# **MONOGRAFIA**

### III. Toxicidade associada à quimioterapia: efeitos secundários dos protocolos quimioterápicos utilizados no Hospital Veterinário das Laranjeiras

#### 1. A quimioterapia na prática clínica

Enquanto a prevalência dos diferentes tipos de cancro varia consoante a espécie, a localização geográfica e a fonte bibliográfica consultada, estima-se que 1 em cada 4 cães e 1 em cada 6 gatos desenvolverão cancro em algum ponto da sua vida, e que cerca de 50% dos cães com idade superior a 10 anos morrerão de problemas direta ou indiretamente associados ao cancro. À medida que a medicina veterinária se torna cada vez mais desenvolvida, os animais de companhia têm uma esperança média de vida cada vez maior. A população geriátrica representa uma proporção crescente do número de animais de companhia, o que está correlacionado com o aumento da prevalência dos casos de cancro. Os médicos veterinários de todo o mundo reportam que atendem cada vez mais casos de cancro na sua prática clínica.<sup>64</sup>

Apesar de a palavra quimioterapia significar simplesmente tratamento médico com substâncias químicas, esta é frequentemente associada ao uso de fármacos citotóxicos no tratamento do cancro.<sup>74</sup> A quimioterapia é uma modalidade de tratamento do cancro cada vez mais utilizada em medicina veterinária, isoladamente ou em combinação com a cirurgia e, nalguns países, está também disponível a radioterapia. Os fármacos citotóxicos podem induzir a remissão completa de alguns cancros disseminados (como o linfoma, por exemplo), ser efetivas em reduzir o tamanho de tumores e prolongar a vida de animais que sofrem de cancros metastizados (como, por exemplo, no caso do osteossarcoma). A escolha das terapias específicas a aplicar depende do tipo de tumor, do seu grau histológico, do estágio da doença, da tolerância do paciente (e do seu dono, sobretudo) aos efeitos secundários das diferentes opções de tratamento disponíveis, assim como da disponibilidade financeira do dono.<sup>82</sup> A maioria dos protocolos de quimioterapia usados em medicina veterinária tem uma incidência de complicações potencialmente fatais inferior a 5%.<sup>82</sup> Os veterinários que contactam com a oncologia necessitam de um conhecimento alargado dos efeitos e toxicidades dos fármacos anticancerígenos. Dado que estes agentes possuem o menor índice terapêutico de entre todas as classes de fármacos, produzem frequentemente toxicidades multi-sistémicas. A previsão das possíveis complicações, a monitorização atenta do animal e a atenção aos sinais clínicos mais subtis são essenciais para assegurar a introdução precoce da terapêutica profilática e de suporte. As toxicidades são, frequentemente, agudas, mas também podem ocorrer mais tarde, ou na forma crónica.<sup>82</sup>

Com o intuito de padronizar a comunicação e análise das toxicidades induzidas pela administração de fármacos antineoplásicos, o *Veterinary Cooperative Oncology Group* (VCOG) publicou, em 2004, um documento de consenso. Este traduz um sistema de terminologia descritiva a ser utilizada na comunicação dos efeitos secundários da quimioterapia, em que é facultada uma escala de gravidade para cada efeito secundário: *common terminology criteria for adverse events following chemotherapy or biological antineoplastic therapy in dogs and cats*.<sup>17</sup> Este documento pode ser consultado no anexo deste trabalho (anexo II).

## 1.1. Toxicidade associada à quimioterapia

Para compreender o mecanismo que leva à ocorrência da toxicidade associada à quimioterapia é necessário primeiro conhecer o ciclo celular dos mamíferos, os mecanismos de ação dos fármacos citotóxicos e a definição de alguns conceitos associados ao crescimento dos tumores.

O ciclo celular nos mamíferos é constituído por 4 fases:

- Fase M (fM) – fase de mitose celular;
- Fase S (S) – fase de síntese de ácido desoxirribonucleico (ADN);
- Fase Gap 1 (G<sub>1</sub>) – fase em que são sintetizadas as enzimas e o ácido ribonucleico (ARN) necessários para a produção do ADN;
- Fase Gap 2 (G<sub>2</sub>) – fase de formação do fuso mitótico;
- Fase Gap 0 (G<sub>0</sub>) – fase entre fM e S em que as células se encontram em verdadeiro “repouso”.<sup>23</sup>

A maioria das células dos tecidos normais encontra-se nesta última fase.

Interessa ainda conhecer a definição dos conceitos seguintes, que traduzem a cinética tumoral:

- Índice mitótico (InM): proporção de células no processo de mitose num tumor. Geralmente esta informação consta da análise histopatológica do tumor;
- Fração de crescimento (FC): proporção de células em proliferação num tumor. Não pode ser quantificada num paciente;
- Tempo de duplicação (TD): tempo que um tumor leva a duplicar de tamanho. Pode ser determinado efetuando medições sequenciais do diâmetro da massa. Em cães, o TD varia de 2 dias (osteossarcoma metastático) a 24 dias (melanoma metastático), mas esta informação não está disponível para todo o tipo de tumores.<sup>23</sup>

De uma forma geral, e à exceção das células da medula óssea e do epitélio das criptas intestinais, a maioria dos tecidos normais (ou seja, não-neoplásicos) tem reduzidos FC e InM e um TD longo. Pelo contrário, os tecidos neoplásicos possuem elevados InM e FC e um TD curto.

Como a maioria dos fármacos utilizados na quimioterapia atuam sobre as fases ativas do ciclo celular<sup>39</sup>, a toxicidade da quimioterapia prende-se com o fato de os fármacos citotóxicos matarem as células em rápido crescimento, sem diferenciar entre células tumorais ou normais.<sup>82</sup> Apesar de a maioria das células tumorais estarem em fases ativas do ciclo celular, a maioria dos tecidos normais tem uma fração de crescimento relativamente baixa. Os tecidos normais podem ser classificados como: estáticos (nervos, músculo estriado) – em que a capacidade de mitose é limitada; em expansão (órgãos e glândulas) – onde a mitose pode ser induzida; e em renovação (células hematopoiéticas, células da mucosa, da epiderme, gâmetas e tecidos fetais) – em que a fração de crescimento se aproxima da das células tumorais. A maioria das toxicidades associadas à quimioterapia relaciona-se com este último grupo, e advêm da morte destes tecidos normais.<sup>39</sup> Assim, os efeitos secundários gerais da quimioterapia incluem a supressão da medula óssea, afeções gastrointestinais (náusea, vomito, diarreia) e alopecia.<sup>82</sup> No entanto, juntam-se a estes efeitos secundários gerais outros específicos de certas drogas utilizadas, que são o resultado da sua natureza bioquímica.<sup>13</sup>

### 1.1.1. Toxicidade hematológica

Os elevados InM e FC das células da medula óssea predispõem este órgão à toxicidade pelos fármacos anticancerígenos. A toxicidade hematológica constitui a complicação mais comum da quimioterapia<sup>21</sup> e apesar de as células tumorais desenvolverem diversos mecanismos de adaptação à exposição aos fármacos citotóxicos, as células da medula óssea não têm esta capacidade, sendo afetadas durante todo o processo de quimioterapia.<sup>81</sup> O resultado clínico da mielossupressão traduz-se

em citopénias no sangue periférico, que podem surgir num grau variável. A taxa de desaparecimento das linhas celulares sanguíneas individuais está intimamente correlacionada com o tempo de vida de cada linha celular. Assim, o tempo de menor contagem celular para os eritrócitos ocorre aos 120 dias após a administração da quimioterapia nos cães e 70 dias nos gatos – a anemia não regenerativa é rara e quando ocorre é geralmente suave a moderada<sup>82</sup>, não sendo, muitas vezes possível diferenciar da anemia associada a doença crónica.<sup>13</sup> Para as plaquetas o tempo de menor contagem verifica-se entre os 5 e 10 dias pós-quimioterapia; para os granulócitos às 4-8 horas.<sup>82,2</sup> A neutropénia é geralmente a citopénia mais grave associada à administração de fármacos citotóxicos.<sup>82,2</sup> A figura 18 representa o potencial mielossupressor de alguns fármacos antineoplásicos. O tempo de menor contagem celular varia consoante o fármaco administrado, mas ocorre geralmente entre o dia 5 e 10 após administração da quimioterapia, pelo que é aconselhável efetuar um hemograma ao dia 7 pós-quimioterapia.<sup>82</sup> No entanto, há algumas drogas que têm um tempo de menor contagem celular mais tardio ou mesmo um segundo.<sup>82</sup> A contagem de neutrófilos recupera geralmente em 1 a 3 dias após o tempo de menor contagem mas para garantir a segurança do animal, deve ser sempre efetuado um hemograma completo imediatamente ou até 24 horas antes da administração de um fármaco que cause mielossupressão.<sup>82</sup> Para a maioria destes agentes, é segura a sua administração se a contagem de neutrófilos for superior a 3000 células/ $\mu\text{L}$  (cels/ $\mu\text{L}$ ) e a de plaquetas for superior a 75000/ $\mu\text{L}$ .<sup>82</sup> Da mesma forma, deve ser efetuado um hemograma completo entre o sétimo e o décimo dia após a administração da quimioterapia, por ser este o período estimado para a ocorrência do tempo de menor contagem de plaquetas e neutrófilos.<sup>82</sup> Os animais com uma contagem de neutrófilos inferior a 1000 cels/ $\mu\text{L}$  têm um maior risco de sépsis e requerem uma monitorização atenta. As contagens de neutrófilos inferiores a 500 células/ $\mu\text{L}$  (neutropénia de grau 4) estão geralmente associadas a febre e septicémia.<sup>82</sup>

POTENCIAL MIELOSSUPRESSOR DE ALGUNS FÁRMACOS CITOTÓXICOS FREQUENTEMENTE USADOS EM PEQUENOS ANIMAIS	
<b>ALTO</b>	
Doxorubicina	
Vinblastina	
Ciclofosfamida	
Lomustina	
<b>MODERADO</b>	
Melphalan	
Clorambucil	
5-Fluouracilo	
Metotrexato	
<b>BAIXO</b>	
L-Asparaginase	
Vincristina	
Bleomicina	
Corticosteroides	

**Figura 18** Potencial mielossupressor de alguns fármacos antineoplásicos - adaptado de Olgivie,G e Moore, A ( 2006).

#### 1.1.1.1. Abordagem ao animal com neutropénia, assintomático

Se a contagem de neutrófilos e plaquetas obtida num hemograma efetuado aos dias 7-10 pós administração de um fármaco mielossupressor se situar entre as 1500-3000 cels/ $\mu\text{L}$  e superior a 7500cels/ $\mu\text{L}$  respetivamente, a administração de quimioterapia pode prosseguir e a dose deste fármaco poder-se-á manter nas administrações subsequentes. O valor limiar para o qual se deve ponderar a introdução de antibioterapia profilática num animal neutropénico assintomático varia consoante o autor consultado. Bergman, P (2007) e Lara, A (2008) indicam que esta deve ser instituída para contagens abaixo dos 1500 cels/ $\mu\text{L}$ . MacDonald, V (2009) indica-a para valores abaixo das 1000 cels/  $\mu\text{L}$ . Por sua vez, Abrahams-Ogg, A (2005) aconselha-a quando se verifica ou antecipa uma contagem de 500 cels/  $\mu\text{L}$ . A administração profilática de antibióticos é uma questão algo controversa, pois não está totalmente claro o benefício da antibioterapia profilática em animais com este quadro clínico no que diz respeito à redução da infeção e mortalidade, mas essa mesma administração pode induzir inapetência ou vómito ou levar ao desenvolvimento de organismos resistentes contra o fármaco usado.<sup>2</sup> Alguns autores defendem ainda que esta pode ser uma despesa desnecessária.<sup>2</sup> No entanto, em grande parte dos casos é muito mais

económico prevenir o desenvolvimento de septicémia do que tratá-la. Caso se opte por iniciar a administração de antibiótico, o fármaco eleito deve ter boa distribuição nos tecidos e possuir uma atividade contra organismos gram-positivos e gram-negativos (dirigida à flora intestinal), a fim de preservar a população intestinal anaeróbica.<sup>2</sup> Esta confere proteção contra o sobrecrescimento de fungos e outros microorganismos, pois tem a capacidade de produzir fatores antibióticos locais.<sup>21</sup> As combinações trimetropim-sulfa são eficazes: trimetropim-sulfadiazina (13-15 mg/kg q12h) é eficaz contra a maioria dos agentes patogénicos isolados de pacientes oncológicos, atinge concentrações terapêuticas no sangue e tecidos e preserva as bactérias anaeróbicas.<sup>21</sup> O dono do animal deve ainda ser instruído no sentido de monitorizar a temperatura do animal, duas a três vezes por dia e contatar o veterinário no caso de desenvolvimento de pirexia (temperaturas superiores a 39°C nos cães e 39.2°C nos gatos<sup>2</sup>). Nestes casos, os pacientes são abordados como neutropénicos febris.

#### 1.1.1.2. Abordagem ao animal com neutropénia e pirexia

A neutropénia, por si só, não causa sinais clínicos. No entanto, predispõe o paciente a infeções e septicémia. As afeções pré-existentes que até então permaneciam ocultas podem, nesta fase, tornar-se potencialmente fatais.<sup>81</sup> O desenvolvimento de pirexia e/ou depressão, letargia, inapetência, vômito ou diarreia num animal neutropénico deve ser atribuído a uma origem infecciosa, devendo ser imediatamente iniciada uma abordagem agressiva.<sup>2, 81</sup> Os animais nestas condições devem ser hospitalizados, mantidos em isolamento, monitorizados atentamente (vigiando a temperatura, pulso, respiração e glicemia, como monitorização mínima) e devem receber, por via endovenosa, fluidos e antibióticos.<sup>81</sup> A colocação do cateter intravenoso deve seguir estritamente os princípios de assépsia.<sup>2</sup> As recomendações para a colocação asséptica de um cateter intravenoso encontram-se em anexo (anexo I) neste trabalho. É necessário ter em atenção que nem todos os animais neutropénicos em septicémia apresentam os sinais cardinais de inflamação (calor - aumento da temperatura, tumor, rubor, dor e alteração de função) pois podem não existir granulócitos suficientes para participar no processo inflamatório. O mesmo se verifica para as alterações radiográficas compatíveis com a inflamação, que podem estar ausentes.<sup>21</sup> O tempo de menor contagem do número de neutrófilos coincide, geralmente, com o auge dos efeitos secundários sobre a mucosa do trato gastrointestinal, daí a neutropénia representar uma preocupação válida.<sup>2</sup> Nestes casos, a patogénese da septicémia em animais neutropénicos é a seguinte: em primeiro lugar, ocorre a morte e descamação das células epiteliais das criptas gastrointestinais, induzidas pela quimioterapia; a destruição desta barreira oferece às bactérias entéricas a oportunidade de acesso à circulação sistémica e, como o número de neutrófilos não é suficiente para neutralizar e fagocitar todos estes microorganismos invasores, as bactérias colonizam os múltiplos órgãos.<sup>21</sup> Na maioria dos casos de infeção secundária associada a mielossupressão transitória, a instituição de uma antibioterapia adequada e o fornecimento de uma boa terapia de suporte asseguram um prognóstico favorável. Imediatamente antes de iniciar a administração de antibiótico, deve ser colhido material para cultura: sangue – duas amostras de 5-10 mL obtidas a partir de duas veias periféricas diferentes; urina – caso se suspeite que o animal tenha uma infeção do trato urinário inferior por estar poliúrico ou contenha vestígios de fezes na genitália externa. No caso da colheita de urina, esta deve ser obtida por cistocentese; caso a contagem de plaquetas o permita (não efetuar se contagem plaquetária inferior a  $50.10^9/L$  pelo risco de hemorragia intra-vesical).<sup>2</sup> Caso se verifiquem sinais clínicos compatíveis com uma afeção respiratória, deve ser realizada uma radiografia torácica para descartar pneumonia.<sup>2</sup> Se se obtém uma imagem radiológica compatível com pneumonia, deve ser efetuada uma lavagem traqueal ou broncoalveolar e cultura do fluido de lavagem.<sup>2</sup> A obtenção de uma imagem radiográfica normal não exclui a presença de pneumonia, pelos motivos enunciados

anteriormente.<sup>2,21</sup> Em caso de presença de vômito, distensão ou dor abdominal deve ser ainda efetuado um perfil bioquímico completo e uma ecografia abdominal.<sup>2</sup>

A escolha de antibiótico a iniciar deve ser empírica e o agente selecionado deve ter atividade bactericida contra bacilos entéricos *Gram*-negativos, *Pseudomonas* spp. e cocos *Gram*-positivos. É preferível optar por uma combinação de antibióticos, por forma a aumentar o espetro de cobertura antimicrobiana e beneficiar dos efeitos sinérgicos dos diferentes agentes, ao mesmo tempo que se minimiza a toxicidade e reduz o desenvolvimento de resistências.<sup>81</sup> Algumas escolhas possíveis são a combinação de enrofloxacina (5mg/kg SC, PO ou IV\* q24h ou 2.5mg/kg PO q12h<sup>101</sup>) e ampicilina (10-20 mg/kg† IV, IM, SC ou PO<sup>101</sup>). ou de ampicilina com gentamicina (5-10mg/kg IV, IM ou SC q24h<sup>101</sup>) ou o uso do agente único ticarcilina/clavulanato (40-100 mg/kg IV ou IM q4-6h<sup>101</sup>).<sup>81</sup> Provavelmente, o fator mais importante nesta equação é a sensibilidade das bactérias patogénicas residentes nas instalações da clínica/hospital onde o animal se encontra. Assim, recomenda-se que os hospitais/clínicas que oferecem serviços de quimioterapia monitorizem regularmente os padrões de sensibilidade das infeções nosocomiais que ocorrem e identifiquem a emergência de espécies resistentes aos antibióticos. A escolha de antibióticos letais para as bactérias problemáticas traduz-se na diminuição da morbidade e mortalidade dos pacientes que recebem este tratamento.<sup>81</sup> Se o paciente não apresenta melhorias nas 24 horas seguintes ao início da administração de antibióticos e se mantém febril, o regime de antibiótico deve ser reavaliado, ponderando-se a sua alteração de maneira a incluir fármacos como o metronidazol (dose para cães: 10 mg/kg IV‡ q12h; dose para gatos: 8-10 mg/kg IV‡ q12h) ou uma cefalosporina de 3ª geração.<sup>81</sup> Um agravamento da depressão acompanhada pelo decréscimo da temperatura pode indicar a iminência do choque séptico. Estes animais podem ainda sofrer de desequilíbrios eletrolíticos, hipoglicemia e coagulação intravascular disseminada (CID). Tanto os desequilíbrios eletrolíticos como a hipoglicemia podem ser ultrapassados pela instituição de uma fluidoterapia apropriada.<sup>81</sup>

Os animais em estado crítico devem ser monitorizados regularmente quanto à glicemia, hematócrito, sólidos totais, tempo de protrombina (TP), tempo parcial de tromboplastina ativada (TTP), fibrinogénio e produtos de degradação do fibrinogénio (PDF) para assegurar a identificação e tratamento céleres das potenciais complicações da septicémia.<sup>81</sup> Aproximadamente 24 horas após o início da terapia deve ser efetuado um hemograma a fim de verificar qual a evolução da neutropénia. A taxa de recuperação da medula óssea depende da magnitude e duração da neutropénia, do fármaco incitante e do tempo decorrido desde a administração do mesmo.<sup>81</sup>

Tanto a fluidoterapia como a antibioterapia intravenosas devem ser mantidas até que a contagem de neutrófilos comece a melhorar, ocorra a resolução completa dos sinais clínicos e o animal coma e beba por si. Nesta altura, a fluidoterapia pode ser descontinuada e a antibioterapia pode ser administrada por via oral. O animal deve ter alta nesta altura, pois existem riscos associados à manutenção de um paciente imunocomprometido hospitalizado.<sup>81</sup> Os antibióticos devem ser mantidos por 1-7 dias após o aumento da contagem de neutrófilo para 1000-2000 cels/ $\mu$ L e a resolução da febre.

Nos casos em que se verificou um tempo de menor contagem de neutrófilos inferior a 500 cels/ $\mu$ L ou ocorreu toxicidade gastrointestinal muito severa, é aconselhada a redução da dose do agente quimioterápico. No entanto, qualquer redução da dose implica a redução da morte das células tumorais.<sup>74</sup> Uma redução da dose em 20% (que é a percentagem de redução da dose recomendada pela maioria dos autores) pode resultar em menos 50% de morte de células tumorais.<sup>74</sup> Assim, qualquer redução na dose

\* A administração por via endovenosa não está autorizada, mas tem sido utilizada em casos de septicémia severa. Caso se opte por esta via, a administração deve ser lenta, pois o veículo contém potássio.

† A dose pode ser aumentada até 40 mg/kg IV q6h.

‡ Administração lenta, por 30 minutos.

deve ser bem ponderada e todos os fatos e implicações desta decisão devem ser explicados ao dono. Podem-se tentar diferentes abordagens: tentando uma redução de 10% na próxima dose ou reduzir em 20 ou 25% e, na administração seguinte, aumentar até 90% da dose inicial se não se verificou qualquer toxicidade.<sup>74</sup>

### 1.1.2. Toxicidade gastrointestinal

Apesar de a maioria dos animais submetidos a quimioterapia tolerar bem os tratamentos, um pequeno número pode sofrer de efeitos gastrointestinais secundários, como náusea, vômito, diarreia, inapetência e anorexia.<sup>86,117</sup> O manejo da toxicidade gastrointestinal depende da sua gravidade. A toxicidade gastrointestinal pode ocorrer através de dois mecanismos: dano direto das células do epitélio intestinal ou estimulação nervosa eferente da *chemoreceptor trigger zone* (CRTZ).<sup>86</sup> Quando ocorre estimulação direta da CRTZ secundária à administração de quimioterapia, o vômito ocorre durante ou pouco tempo após a administração do fármaco e tem uma duração de 1-2 dias. Para aqueles fármacos que induzem, reconhecidamente, este mecanismo (como é o caso da cisplatina), aconselha-se a administração profilática de um antiemético. Na figura 19 figuram alguns dos fármacos antineoplásicos frequentemente utilizados em medicina veterinária, distribuídos pelo seu potencial ematogénico. Quando existem inflamação e dano da mucosa intestinal secundários à quimioterapia, os sinais clínicos manifestam-se aos 3-5 dias pós-quimioterapia.<sup>17</sup> A maioria destes sinais clínicos é auto-limitante e ocorrem de uma forma relativamente suave, com bom prognóstico. Estes casos podem ser geridos em casa, através da suspensão da administração de qualquer substância por via oral (NPO – nada por via oral) por um período de 24 horas, introduzindo-se depois, gradualmente, uma dieta com elevado teor em fibra e de consistência branda.<sup>86,117</sup> Relativamente à inapetência, oferecer ao animal alimentos altamente palatáveis ou recorrer a estimulantes do apetite (como a ciproheptadina 0,1-0,5 mg/kg PO q8-12h<sup>101</sup>), ou a antieméticos (tabela 27) pode ser benéfico. Em cães com diarreia, a administração de subsalicilato (sais de bismuto), ou loperamida (0,08 mg/kg PO q8h) pode ajudar, assim como a administração oral de metronidazol (12-15 mg/kg PO q12h).<sup>117</sup> Efeitos gastrointestinais adversos severos podem levar à desidratação do animal, deficiências nutricionais, atraso nas administrações subsequentes de quimioterapia, redução das doses a administrar (e, conseqüentemente, na eficácia do tratamento) e um menor entusiasmo por parte do dono em continuar o tratamento.<sup>117</sup> As situações em que o animal está desidratado e fraco ou letárgico ou manifesta sinais refratários ao tratamento requerem hospitalização, para que possam ser corrigidos a desidratação e os desequilíbrios eletrolíticos e a administração parenteral de antieméticos possa ser iniciada.<sup>86,117</sup> A desidratação deve ser corrigida ao longo das primeiras 8-12 horas, alterando-se depois a taxa de administração de fluidos para 1,5 vezes a taxa de manutenção (TMan). Alguns animais podem apresentar hipocalémia suave a moderada, desequilíbrio que pode ser corrigido através da suplementação em potássio. Relativamente à antiemese, pode ser iniciada a administração de metoclopramida em infusão contínua por via IV, podendo ser associados outros antieméticos (ver tabela

POTENCIAL EMATOGÉNICO DE ALGUNS FÁRMACOS CITOTÓXICOS FREQUENTEMENTE USADOS EM PEQUENOS ANIMAIS	
<b>ALTO</b>	
	Cisplatina
	Dacarbazina
	Doxorubicina
	D-actinomicina
<b>MODERADO</b>	
	Carboplatin
	Ciclofosfamida
	Procarbazina
	Mitoxantrona
<b>BAIXO</b>	
	l-Asparaginase
	Clorambucil
	Citosina arabinosida
	Vincristina
	Vinblastina
	Melphalan
	5-Fluorouracilo
	Hidroxiureia

**Figura 19** Potencial ematogénico de alguns dos fármacos citotóxicos frequentemente utilizados em pequenos animais - adaptado de Thamm, DH e Vail, DM (2007).

27) caso o vômito persista. Nos casos de vômito refratário pode ser considerada a associação de butorfanol (0.4mg/kg IM). Deve ainda ser considerada a introdução de um bloqueador dos recetores H2 da histamina (famotidina – 0,5-1 mg/kg IV, SC q12-24h<sup>101</sup>) ou de um inibidor da bomba de prótons (pantoprazole – 1mg/kg IV q24h<sup>101</sup>) para minimizar as lesões associadas ao vômito contínuo.<sup>117</sup> Após o início do tratamento, é esperada a recuperação do animal em 24-72 horas. O vômito que persista por um período de tempo superior requer uma avaliação diagnóstica mais pormenorizada e será, provavelmente, devido a outras causas.<sup>117</sup>

As doses de quimioterápicos devem ser reduzidas caso tenha sido necessária a hospitalização do animal devido aos efeitos secundários gastrointestinais, ou se estes mesmos efeitos forem intoleráveis para o dono.<sup>86</sup> Se estes efeitos ocorrerem após a administração de um agente quimioterápico particular, deve ser administrada ao paciente terapia profilática no tratamento seguinte com esse mesmo fármaco, por 3-5 dias.<sup>17</sup>

**Tabela 27 Antieméticos usados frequentemente para o tratamento/prevenção do vômito secundário à administração de quimioterapia.** Adaptado de Thamm, D *et al* (2007), Bergman, P (2007) e Valdés, A (2009).

Fármaco	Antagonismo	Dose e via de administração	Comentários
<b>Butorfanol</b>	Recetores opiáceos	0,4 mg/kg IM q4-6h	Excelente para o vômito associado à administração de cisplatina. Útil no tratamento do vômito refratário.
<b>Dolasetron</b>	Recetores da serotonina	0,5-0,6 mg/kg IV q12-24h	
<b>Maropitant<sup>§</sup></b>	Neuroquinina-1	2mg/kg PO ou 1 mg/kg SC q24h	
<b>Metoclopramida</b>	Recetores dopaminérgicos e recetores da serotonina	0,2-0,5 mg/kg PO q8-12h	Pela sua ação procinética, evitar em animais com suspeita de obstrução ou úlceras GI
<b>Ondansetron</b>	Recetores da serotonina	0,1-0,5 mg/kg IV, PO q12-24h	Dispendioso
<b>Proclorperazina</b>		0,3 mg/ kg PO ou SC q8h	Pode causar sedação e hipotensão. Evitar em animais com história de convulsões

### 1.1.3. Pancreatite

A associação entre a ocorrência de pancreatite e a administração de quimioterapia está bem demonstrada em medicina humana e parece aplicar-se à medicina veterinária. Na primeira, os fármacos mais frequentemente associados são os corticosteroides, a azatioprina, a 6-mercaptopurina, a L-asparaginase e a citosina arabinosida. Em medicina veterinária, os casos reportados correspondem a cães a receber quimioterapia com L-asparaginase<sup>21,48</sup>, azatioprina<sup>60</sup>, prednisona ou protocolos multi-drogas. Os sinais clínicos iniciam-se geralmente 1-5 dias após o início da administração de quimioterapia e consistem em anorexia, vômito e depressão, raramente associados a dor abdominal.<sup>21</sup> As atividades da lipase e amilase estão geralmente elevadas mas nem sempre existem evidências de pancreatite à ultrassonografia.<sup>21</sup> Por não ser uma complicação previsível, recomendam-se algumas precauções gerais como evitar a administração de drogas que parecem estar associadas com o desenvolvimento de pancreatite a cães obesos ou fêmeas idosas (i.e. animais com risco acrescido de pancreatite) e alimentar

<sup>§</sup> Apesar de não estar autorizado em gatos, existem estudos como o de Hickman *et al* (2008) que comprovam a eficácia e segurança do uso de maropitant nesta espécie.

os animais com dietas com baixo teor de gordura.<sup>21</sup> O fármaco ou protocolo associado com a ocorrência de pancreatite deve ser descontinuado, devido à possibilidade de recorrência. O tratamento da pancreatite consiste na administração de fluidoterapia intravenosa, suspensão da alimentação por via oral e administração de antibioterapia de largo espectro para prevenir infecções secundárias.<sup>87</sup>

#### **1.1.4. Síndrome de lise tumoral aguda**

A síndrome de lise tumoral aguda (SLTA) é uma emergência oncológica precipitada pela libertação de substâncias intracelulares como purinas, potássio e fósforo para a corrente sanguínea após a citorredução rápida de tumores volumosos, desencadeada pela instituição de um tratamento altamente eficaz.<sup>94</sup> A SLTA constitui um problema sobretudo nos pacientes oncológicos com tumores altamente responsivos à quimioterapia ou à radioterapia, como é o caso dos linfomas e das leucemias linfoides<sup>12</sup>, mas o clínico deve considerar a SLTA como uma potencial complicação em qualquer paciente com uma afeção neoplásica a receber tratamento com quimioterapia ou radioterapia (ou ambos).<sup>4</sup> Na medicina veterinária tem sido documentada, ainda que raramente, afetando na maioria dos casos, cães. Os critérios clínicos e bioquímicos para o diagnóstico de SLTA em humanos incluem regressão tumoral rápida, hiperuricemia, hiperfosfatemia com ou sem azotemia, hipercalémia e, ocasionalmente, hipocalcémia.<sup>94</sup> A gravidade e a natureza das alterações metabólicas dependem da intensidade da terapia administrada, magnitude da lise tumoral e estado de hidratação e saúde renal do paciente.<sup>12</sup> Os sinais clínicos incluem depressão, vômito e/ou diarreia, por vezes hemorrágicos, e podem ocorrer dentro de algumas horas após o início da quimioterapia<sup>21</sup> ou até 5 a 7 dias depois.<sup>12</sup> Podem também estar presentes outros sinais clínicos como bradicardia, arritmias secundárias à hipocalcémia, membranas mucosas pálidas e tempo de repleção capilar prolongado devido a uma diminuição do débito cardíaco, secundária ao choque hipodinâmico. A grande parte dos sinais clínicos referidos pode ser observada nos pacientes oncológicos com outras afeções decorrentes da administração da quimioterapia, como a neutropenia, coagulopatias, septicémia ou falha orgânica múltipla. Assim, um exame clínico completo deve ser feito por forma a diferenciar esta afeção das restantes.<sup>12</sup> Uma vez determinado o diagnóstico de lise tumoral aguda, o tratamento deve ser iniciado o quanto antes. Este baseia-se, principalmente, na restituição da perfusão tissular através da administração de uma solução cristalóide salina isotónica (NaCl 0,9%) até que se consiga a correção da hiperfosfatemia e hipercalémia. A taxa de administração deve ser determinada em função da gravidade da afeção e do estado de desidratação do animal, mas inicialmente pode ser necessária uma taxa de 50 a 90 mL/kg para a correção de estados de choque agudo, reduzindo-se subsequentemente para taxas de 5 a 10 mL/kg/h. Apenas os pacientes que manifestem sinais clínicos significativos de hipocalcémia devem receber suplementação parenteral de cálcio. Todas as administrações seguintes de quimioterapia e sessões de radioterapia devem ser reagendadas para depois da recuperação completa do animal.<sup>12</sup>

#### **1.1.5. Reação de hipersensibilidade**

As reações de hipersensibilidade aguda tipo I podem ocorrer ocasionalmente em cães (muito raras em gatos) como consequência da administração de certos fármacos, por reação ao fármaco em si ou ao seu excipiente. Este tipo de reações ocorre ocasionalmente em cães tratados com L-asparaginase administrada por via parenteral, doxorubicina, etoposide ou derivados do taxol. No caso da doxorubicina, a reação observada não parece ser uma verdadeira reação de hipersensibilidade, pois este agente pode induzir a desgranulação dos mastócitos independente da imunoglobulina E.<sup>21,33</sup> Os sinais clínicos que podem ser observados em cães com reações de hipersensibilidade são, sobretudo, cutâneos (prurido ótico, urticária e eritema generalizados) e gastrointestinais (vômito, diarreia e hematoquécia), mas também podem ser observados broncoconstrição (sobretudo em gatos), taquicardia, hipertermia e

colapso circulatório.<sup>21,30,74</sup> Estes sinais surgem imediatamente após (até 1 hora) ou no decorrer da administração do agente incitante. A maioria destas reações pode ser prevenida através da administração prévia de antihistamínicos H<sub>1</sub> (como difenidramina na dose de 1-2 mg/kg) 20 a 30 minutos antes da administração do fármaco citotóxico, e pela adoção de certas medidas adicionais como a administração de drogas como a L-asparaginase pela via subcutânea ou intramuscular, em vez da via intravenosa, ou a administração de doxorubicina por infusão lenta. Devido à natureza antigénica da L-asparaginase (por derivar da bactéria *Escherichia coli*) o risco de ocorrência de reações de hipersensibilidade aumenta com cada administração, pelo que todos os animais medicados com mais do que uma dose devem ser premedicados com difenidramina.<sup>30</sup> O tratamento das reações de hipersensibilidade consiste na descontinuação imediata da administração do fármaco incitante, administração de difenidramina (0,1-0,2 mg/kg via IV, infusão lenta), fosfato sódico de dexametasona (1-2 mg/kg via IV) e, se necessário, fluidoterapia. Em caso de reação sistémica grave, pode ser necessária a administração de epinefrina (0,1-0,3 mL de uma diluição de 1:1000, via IM ou IV).<sup>21</sup> No caso da doxorubicina, uma vez controlada a reação, a administração pode ser continuada a uma taxa de infusão mais lenta.

### 1.1.6. Toxicidade pulmonar

A toxicidade pulmonar é um efeito secundário extremamente raro, tanto em cães como em gatos submetidos a quimioterapia. A cisplatina, quando administrada a gatos, causa este tipo de toxicidade, que se manifesta sob a forma de uma dispneia aguda que conduz à morte do animal em 48-96 horas<sup>69</sup> pelo que deve ser evitada a sua administração a esta espécie. Os achados à necrópsia incluem hidrotórax e edema pulmonar e mediastínico, associados a alterações na vasculatura alveolar.<sup>21</sup> Morse *et al* (1985) publicou um estudo que associa a ciclofosfamida com o desenvolvimento de lesões pulmonares em ratos aos quais foi administrada uma dose de 100mg/kg via IP. Os animais apresentaram alterações progressivas e irreversíveis.

### 1.1.7. Toxicidade dermatológica

A toxicidade dermatológica secundária à quimioterapia, apesar de relativamente rara, pode ocorrer sob três formas: alopecia/atraso no crescimento do pêlo, hiperpigmentação e necrose tissular (decorrente do extravasamento de fármacos vesicantes).<sup>21</sup> Contrariamente ao que acontece nos humanos, o atraso no crescimento do pêlo é mais comum do que a alopecia, nos animais submetidos a quimioterapia.<sup>21</sup> Os fármacos citotóxicos afetam as células que se encontram na fase anagénica (de crescimento) do ciclo de pêlo, levando a um crescimento lento do pêlo nas áreas onde se efetuou tricotomia. A alopecia ocorre sobretudo em cães com pêlo longo e encaracolado, como Poodles, Schnauzers e Kerry Blue Terriers.<sup>21</sup> Noutros cães e gatos de pêlo curto, afeta sobretudo os pêlos táteis. Fármacos como a ciclofosfamida, doxorubicina, 5-fluorouracilo, 6-tioguanine e hidroxioureia são os mais frequentemente associados a estes efeitos secundários dermatológicos.<sup>21</sup> O desenvolvimento de hiperpigmentação secundária à administração de quimioterapia é extremamente raro em gatos e relativamente incomum em cães, mas ocorre com maior

POTENCIAL VESICANTE DE ALGUNS FÁRMACOS CITOTÓXICOS FREQUENTEMENTE USADOS EM PEQUENOS ANIMAIS	
<b>POTENCIAL ALTAMENTE VESICANTE</b>	
D-actinomicina	
Daunorrubicina	
Doxorubicina	
Epirubicina	
Vinblastina	
Vincristina	
<b>BAIXO POTENCIAL VESICANTE</b>	
Cisplatina	
Dacarbazina	
Etoposide	
5-Fluorouracilo	
Doxorubicina lipossomal	
Mitoxantrona	
<b>IRRITANTE</b>	
Carboplatina	
Ciclofosfamida	
Gemcitabina	
Melphalan	

**Figura 20** Potencial vesicante de alguns fármacos citotóxicos frequentemente usados em pequenos animais - adaptado de Henry, C e Higginbotham, ML (2010).

frequência nos cães que recebem tratamento com protocolos que contêm doxorubicina ou bleomicina. As zonas mais afetadas são o focinho, face ventral do abdómen e flancos.<sup>21</sup>

Algumas raças (Labrador e Golden retriever) manifestam com frequência sinais de dor ou prurido após a administração intravascular de alguns fármacos quimioterápicos, desenvolvendo dermatite piodtraumática (*hotspot*). Nestas raças, como precaução, deve ser colocado um colar isabelino para prevenir este tipo de reação.<sup>21</sup>

A informação disponível relativa aos efeitos citotóxicos do extravasamento de fármacos citotóxicos é limitada e as opções e tratamento em medicina veterinária são definidas com base em estudos baseados em evidências grau IV, não estando, portanto, bem definidas. O risco associado ao extravasamento dos agentes quimioterápicos não é igual para todos os fármacos. A gravidade da alteração dos tecidos decorrente do extravasamento do fármaco depende do tipo e concentração do agente, assim como da quantidade administrada.<sup>105</sup> Os agentes quimioterápicos podem ser classificados como vesicantes (capazes de produzir vesículas, com ou sem destruição tissular), irritantes (podem causar sinais de dor quando injetados, com ou sem resposta inflamatória associada) e não vesicantes (raramente originam reações agudas ou necrose dos tecidos). A figura 20 representa o potencial vesicante de alguns fármacos citotóxicos usados em pequenos animais. A necrose dos tecidos desenvolve-se por diversos mecanismos, muitos dos quais permanecem por esclarecer. Alguns fármacos mais cáusticos, como a doxorubicina permanecem nos tecidos por muito tempo e a ulceração que ocorre não é acompanhada pela formação de tecido de granulação, formando-se assim uma úlcera indolente, obrigando ao desbridamento radical ou mesmo à amputação do membro.<sup>112</sup> A prevenção do extravasamento assume assim uma importância fulcral. Neste sentido, podem ser adotadas as seguintes medidas:

- Administrar o fármaco vesicante através de um cateter perfeitamente colocado, de pequeno calibre (22-23G), que requereu apenas uma penetração para a colocação na veia,<sup>21, 105</sup>
- Fazer um *flush* no cateter antes e após da administração do fármaco, com uma solução salina (NaCl 0,9%) por alguns minutos;<sup>105</sup>
- Vigiar o animal durante todo o período em que é administrado o fármaco citotóxico, a fim de assegurar que o cateter permanece viável e que a infusão é feita com sucesso;<sup>117</sup>
- Evitar a administração de fármacos irritantes/vesicantes em veias pequenas e frágeis;<sup>105</sup>
- Não administrar um agente citotóxico num membro onde foi efetuada venipunção nas 48 horas anteriores, acima do local de colocação do cateter;<sup>105</sup>
- Não administrar um agente citotóxico num membro que apresente edema ou défice neurológico;
- Evitar a administração destes fármacos em veias adjacentes a tendões, nervos ou artérias;<sup>105</sup>
- Diluir os fármacos cáusticos previamente à sua administração (vincristina diluída até a uma concentração final de 0,1 mg/mL e doxorubicina até 0,5 mg/mL);<sup>21</sup>
- Estabelecer um protocolo que determine os procedimentos a seguir em caso de extravasamento de um fármaco citotóxico;<sup>105,117</sup>

Os cães parecem muito mais sensíveis ao extravasamento de fármacos vesicantes/irritantes do que os gatos. Estudos MBE grau IV reportam casos de gatos que receberam doses inteiras de doxorubicina perivascularmente, sem desenvolver necrose tissular.<sup>21</sup> O extravasamento desta droga em cães resulta, inevitavelmente, em necrose severa e pode mesmo implicar a amputação do membro.<sup>21</sup> Se apesar de todas as precauções, ocorreu extravasamento, devem ser tomadas medidas o mais rapidamente possível

no sentido de minimizar a lesão. Assim que a extravasão ocorre, vários autores aconselham a tentativa de aspiração do máximo volume possível do fármaco extravasado, assim como a aplicar localmente compressas quentes (no caso de fármacos irritantes numa tentativa de diluir o agente) ou frias (no caso de fármacos vesicantes, como a doxorubicina, para prevenir a disseminação do agente) por 10-15 minutos a cada 6 horas, por 24-48 horas.<sup>21</sup> De seguida são descritos os procedimentos a seguir em caso de extravasamento de fármacos irritantes.

1. Parar a infusão e desconectar o venoclise do cateter;<sup>126</sup>
2. Aspirar o máximo volume de fármaco possível, através do cateter existente;<sup>126</sup>
3. Marcar a área afetada com uma caneta de tinta indelével;<sup>126</sup>
4. Remover o cateter;<sup>126</sup>
5. No caso de uma droga irritante, fazer a infiltração subcutânea de 10-20 mL de solução salina estéril de NaCl 0,9%<sup>21</sup> (contraindicado no caso de extravasamento de doxorubicina), com uma agulha de 25G;<sup>82</sup>
6. Administrar, via subcutânea, na área afetada, 1 a 4 mg de fosfato sódico de dexametasona, na tentativa de estabilizar as membranas lisossomais e plasmáticas;<sup>21</sup>
7. Aplicar *patches* quentes, a fim de induzir a vasodilatação e, por conseguinte, a diluição do fármaco.<sup>82</sup>

No caso específico do extravasamento da doxorubicina, existem vários tratamentos descritos:

- Colocação de outro cateter e administração de dexrazoxane numa dose 10 vezes superior à de doxorubicina. A dose inicial deve ser administrada dentro de 3 horas decorridas da extravasão e repetida às 24 e 48 horas. Estudos MBE grau IV mostram que esta abordagem minimiza fortemente a gravidade da alteração dos tecidos – Langer *et al* (2006) estudou o efeito protetor do dexrazoxane na prevenção da ulceração secundária ao extravasamento de daunorubicina (análogo da doxorubicina), tendo concluído que em todos os animais este fármaco preveniu completamente a ocorrência de feridas.<sup>73</sup>
- Aplicação tópica de DMSO a 99% a cada 8 horas, por duas semanas<sup>117</sup> – esta abordagem deve ser reservada para os casos em que o dexrazoxane não está disponível. Langer *et al* (2006) concluiu que a aplicação tópica de DMSO e hidrocortisona concomitante com a administração de dexrazoxane diminui a eficácia deste último;
- Administração intralesional de hialuronidase (300 UI diluídas em 6 mL de solução de NaCl a 0,9%), semanalmente, até que não sejam observados sinais de dor, eritema e inflamação;<sup>112</sup>
- Administração de carvedilol (0,1-0,4mg/kg cada 12-24 horas) – Couto (2009) refere o uso de carvedilol na dose indicada pode prevenir os efeitos do extravasamento da doxorubicina ou acelerar a recuperação da área afetada;
- Administração de fator de estimulação da colónia de granulócitos, por via subcutânea, no local afetado – estudos desenvolvidos em ratos reportam que esta abordagem teve efeito benéfico sob a necrose induzida pelo extravasamento de doxorubicina. Aquando da pesquisa para este trabalho, não foram encontrados estudos deste tipo em cães ou gatos.<sup>32</sup>
- Desbridamento cirúrgico imediato da área afetada – caso nenhuma das opções terapêuticas acima descritas esteja disponível.<sup>117</sup>

Se apesar da abordagem médica ocorre necrose e formação de úlcera indolente, pode ser necessário o desbridamento cirúrgico ou mesmo a amputação do membro.<sup>117</sup>

### 1.1.8. Cardiotoxicidade

A cardiotoxicidade é um efeito secundário relativamente incomum e reservado à administração de doxorubicina em cães. Apesar de tanto os cães como os gatos tratados com este fármaco apresentarem alterações cardíacas a nível histológico (vacuolização dos miócitos, acompanhada ou não pela perda de miofibrilhas<sup>21</sup>), os cães são muito mais suscetíveis a desenvolverem sinais clínicos de alteração cardíaca. Nesta espécie, são reconhecidas duas formas diferentes desta toxicidade: uma reação aguda, que ocorre durante ou pouco tempo após a administração do fármaco, ou a forma crónica, associada ao efeito cumulativo da doxorubicina. A forma aguda é caracterizada por arritmias cardíacas, sobretudo taquicardia sinusal. Este fenómeno parece estar relacionado com a libertação de catecolaminas, dependente da libertação de histamina induzida pela doxorubicina, pois os sinais clínicos podem ser prevenidos pela administração prévia de um antihistamínico H<sub>1</sub> ou H<sub>2</sub>.<sup>21</sup> Se as arritmias persistirem mesmo após a descontinuação da administração do fármaco incitante e estas comprometerem a qualidade de vida do paciente (ou mesmo a sua vida), deve ser instituída terapia: para cada caso em particular devem ser avaliados os efeitos secundários dos agentes antiarrítmicos, antes de iniciar o tratamento. Os fármacos disponíveis (tabela 28) e as suas indicações são as seguintes:

- Digoxina: Complexos supraventriculares prematuros, taquicardia supraventricular e fibrilhação atrial;
- Lidocaína: Contrações ventriculares prematuras e taquicardia ventricular;
- Procainamida: Contrações ventriculares prematuras e taquicardia ventricular;
- Atenolol, sotalol e propanolol: Complexos supraventriculares prematuros, taquiarritmias, fibrilhação atrial e complexos ventriculares prematuros;
- Diltiazem: Complexos supraventriculares prematuros, taquiarritmias e fibrilhação atrial.<sup>98</sup>

A forma crónica está associada a doses cumulativas superiores a 180<sup>38</sup> ou 240 mg/m<sup>2</sup><sup>21</sup> (o valor varia consoante o autor consultado) e traduz-se pelo desenvolvimento de cardiomiopatia dilatada e as alterações rítmicas a ela associadas tais como: arritmias persistentes, incluindo contrações ventriculares prematuras, contrações atriais prematuras, taquicardia ventricular paroxística, bloqueio átrio-ventricular de segundo grau e outras alterações na condutividade cardíaca. Os sinais clínicos são os de insuficiência cardíaca congestiva (sobretudo do lado esquerdo). O tratamento consiste na descontinuação imediata da administração de doxorubicina e na administração de fármacos com ação na contratilidade cardíaca (glucosídeos digitálicos e agentes inotrópicos), prescritos consoante a avaliação cardíaca. O prognóstico é muito reservado, pois as lesões, uma vez desenvolvidas, são irreversíveis. Mais uma vez, é importante apostar na prevenção. Assim, recomenda-se que todos os animais (cães ou gatos) realizem ecocardiografia antes de iniciar tratamento com doxorubicina e que todos aqueles que mostrem arritmias ou alterações na contratilidade do miocárdio não recebam tratamento com este agente. Os animais que após esta avaliação inicial prossigam com o tratamento, devem ser monitorizados a cada 3 ciclos a fim de avaliar a contratilidade miocárdica.<sup>21</sup> Imondi *et al* (1996) demonstrou que o dexrazoxane é eficaz na prevenção ou atenuação da cardiomiopatia secundária à administração de doxorubicina. A eficácia do dexrazoxane em reduzir a cardiotoxicidade associada à administração de doxorubicina tem sido demonstrada em vários estudos. Os resultados obtidos a partir destes estudos permitem concluir que doses cardiotóxicas de doxorubicina podem ser administradas sem sinais de cardiotoxicidade e que pacientes com risco cardíaco elevado podem ser tratados com doses plenas de doxorubicina.<sup>111</sup> Kalay *et al* (2006) demonstrou o efeito protetor do carvedilol contra o desenvolvimento da cardiomiopatia induzida

pela epirrubicina. Couto (2009) afirma que tem usado, com eficácia, o carvedilol (0,1-0,4 mg/kg PO q12-24h) pelo seu efeito cardioprotetor.

**Tabela 28** Fármacos usados no tratamento de arritmias supraventriculares e taquiarritmias ventriculares induzidas pelas antraciclina. Adaptado de Ogilvie e Moore, A (2006).

Fármaco	Dose
Atenolol	0,25-1 mg/kg PO q12-24h
Digoxina	0,003-0,005 mg/kg PO q12h
Diltiazem	0,5-1.5 mg/kg Po q8h
Lidocaína	2-4 mg/kg IV (40-80 µg/kg/minuto infusão contínua)
Mexiteline	4-10 mg/kg PO q8h
Procainamida	20 mg/kg PO q8h
Hidroclorido de procainamida	6-8 mg/kg IV (20-40 µg/kg/minuto infusão contínua)
Propranolol	0,04-0,06 mg/kg IV lento ou 0,2-1.0 mg/kg PO q8-12h (se arritmias supraventriculares, combinar com digoxina)
Quinidina	5-20 mg/kg PO q8h
Sotalol	0,5-2 mg/kg PO q12h

#### 1.1.9. Urotoxicidade

Embora sejam raros os efeitos secundários da quimioterapia incidentes sobre o trato urinário, estes devem ser abordados. Nesta área, estão descritos dois tipos de efeitos secundários: nefrotoxicidade e a ocorrência de cistite hemorrágica estéril. Relativamente à nefrotoxicidade, esta não é muito comum e está sobretudo associada à administração de doxorubicina (sobretudo em gatos ou em cães com afeição renal pré-existente ou que recebam outros agentes nefrotóxicos concomitantemente), de cisplatina (sobretudo em cães) e de metotrexato (em cães, a doses intermédias ou altas). A cistite estéril hemorrágica é uma complicação frequente da administração de ciclofosfamida<sup>21</sup> e será abordada mais à frente.

#### 1.1.10. Hepatotoxicidade

A hepatotoxicidade secundária à quimioterapia é extremamente rara, tanto em cães como em gatos. Esta está associada com a administração de corticosteroides em cães, metotrexato, ciclofosfamida, lomustina e azatioprina. À exceção da lomustina (que será abordada mais adiante), a hepatotoxicidade associada com os restantes fármacos parece ter pouca relevância clínica.<sup>21</sup>

#### 1.1.11. Neurotoxicidade

A neurotoxicidade secundária à quimioterapia é extremamente rara, estando associada sobretudo à terapia com 5-fluouracilo (5-FU) em gatos e ocasionalmente em cães (ver adiante).

### 1.2. Predisposição racial aos efeitos secundários à quimioterapia

Existem raças especialmente predispostas à ocorrência de efeitos secundários associados à administração de quimioterapia, especialmente à administração de agentes quimioterápicos que requerem transporte ativo pela glicoproteína-P (Gp-P). A lista de fármacos inclui os alcaloides da vinca, doxorubicina, actinomicina-D e taxanos. Estas raças, particularmente as do tipo *collie*, têm uma frequência elevada de mutação do alelo MDR1 (*multidrug resistance 1* – resistência multi-fármaco 1), o que diminui a excreção dos agentes quimioterápicos ligados à Gp-P., aumentando a exposição ao fármaco ou à sua toxicidade. Os animais homocigóticos para este alelo estão em risco e nestes animais a administração dos fármacos anteriormente referidos deve ser evitada ou, caso isto não seja possível,

deve ser feita uma redução significativa da dose e uma monitorização atenta do animal.<sup>115</sup> A frequência da mutação do alelo foi caracterizada em diferentes localizações geográficas e está demonstrada na tabela seguinte.

**Tabela 29** Frequência de mutação do alelo MDR1 na Alemanha, Austrália, Estados Unidos da América e França. Adaptado de Thamm *et al* (2007) e Chu *et al* (2007)

	Alemanha		Austrália		Estados Unidos da América		França	
	H <sub>T</sub>	H <sub>O</sub>	H <sub>T</sub>	H <sub>O</sub>	H <sub>T</sub>	H <sub>O</sub>	H <sub>T</sub>	H <sub>O</sub>
Collie	43,1	33	64	24	46,8	31,2	32	48
Pastor australiano	25,2	6,9	42,8	21,4	29,8	1,7	-	-
Pastor australiano (mini)	--		-	-	44,6	3,6	-	-
Shetland sheepdog	48,6	5,7	42,8	0	14,7	1,1	-	-
Whippet de pêlo longo			-	-	51,7	15,7	-	-

H<sub>T</sub> – heterozigótico; H<sub>O</sub> – homozigótico

## 2. Fármacos antineoplásicos utilizados no HVL

Esta seção reporta os fármacos antineoplásicos utilizados no HVL, assim como os efeitos secundários associados à sua administração.

### 2.1. Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs): Firocoxib e Meloxicam

Não sendo propriamente fármacos antineoplásicos, os anti-inflamatórios têm aplicação no tratamento do cancro, pois alguns tipos de neoplasias expressam a isoforma ciclooxigenase-2 (COX-2) uma escala muito maior, quando comparadas com as células normais.<sup>10</sup> No HVL, o firocoxib é o inibidor seletivo da COX-2 mais utilizado, enquanto o meloxicam é o inibidor preferencial desta isoforma mais usado. A toxicidade dos AINEs está diretamente relacionada com a isoforma - ciclooxigenase 1 (COX-1) ou COX-2 - que inibe.<sup>10</sup> Em oncologia, o objetivo é a inibição da COX-2, pelo que os fármacos mais utilizados nesta área são os inibidores seletivos ou preferenciais desta isoforma.<sup>10</sup>

O alvo primário de toxicidade por AINEs é o trato gastrointestinal, tanto em humanos como em animais de companhia. O uso de AINEs está associado a gastrite, ulceração gástrica, erosão e ulceração duodenal, ulceração do cólon e colite.<sup>10</sup> Estes efeitos estão correlacionados com a inibição dos efeitos citoprotetores das prostaglandinas da mucosa induzidas pela COX-1, com a irritação local causada pelo fármaco e pela inibição da agregação plaquetária.<sup>10</sup> A isoforma COX-2 é expressa na mácula densa da *pars ascendens* da ansa de Henle e células intersticiais, é responsável por parte da regulação da taxa de filtração glomerular e pela promoção da circulação glomerular e diurese quando se verifica um aumento do volume sanguíneo circulante. Participa também na manutenção da perfusão renal em situações de insuficiente regulação do eixo renina-angiotensina-aldosterona (como acontece, por exemplo, em caso de diabetes *mellitus* e hipoadrenocorticism).<sup>10</sup> Assim, os efeitos adversos associados à administração de inibidores seletivos da COX-2 ou inibidores preferenciais da COX-2 incluem a retenção de fluidos, edema, hipercalémia e insuficiência renal aguda.<sup>10</sup> Embora não seja completamente claro, pensa-se que os AINEs tenham toxicidade reprodutiva, pois a isoforma COX-2 está presente no epitélio uterino e parece estar envolvida na implantação, angiogénese e início do parto, assim como na glomerulogénese fetal. Os AINEs podem também ter efeitos adversos a nível ósseo, nomeadamente a nível da recuperação após

fratura.<sup>10</sup>A nível neurológico, a isoforma COX-2 é expressa nos corpos celulares neuronais e dendrites e a sua atividade é especialmente alta nos neonatos. A COX está também associada á libertação de prostanoídes, que regulam a temperatura corporal e desenvolvimento neuronal. Embora em medicina humana esteja descrita toxicidade cardíaca associada ao uso de AINEs, esta nunca foi documentada em medicina veterinária, até à data.<sup>55</sup>

## 2.2. Carboplatina

A administração de carboplatina pode induzir mielossupressão, que se manifesta pelo desenvolvimento de trombocitopenia, associada ou não a neutropenia. A administração deste fármaco está também associada a nefrotoxicidade (que é exacerbada pela administração concomitante de aminoglicosídeos, pelo que esta deve ser evitada), toxicidade gastrointestinal (que surge sob a forma de vômito e/ou diarreia), desequilíbrios eletrolíticos, neurotoxicidade, ototoxicidade e reações anafiláticas.<sup>101</sup> Hahn *et al* (1997) administrou carboplatina a 3 grupos de gatos, em doses de 150, 200 e 250 mg/m<sup>2</sup> e comparou as toxicidades decorrentes da administração deste fármaco nas diferentes dosagens. Neste estudo foi observada a ocorrência de neutropenia e trombocitopenia severas nos grupos que receberam doses de 200 ou 250 mg/m<sup>2</sup>, entre os dias 14 e 25 após a administração. Sinais como anorexia, vômito, diarreia, ou letargia também não foram observados em nenhum dos animais, neste estudo. Em nenhum dos animais foi observada toxicidade pulmonar, comumente associada à administração de outro derivado platínico, a cisplatina, a gatos, o que torna a carboplatina, na espécie felina, uma boa alternativa a este fármaco.<sup>46</sup> Kisseberth *et al* (2008) procurou determinar a dose máxima tolerada e a dose-limite de toxicidade da carboplatina em 59 gatos com doença oncológica, tendo concluído que a dose máxima tolerada é de 240 mg/m<sup>2</sup> e que a neutropenia é a toxicidade dose-limitante, ou seja, foi o efeito secundário que, mais frequentemente, condicionou a dose administrada. Em 44 gatos desenvolveu-se neutropenia, sendo que em 6 animais esta foi de grau 3 ou superior (classificação VCOG, consultar anexo) aos dias 7 (n=1), 14 (n=4) e 21 (n=1). Nenhum dos animais apresentou sinais de nefrotoxicidade ou toxicidade pulmonar, comuns na administração de cisplatina, a esta espécie.

## 2.3. Ciclofosfamida

A administração de ciclofosfamida está associada a toxicidade gastrointestinal e mielossupressão. A toxicidade gastrointestinal pode manifestar-se sob a forma de vômito ou diarreia, nos dias 1 a 3 dias após o tratamento. A mielossupressão ocorre sobretudo sob a forma de neutropenia e o *tempo de menor contagem* de neutrófilos expressa-se entre os 7-14 dias após a administração do fármaco, podendo decorrer até 4 semanas até que o animal recupere as contagens normais.<sup>68</sup>

Em cães, a administração deste fármaco pode levar à perda de pêlo ou atraso no crescimento do mesmo, assim como a um aumento transitório das enzimas hepáticas.<sup>68</sup> Um efeito secundário particularmente importante da ciclofosfamida, nos cães, é a cistite hemorrágica, pelo que se deve efetuar uma urianálise a cada 2-3 semanas nos protocolos de baixa dosagem e previamente à administração da ciclofosfamida nos protocolos de alta dosagem. Se for detetado sangue na urina ou o animal desenvolver qualquer sinal de cistite, a administração de ciclofosfamida deve ser suspensa e esta substituída por melphalan ou clorambucilo. A cistite hemorrágica é debilitante e podem decorrer várias semanas até à sua resolução. Nos casos difíceis, pode ser efetuado uma lavagem vesical com DMSO: DMSO a 5% diluído em 10 mL de água são instilados na bexiga e removidos após 20 minutos.<sup>13</sup> A administração concomitante de um diurético, como a furosemida, diminui a probabilidade do desenvolvimento de cistite hemorrágica estéril secundária à administração deste fármaco antineoplásico.<sup>13</sup>

Em gatos, a ciclofosfamida pode causar uma redução do apetite, que se pensa estar correlacionada com uma alteração no paladar ou com o desenvolvimento de estomatite subclínica. Este fármaco está também associado com a queda de bigodes, que geralmente ocorre de uma forma gradual. A cistite hemorrágica secundária à administração de ciclofosfamida não é, geralmente, um problema nesta espécie.<sup>13</sup> Em humanos, este fármaco causa alterações embrionárias e fetais, pelo que a sua administração a fêmeas gestantes é desaconselhada. É excretado no leite, pelo que as crias devem ser retiradas antes do início do tratamento e alimentadas com leite de substituição. Pode causar esterilidade em machos.<sup>68</sup>

#### 2.4. Cisplatina

A cisplatina tem um efeito ematogéneo potente. O vômito ocorre geralmente entre as 6 horas decorrentes da administração e pode durar até 6 horas, podendo ser evitado através da pré-medicação com um antiemético como a metoclopramida (0,25-0,5 mg/kg SC<sup>101</sup>) ou o maropitant (gatos: 0,5-1 mg/kg SC, cães: 1mg/kg SC<sup>101</sup>).<sup>68</sup> Pode causar outros efeitos gastrointestinais, como diarreia (incluindo hematoquésia) e perda de apetite.<sup>68</sup> A cisplatina é irritante quando a sua administração é feita perivascularmente.<sup>68</sup> Possui também efeito nefrotóxico em várias espécies, inclusive em humanos, ratos e cães, pelo que antes da sua administração o paciente deve estar bem hidratado e a diurese forçada com uma solução salina (NaCl 0,9%) a uma taxa de 20 mL/kg/h nas 4 horas que antecedem e nas 2 horas que se seguem à administração do agente.<sup>69</sup> Outros métodos para diminuir a nefrotoxicidade da cisplatina incluem a administração de manitol ou furosemida – não é conhecida, ao certo, a razão de os diuréticos diminuírem a toxicidade renal da cisplatina, mas pensa-se que seja por acelerar a passagem deste agente pelos túbulos renais ao aumentar a excreção urinária.<sup>69</sup> A maioria dos pacientes que desenvolvem algum grau de disfunção renal nunca chegam a recuperar completamente, mas há estudos em humanos que sugerem que esta disfunção não progride, desde que se evite um novo insulto ao funcionamento renal.<sup>7</sup> A nefrotoxicidade da cisplatina não parece ser causada pelo fármaco em si, mas pelos seus metabolitos inativos. No período de 2 semanas após a administração deste agente neoplásico, não devem ser usados outros fármacos com efeito nefrotóxico.<sup>7</sup> A cisplatina pode também induzir mielossupressão, com diminuição das contagens de neutrófilos e plaquetas, mas esta geralmente não é significativa.<sup>7</sup> A cisplatina tem toxicidade neurológica, podendo causar neuropatias periféricas, expressas por dor das extremidades e perda de audição, sobretudo de altas frequências.<sup>7</sup> Podem também ocorrer convulsões, desequilíbrios eletrolíticos, aumento do ácido úrico na urina e aumentos das enzimas hepáticas.<sup>7</sup> Estão também associadas reações anafiláticas e morte súbita, secundárias à administração deste agente antineoplásico.<sup>7</sup>

A administração de cisplatina está contraindicada em gatos, pois nesta espécie está associada com o desenvolvimento de hidrotórax, edema pulmonar e mediastínico.<sup>69</sup>

#### 2.5. Clorambucilo

A administração de clorambucilo está relacionada com mielossupressão, que se manifesta sobretudo com o desenvolvimento de neutropénia e trombocitopénia.<sup>68</sup> O clorambucilo está associado a toxicidade gastrointestinal, pelo que a sua administração pode também desencadear a ocorrência de vômito e diarreia.<sup>68</sup> A perda de pelo e atraso no crescimento do mesmo, em cães, é também um efeito adverso associado a este fármaco.<sup>68</sup> Em humanos, este fármaco antineoplásico foi associado ao desenvolvimento de anomalias fetais, pelo que o seu uso não é recomendado em fêmeas gestantes. Não está completamente esclarecido se é excretado no leite, pelo que as crias devem ser retiradas antes da mãe e

alimentadas com leite de substituição.<sup>68</sup> Em pacientes humanos, está bem estabelecida a relação entre a administração de clorambucilo e o desenvolvimento de sinais de distúrbios do sistema nervoso central, que incluem mioclonias, tremores, agitações e convulsões tônicoclônicas. Esta relação foi também estabelecida em animais de laboratório. Em medicina veterinária existe apenas um caso reportado de toxicidade neurológica associada à administração de clorambucilo.<sup>9</sup>

## 2.6. Doxorubicina

A doxorubicina possui o espectro de ação mais amplo de todos os fármacos antineoplásicos utilizados, mas possivelmente também o maior leque de efeitos tóxicos significativos.<sup>68</sup> Este fármaco é vesicante, tendo efeitos nefastos quando administrado perivascularmente. Os efeitos do seu extravasamento podem implicar a amputação do membro, cirurgia de reconstituição ou mesmo a eutanásia do animal.<sup>13</sup> Os efeitos associados ao extravasamento de doxorubicina, assim como os procedimentos a adotar em caso de ocorrência do mesmo foram discutidos anteriormente. A administração intravascular deste fármaco, sem extravasamento, pode originar tromboflebite e esclerose venosa.<sup>68</sup> À administração de doxorubicina foram associadas, ainda que raramente, reações de hipersensibilidade, pelo que se recomenda a pré-medicação dos pacientes com um antihistamínico.<sup>68</sup> Animais que vomitem após o tratamento devem ser tratados com antieméticos – metoclopramida ou maropitant, no dia do tratamento e nos 3 dias seguintes.<sup>68</sup> Secundariamente à administração de doxorubicina pode ocorrer mielossupressão, com o *tempo de menor contagem* aos 5-10 dias pós-administração.<sup>68</sup> Este fármaco possui toxicidade cardíaca em cães, que pode ser aguda ou crónica. A toxicidade cardíaca aguda provoca arritmias, alterações do segmento ST e da onda T, taquicardia sinusal e extrasístoles, pelo que o pulso deve ser monitorizado durante a infusão e o ECG deve estar sempre disponível.<sup>13,21</sup> Por outro lado, este fármaco tem uma toxicidade cumulativa que se pode manifestar pelo desenvolvimento de cardiomiopatia dilatada - em cães, a dose máxima cumulativa de doxorubicina é de 180-240mg/m<sup>2</sup> mas alguns animais manifestam sinais de toxicidade a doses mais baixas. Assim, é necessária uma monitorização apertada destes animais e recomenda-se que, pelo menos, se efetue uma avaliação ecográfica previamente à administração da primeira dose e depois, alternadamente, em cada tratamento (i.e. primeira, terceira, quinta e assim sucessivamente). Os cães que desenvolvem cardiomiopatia secundária à administração destes fármacos não respondem ao tratamento médico padrão.<sup>13</sup> Têm sido estudadas várias alternativas que possam contornar o problema da toxicidade cardíaca associado à administração da doxorubicina. O uso profilático do carvedilol em pacientes humanos submetidos a quimioterapia com antraciclinas parece proteger as funções sistólicas e diastólicas do ventrículo esquerdo.<sup>63</sup> Couto *et al* (2009) reporta que tem usado com sucesso, na sua prática clínica, o carvedilol (0,1-0,4 mg/kg PO q24h) em animais com disfunção miocárdica subclínica que precisavam de doxorubicina. O dexrazoxane protege também contra a cardiotoxicidade decorrente da administração de doxorubicina, mas a dose de dexrazoxane tem de ser, pelo menos, 10 vezes superior à de doxorubicina e os efeitos cardioprotetores são tanto menores quanto maior a dose de doxorubicina, provavelmente porque o metabolismo do dexrazoxane é muito mais rápido do que o da doxorubicina.<sup>61</sup> A administração semanal de doses menores de doxorubicina permitiu a administração de doses cumulativas consideravelmente maiores sem o desenvolvimento de cardiotoxicidade. No entanto, foi demonstrado que esta abordagem diminui a eficácia antitumoral da doxorubicina.<sup>21</sup> Os gatos são também suscetíveis à toxicidade renal, que pode provocar insuficiência renal aguda ou crónica.<sup>68</sup>

## 2.7. L-asparaginase

A L-asparaginase é uma enzima derivada da bactéria *Escherichia coli*. Pela sua natureza antigénica, existe um risco potencial de reação de hipersensibilidade, que pode ser caracterizada por vômito, diarreia, prurido, urticária, dispneia, agitação, hipotensão e colapso.<sup>57</sup> Para minimizar a ocorrência destes sinais, a administração do fármaco deve ser feita via IM ou SC e nunca IV<sup>13</sup> e a premedicação com difenidramina deve ser ponderada. A probabilidade de ocorrência destes sinais aumenta com as doses subsequentes. Se se observaram sinais de hipersensibilidade, pode-se trocar para um derivado da *Erwinia* spp., em vez do derivado da *Escherichia coli*.<sup>68</sup>

O desenvolvimento de mielossupressão secundário à administração deste fármaco antineoplásico é raro, mas pode acontecer com a administração concomitante de vincristina. Nos humanos, esta enzima foi associada a toxicidade hepática e efeitos na síntese proteica, incluindo distúrbios de coagulação.<sup>57</sup> Este fármaco também está associado ao desenvolvimento de pancreatite e de outros sinais de afeção gastrointestinal, com diminuição dos valores de proteínas totais, pelo que não deve ser administrado a pacientes com pancreatite ou história pregressa de pancreatite.<sup>57</sup> A administração de doses altas foi também associada com alterações na síntese de insulina, com consequente elevação dos níveis de glicemia.<sup>57</sup>

## 2.8. Lomustina

A administração de lomustina está associada a mielossupressão, afeção gastrointestinal (anorexia, vômito, diarreia e desenvolvimento de estomatite), toxicidade hepática, toxicidade renal, toxicidade pulmonar, queda de pelo, destruição das células da camada mais exterior da córnea.<sup>68</sup>

A mielossupressão induzida tem um *tempo de menor contagem celular* bimodal (dias 7 e 21 pós-administração) e traduz-se, essencialmente, pelo desenvolvimento de trombocitopenia, com ou sem neutropenia. Se a contagem plaquetária decair abaixo dos 100.000/ $\mu$ L, a administração deve ser descontinuada até à recuperação de contagens normais.<sup>108</sup> Intile *et al* (200) estudou a eficácia da administração de dexametasona (1 mg/kg BID, 5 dias antes da administração de lomustina) previamente ao tratamento de lomustina na prevenção do desenvolvimento de neutropenia de grau 4 - um procedimento realizado eficazmente em medicina humana - concluindo que esta abordagem não revela qualquer efeito na prevenção do desenvolvimento de neutropenia de grau 4 em animais tratados com lomustina.<sup>62</sup>

A toxicidade hepática induzida por este quimioterápico consiste, geralmente, no aumento reversível das enzimas hepáticas, mas pode também levar ao desenvolvimento de hepatopatia progressiva que pode desencadear a morte do animal.<sup>68</sup> Num estudo de Kristal, O *et al* (2008), o intervalo médio entre a última administração de lomustina e a deteção de toxicidade hepática foi de 11 semanas, num intervalo que varia entre as 2 e as 49 semanas. Hosoya *et al* (2009) estudou a elevação da enzima hepática alanina transaminase (ALT) secundariamente à administração de lomustina em 109 cães. Em 29% dos cães tratados com lomustina ocorreu uma elevação muito significativa da ALT (mais de 5 vezes o limite superior de referência), que se desenvolveu mais frequentemente após 1 a 3 administrações deste fármaco. Em 53% destes casos, a elevação da enzima ocorreu sem que lhe precedesse uma elevação mais moderada. Neste estudo, 3 cães desenvolveram uma hepatopatia clínica e foi estabelecido um maior risco para os animais com idade média de 5 anos para o desenvolvimento de elevação significativa da ALT (superior a 10 vezes o limite superior de referência).<sup>59</sup> Skorupsi *et al* (2011) estudou a eficácia da administração de denamarin na prevenção da hepatotoxicidade induzida pela lomustina, concluindo que

este fármaco tem aplicação com este fim, pois o aumento das enzimas hepáticas verificado com a administração de denamarin e lomustina é inferior ao verificado com a administração de lomustina, aumentando assim a probabilidade de os animais tratados com lomustina terminarem o tratamento, em vez de o interromperem devido ao aumento significativo das enzimas hepáticas.<sup>107</sup>

A toxicidade pulmonar descrita como efeito adverso secundário à administração de lomustina consiste na ocorrência de infiltrados ou fibrose pulmonares.<sup>68</sup>

A administração deste fármaco antitumoral é desaconselhada em fêmeas gestantes ou lactantes.<sup>68</sup>

A lomustina é metabolizada no fígado e excretada na urina. Os pacientes com afeção renal ou hepática pré-existente devem receber um acompanhamento médico mais atento.<sup>68</sup>

### **2.9. Prednisona**

A prednisona tem um número elevado de efeitos secundários. O seu uso prolongado, para além de causar supressão do eixo hipotálamo-hipofisário com conseqüente atrofia adrenal, está também associado ao desenvolvimento de alterações glomerulares e proteinúria significativas, hepatopatia, diabetes *mellitus* e hiperadrenocorticismo.<sup>101</sup> Os cães com polifagia marcada podem representar um problema pois podem tornar-se obesos e o cálculo correto da dosagem de quimioterápicos pode ser difícil. Este fármaco pode também causar ulceração gastrointestinal e já foi, algumas vezes, associado a pancreatite. Os regimes multi-drogas cessam, muitas vezes, a administração da terapia com esteroides após as primeiras semanas de tratamento.<sup>13</sup> Os pacientes tratados com prednisona podem também apresentar hiperglicémia e valores diminuídos da atividade de T4 sérica.<sup>101</sup>

### **2.10. Vinblastina**

A leucopénia é o efeito secundário mais frequente e aquele que limita, com maior frequência, a dose do tratamento com vinblastina<sup>68</sup>. A trombocitopénia é, geralmente, transitória, mas as contagens plaquetárias podem chegar a atingir valores preocupantes, especialmente naqueles pacientes que já receberam tratamento prévio (químio ou radioterapia). Após a administração de vinblastina podem também surgir náuseas, vômitos, anorexia, diarreia e obstipação, que geralmente resolvem em menos de 24 horas. Este fármaco pode também incidir sobre o sistema nervoso autónomo, induzindo retenção urinária ou taquicardia sinusal. O seu extravasamento perivascular pode provocar irritação tissular, flebite e necrose.<sup>68</sup>

### **2.11. Vincristina**

A vincristina é um irritante perivascular severo. Caso se suspeite de extravasamento, deve ser aplicada uma compressa quente no local, imediatamente. Para limitar a necrose tissular, pode ser administrada, circunferencialmente ao local, hialuronidase (300 UI diluídas em 6 mL de cloreto de sódio a 0,9%), imediatamente a seguir ao extravasamento e depois semanalmente. O dono pode também aplicar em casa DMSO tópico.

Geralmente este agente não tem um grande efeito imunossupressor, embora os cães que recebem uma dose no limite superior do intervalo (0,7-0,75 mg/m<sup>2</sup>) possam, ocasionalmente, sofrer uma neutropénia aos 4-7 dias após a administração.<sup>68</sup> Relativamente à toxicidade gastrointestinal, esta é rara, podendo os animais não comer nas horas seguintes à administração da droga.<sup>68</sup> A vincristina tem efeitos sobre a tubulina, podendo condicionar o transporte de informação axonal, estando associada a neuropatias, sobretudo sensoriais, que podem incluir défices proprioceptivos e hiporreflexia espinal. Em

cães, o sistema nervoso autónomo pode ser afetado, podendo ser observados obstipação e íleo paralítico.<sup>68</sup> Em gatos é mais comum o desenvolvimento de anorexia.<sup>13</sup>

### 3. Protocolos quimioterápicos utilizados no HVL

Existe uma grande variedade de protocolos quimioterápicos disponíveis, sobretudo no que diz respeito ao tratamento de certos tipos de cancro, como o linfoma. Os protocolos eleitos no HVL variam consoante vários fatores. Em primeiro lugar contabilizam-se fatores relativos ao animal, como a idade, existência de outras doenças associadas, tipo de cancro de que padece, seu tipo histológico, estadiamento e esperança média de vida associada. Por outro lado, há outros fatores a ter em conta, igualmente importantes como a idade dos membros da família, presença de crianças ou mulheres grávidas e disponibilidade psicológica, temporal e financeira dos donos para suportar as diversas visitas à clínica e os custos do tratamento.<sup>75</sup> Da análise de todos estes fatores, resulta a escolha do protocolo quimioterápico mais adequado.

Os diversos protocolos quimioterápicos utilizados no HVL à data de realização deste trabalho serão apresentados em seguida, e para cada protocolo serão discutidos os efeitos secundários decorrentes da sua aplicação. Os protocolos quimioterápicos utilizados consistem em combinações dos fármacos anteriormente descritos.

#### 3.1. Protocolos quimioterápicos utilizados no tratamento do linfoma

O tratamento do linfoma terá uma abordagem diferente do tratamento de outras neoplasias, uma vez que o tratamento desta neoplasia se distingue das demais. Os protocolos quimioterápicos são praticamente exclusivos para esta afeção, enquanto muitos outros protocolos são utilizados no tratamento de afeções diferentes.

Os linfomas são um grupo de neoplasias diversas que têm em comum a sua origem nas células linfocitárias. Por norma, têm origem em tecidos linfoides, como linfonodos, baço e medula óssea mas podem ter origem em praticamente qualquer tecido. É uma das neoplasias mais comuns nos cães e, nesta espécie, afeta sobretudo animais de meia-idade a idade avançada (idade média ao diagnóstico de 6-9 anos).<sup>122</sup> A curva que representa a idade ao diagnóstico dos gatos com linfoma é bimodal: o primeiro pico verifica-se, aproximadamente, aos 2 anos de idade e a grande maioria dos gatos estão infetados com o vírus da leucemia felina (FeLV); o segundo pico verifica-se aos 10-12 anos e a grande maioria dos gatos não contactou com o vírus. A infeção com o vírus da imunodeficiência felina (FIV) aumenta em 6 vezes a predisposição para o desenvolvimento de linfoma, enquanto a coinfeção com os vírus FIV e FeLV aumenta este risco para 75 vezes. Existem quatro formas de apresentação distintas desta neoplasia:

- Multicêntrico: caracterizado por linfadenopatia generalizada, com ou sem envolvimento hepático, esplênico e/ou da medula óssea;
- Mediastínico: caracterizado por linfadenopatia dos linfonodos mediastínicos, com ou sem envolvimento da medula óssea;
- Alimentar: caracterizado por infiltração do trato gastrointestinal, que pode ser focal, multifocal ou difuso, com ou sem linfadenopatia intra-abdominal;
- Extranodal: afeta qualquer outro órgão ou tecido.<sup>22</sup>

Os sinais clínicos variam consoante a forma de apresentação. A forma de apresentação mais comum nos cães (80%) é a multicêntrica, enquanto nos gatos é a alimentar (70%).<sup>22</sup> Nos gatos FeLV

positivos, a forma mais comum de apresentação é a mediastínica.<sup>22</sup> Com o objetivo de estabelecer o estadiamento desta neoplasia nos doentes que dela padecem, é utilizado o sistema de classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS), descrito na tabela 30. Este sistema de classificação inclui ainda os sub-estádios a – sem o desenvolvimento de sinais sistêmicos – e b – com o desenvolvimento de sinais sistêmicos. O estadiamento não está correlacionado com fatores prognósticos. De fato, a única informação diagnóstica de relevância clínica corresponde ao sub-estádio da doença, ou seja, à presença (sub-estádio b) ou ausência (sub-estádio a) de sinais sistêmicos.<sup>22</sup>

**Tabela 30 Sistema de classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) utilizado para o linfoma nos animais domésticos.** Adaptado de Vail, D e Young, K (2007).

Estádio	Localização
I	Envolvimento de apenas um linfonodo ou tecido linfóide num único órgão
II	Envolvimento de vários linfonodos, limitado a uma região
III	Envolvimento generalizado dos linfonodos
IV	Envolvimento do baço e/ou fígado
V	Repercussão nos valores sanguíneos e envolvimento da medula óssea e/ou outros sistemas orgânicos

Sem tratamento, a maioria dos cães e gatos com linfoma morrerá dentro de 4 a 8 semanas. Por se tratar, quase sempre, de uma afeição sistêmica, o tratamento tem de ser sistêmico para que se alcance a remissão e um tempo de sobrevivência prolongado. A quimioterapia é o tratamento de eleição e é, geralmente, bastante gratificante, já que a percentagem de animais que atingem a remissão completa é muito elevada.<sup>122</sup>

Os protocolos quimioterápicos que utilizam vários fármacos têm uma eficácia superior aos que apenas utilizam um fármaco antineoplásico. Cerca de 65-75% dos gatos e 80-90% dos cães com linfoma submetidos a quimioterapia alcançam a remissão. Foram desenvolvidos muitos protocolos multi-drogas ao longo dos últimos 15 anos, a grande maioria dos quais tem por base os mesmos fármacos antineoplásicos (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona).<sup>122</sup> Apesar da multiplicidade de protocolos quimioterápicos para cães com linfoma, parece que a medicina veterinária alcançou um impasse com os fármacos antineoplásicos atualmente disponíveis, pois nenhum dos protocolos desenvolvidos conseguiu mais do que um tempo de sobrevivência de 12 meses, e mais do que 25% dos animais vivos aos 2 anos após o diagnóstico.<sup>122</sup> Os principais objetivos do tratamento do linfoma são a indução de uma remissão completa e duradoura (superior a 6 meses), reinduzir a remissão assim que se verifica recidiva e, por fim, reinduzir remissões sempre que se verificam novas recidivas, utilizando fármacos que não faziam parte do protocolo de indução original.<sup>122</sup> A tabela 31 faz a associação entre as diferentes fases do tratamento do linfoma e o risco de desenvolvimento de toxicidade.<sup>122</sup>

**Tabela 31 Fases de um protocolo quimioterápico de combinação.** Adaptado de Ogilvie, G e Moore, A (2006)

Fase de tratamento	Risco de toxicidade	Resposta
Indução/ re-indução	Maior	Maior probabilidade de resposta
Consolidação	Moderado	Alguma resposta
Manutenção	Menor	Adia a recorrência
De recuperação	Moderado a elevado	Menor probabilidade de resposta

O tratamento do linfoma pode ter várias abordagens, consoante o estado clínico do animal e a disponibilidade do dono relativa ao tratamento, a saber:

- terapia paliativa - constituída pela administração de corticosteroides – o dono deve ser informado de que, mesmo que no futuro se decida pelo tratamento com quimioterapia (num protocolo multi-droga, mais eficaz), a probabilidade de indução da remissão é menor, assim como o tempo de duração da mesma;
- protocolo de baixo custo (com baixa toxicidade, de maneira a requerer uma monitorização menos apertada): pode ser constituído pela administração de doxorubicina (5 ciclos, com intervalo de 3 semanas entre si) ou pela administração de prednisona associada a clorambucilo ou lomustina;
- tratamento mais agressivo e ao mesmo tempo eficaz, e com melhores resultados: associação entre ciclofosfamida, vincristina, prednisona e doxorubicina (associação CHOP)
- tratamento mais avançado: administração de quimioterapia (associação CHOP) associada à radioterapia e ao transplante autólogo de medula óssea – atualmente estes recursos não estão disponíveis em Portugal.<sup>37</sup>

#### 3.1.1. Associação CHOP (ciclofosfamida/vincristina/doxorubicina/prednisona)

No HVL, o protocolo geralmente eleito para induzir/reinduzir a remissão é o protocolo da universidade de Madison-Wisconsin, expresso na tabela 6. Este protocolo não requer quimioterapia de manutenção (necessária noutros protocolos menos agressivos, como o COP, que associa ciclofosfamida com vincristina e prednisona), e os resultados apresentados são iguais, senão superiores aos protocolos que requerem quimioterapia de manutenção.<sup>122</sup> Os fármacos utilizados no protocolo Madison-Wisconsin 25 são a ciclofosfamida, a doxorubicina, a prednisona e a vincristina, que são administrados de acordo com a dosagem e frequência expressas na tabela 32.

**Tabela 32** Calendário e dose de administração de cada fármaco, no protocolo Madison Wisconsin 25.

Fonte: Chun, R (2006).

Semana	Fármaco citotóxico			
	Ciclofosfamida Dose: 200-250 mg/m <sup>2</sup> PO	Doxorubicina Dose: 30 mg/m <sup>2</sup> IV	Prednisona	Vincristina Dose: 0,5-0,7 mg/m <sup>2</sup> IV
1	-	-	X	X
2	X	-	X	-
3	-	-	X	X
4	-	X	X	-
5	-	-	-	-
6	-	-	-	X
7	X	-	-	-
8	-	-	-	X
9	-	X	-	-
11	-	-	-	X
13	X	-	-	-
15	-	-	-	X
17	-	X	-	-
19	-	-	-	X
21	X	-	-	-
23	-	-	-	X
25	-	X	-	-

Dose prednisona: iniciar a 2mg/kg por 7 dias, passar para 1.5 mg/kg por 7 dias, depois para 1 mg/kg por 7 dias, depois 0,5 mg/kg por 7 dias e parar; administração PO.

As toxicidades associadas a cada fármaco que constitui este protocolo foram discutidas previamente, pelo que se apresenta uma tabela – tabela 33 - com o somatório das toxicidades associadas a este protocolo.

**Tabela 33** Resumo das toxicidades associadas ao protocolo Madison-Wisconsin 25.

Toxicidade		Fármaco envolvido
Cardíaca	Toxicidade aguda: arritmias, alterações do segmento S-T e da onda T, taquicardia sinusal, extrasístoles (C)	Doxorubicina
	Toxicidade crónica: cardiomiopatia dilatada (C)	Doxorubicina
Dermatológica	Perda de pêlo	Ciclofosfomida
	Irritação perivascular severa	Doxorubicina, vincristina
	Atraso no crescimento do pêlo	Ciclofosfomida
	Queda dos bigodes (G)	Ciclofosfomida
Endocrinológica	Desenvolvimento de hiperadrenocorticismos	Prednisona
Gastrointestinal	Vómito	Ciclofosfomida, doxorubicina
	Diarreia	Ciclofosfomida
	Perda de apetite (G)	Ciclofosfomida, vincristina
	Pancreatite	Prednisona
	Ulceração gastrointestinal	Prednisona
Hematológica	Mielossupressão (C)	Ciclofosfomida, doxorubicina, vincristina
Hepática	Aumento transitório dos enzimas hepáticos	Ciclofosfomida; prednisona
Reprodutiva	Esterilidade dos machos	Ciclofosfomida
	Alterações embrionárias e fetais	Ciclofosfamida
Nefrológica	Insuficiência renal aguda ou crónica (G)	Doxorubicina, prednisona
Neurológica	Neuropatias sensoriais	Vincristina
Urinária	Cistite hemorrágica (C)	Ciclofosfamida

C - mais frequente em cães; G - mais frequente em gatos

### 3.1.2. Protocolos de baixo custo

Quando os donos de um animal com linfoma se mostram reticentes, por motivos financeiros, em seguir com a quimioterapia, podem ser tentados protocolos de baixo custo, substancialmente mais económicos, por requererem uma monitorização menos apertada. Até à data de recolha dos dados, foram utilizados no HVL dois protocolos de baixo custo, um associando a prednisona com lomustina ou clorambucilo e outro que consiste na administração única de doxorubicina, em intervalos de 3 semanas, num total de 5 ciclos.

#### 3.1.2.1. Protocolo Prednisona/Lomustina

Este protocolo é administrado segundo as seguintes recomendações:

- Lomustina. 60-90 mg/m<sup>2</sup>, cada 21-28 dias, num total de 5 tratamentos;
- Prednisona: iniciar na dose de 2 mg/m<sup>2</sup> durante sete dias e reduzir gradualmente durante o primeiro mês de tratamento

Sauerbrey e colegas (2007) estudaram os efeitos adversos associados a este protocolo em 17 cães com linfoma multicêntrico. A neutropenia foi o fator dose-limitante, tendo 4 dos 17 cães desenvolvido neutropénia de grau 1, uma semana após a primeira administração de lomustina. O estudo concluiu que este protocolo foi bem tolerado pela maioria dos animais, mas que deve ser reservado para quando os animais não têm acesso aos protocolos de associação CHOP.<sup>104</sup>

A tabela 34 resume as toxicidades associadas ao protocolo prednisona-lomustina.

**Tabela 34** Resumo das toxicidades associadas ao protocolo prednisona-lomustina

Toxicidade	Sinal clínico	Fármaco envolvido
<b>Dermatológica</b>	Queda de pêlo Atraso no crescimento do pêlo	Lomustina
<b>Endocrinológica</b>	Desenvolvimento de hiperadrenocorticismos	Prednisona
<b>Gastrointestinal</b>	Diarreia	Lomustina
	Vômito	Lomustina
	Ulceração gastrointestinal	Prednisona
<b>Hematológica</b>	Mielossupressão (bimodal)	Lomustina, prednisona
<b>Hepática</b>	Aumento das enzimas hepáticas	Lomustina
	Hepatopatia	Lomustina, Prednisona
<b>Pulmonar</b>	Infiltrados e fibrose pulmonares	Lomustina
<b>Renal</b>	Glomerulopatia	Lomustina, Prednisona

### 3.1.2.2. Protocolo Doxorubicina

Este protocolo consiste na administração de doxorubicina dose de 30 mg/m<sup>2</sup> (em animais com peso vivo superior a 10 kg) ou 1 mg/kg (em animais com peso inferior a 10 kg), via endovenosa, num total de 5 ciclos, com intervalos de 3 semanas entre administrações. As toxicidades associadas a este tratamento são as associadas à administração de doxorubicina. A tabela seguinte resume todas as toxicidades associadas a este fármaco.

**Tabela 35** Resumo das toxicidades associadas ao protocolo de baixo custo de administração de doxorubicina.

Toxicidade	Sinal clínico
<b>Cardíaca</b>	Toxicidade aguda: arritmias, alterações do segmento S-T e da onda T, taquicardia sinusal, extrassístoles (C)
	Toxicidade crónica: cardiomiopatia dilatada (C)
<b>Dermatológica</b>	Irritação perivascular severa quando ocorre extravasamento
<b>Gastrointestinal</b>	Vômito
<b>Hematológica</b>	Mielossupressão (C)
<b>Renal</b>	Insuficiência renal aguda ou crónica (G)

C - mais frequente em cães; G - mais frequente em gatos

### 3.1.3. Quimioterapia de reindução e de recuperação

Todos os animais com linfoma em remissão acabam por recidivar, devido à emergência de clones tumorais que são mais resistentes aos agentes antineoplásicos, denominados de clones-MDR (clones resistência multi-droga, de células que eram inicialmente resistentes aos agentes antineoplásicos ou se tornaram após a exposição aos mesmos). Na primeira recidiva, deve ser tentada uma reindução com o protocolo de indução inicialmente utilizado. Pode ser esperada uma taxa de reindução de quase 90% dos cães que completaram, com total sucesso, um protocolo de associação CHOP, que recidivaram quando não se encontravam em tratamento. Se não ocorrer reindução da remissão ou o animal não responder à primeira indução, o uso de um protocolo de recuperação deve ser iniciado. Um protocolo de recuperação pode ser constituído por um único fármaco antineoplásico ou por uma associação destes, que não estava(m) inicialmente incluído(s) no protocolo inicial. Os fármacos mais populares nos protocolos de recuperação são:

- Actinomicina-D;
- Mitoxantrona
- Doxorubicina (apenas se esta não fazia parte do protocolo inicial de indução);
- Doxorubicina-dacarbazina;
- Lomustina;
- L-asparaginase;
- Mecloretamina-vincristina-procarbazina-prednisona (associação MOPP).

As taxas de sucesso na reindução de remissão dos protocolos de recuperação variam entre os 30 e os 40%, mas as remissões alcançadas têm, geralmente, uma duração média de 1.5-2.5 meses.<sup>122</sup> No HVL, geralmente o protocolo de recuperação é constituído pela administração de lomustina (60-90 mg/m<sup>2</sup>) ou L-asparaginase. A L-asparaginase foi, durante muitos anos, um fármaco integrante da associação CHOP (protocolo da universidade de Wisconsin), utilizada como primeira abordagem no tratamento do linfoma. No entanto, estudos subsequentes demonstraram que a utilização deste fármaco, nesta fase, não está correlacionada com uma maior resposta. Assim, por ser relativamente dispendiosa e ter algumas toxicidades consideráveis a ela associadas, a L-asparaginase deve ser reservada para a abordagem de recuperação.<sup>83</sup> A tabela seguinte expressa os efeitos secundários associados à administração de lomustina como protocolo de recuperação enquanto a tabela 37 expressa as toxicidades associadas à administração de L-asparaginase.

**Tabela 36** Resumo das toxicidades associadas ao protocolo de recuperação de administração de lomustina

Toxicidade	Sinal clínico
Dermatológica	Queda de pêlo
Gastrointestinal	Diarreia
	Vômito
	Perda de apetite
	Ulceração gastrointestinal
Hematológica	Mielossupressão diferida
Hepática	Hepatopatia progressiva
Nefrológica	Toxicidade renal
Pulmonar	Desenvolvimento de infiltrados/fibrose pulmonares

**Tabela 37** Resumo das toxicidades associadas ao protocolo de recuperação de administração de L-asparaginase

Toxicidade	Sinal clínico
Cardiovascular	Hipotensão
	Colapso
Dermatológica	Urticária
	Prurido
Endocrinológica	Alterações na síntese de insulina
Gastrointestinal	Diarreia
	Vômito
	Pancreatite
Hepática	Distúrbios da coagulação
Respiratória	Dispneia

### 3.2. Associação VAC (Vincristina/Doxorubicina/Ciclofosfamida)

O protocolo de associação de vincristina, doxorubicina e ciclofosfamida é utilizado, no HVL, no tratamento do hemangiossarcoma (HSA) e de outros sarcomas de elevado grau de malignidade. O papel da quimioterapia no tratamento dos sarcomas de tecidos moles é desconhecido.<sup>79</sup> A metastização dos sarcomas de tecidos moles parece ser tardia, com um tempo médio de ocorrência aos 365 dias, o que pode minimizar os benefícios da quimioterapia pós-cirúrgica.<sup>79</sup> No entanto, existem situações em que o seu uso deve ser considerado, como os sarcomas de tecidos moles de grau III, a doença metastática, o sarcoma intra-abdominal e subtipos histológicos com maior taxa de metastização, como o sarcoma histiocítico, o HSA, o sarcoma das células sinoviais, o rabdmiossarcoma e o linfangiossarcoma.<sup>79</sup> O agente antineoplásico mais eficaz no tratamento do HSA, assim como de outros sarcomas de tecidos moles, é a doxorubicina. Esta pode ser associada à ciclofosfamida (protocolo AC), à ciclofosfamida e à vincristina (protocolo VAC), à dacarbazina (protocolo DA) ou à dacarbazina e à vincristina (protocolo DAV).<sup>29</sup> O protocolo VAC está expresso na tabela seguinte.

**Tabela 38** Calendário e dose de administração de cada fármaco utilizado no protocolo VAC.

Protocolo VAC (Vincristina/doxorubicina/ciclofosfamida)	
<b>Dia 1</b>	Doxorubicina (30 mg/m <sup>2</sup> , via IV) Ciclofosfamida (100-150 mg via IV <b>ou</b> 150-200 mg divididos em 3 a 4 dias, via oral)
<b>Dias 8 e 15</b>	Vincristina (0,75 mg/m <sup>2</sup> , via IV)
<b>Dia 22</b>	Repetir o ciclo, num total de 4 a 6 ciclos

Anteriormente já foram descritas as toxicidades associadas a cada um dos fármacos utilizados nestes protocolos, pelo que se demonstra, de seguida, as tabela que os resumem. Para o protocolo VAC, os efeitos secundários são os decorrentes da administração dos fármacos que o compõem, traduzindo-se em efeitos no trato urinário, coração, pele, contagem das linhagens sanguíneas, fígado, rim e sistema nervoso.

**Tabela 39** Resumo das toxicidades associadas ao protocolo de associação VAC

Toxicidade		Fármaco envolvido
<b>Cardíaca</b>	Toxicidade aguda: arritmias, alterações do segmento S-T e da onda T, taquicardia sinusal, extrassístoles (C)	doxorubicina
	Toxicidade crónica: cardiomiopatia dilatada (C)	doxorubicina
<b>Dermatológica</b>	Perda de pêlo	ciclofosfomida
	Irritação perivascular severa	Doxorubicina, vincristina
	Atraso no crescimento do pêlo	Ciclofosfomida
	Queda dos bigodes (G)	Ciclofosfomida
<b>Gastrointestinal</b>	Vómito	Ciclofosfomida, doxorubicina
	Diarreia	Ciclofosfomida
	Perda de apetite (G)	Ciclofosfomida, vincristina
<b>Hematológica</b>	Mielossupressão (C)	Ciclofosfomida, doxorubicina, vincristina
<b>Hepática</b>	Aumento transitório dos enzimas hepáticos	Ciclofosfomida
<b>Reprodutiva</b>	Esterilidade dos machos	ciclofosfomida
	Alterações embrionárias e fetais	ciclofosfamida
<b>Nefrológica</b>	Insuficiência renal aguda ou crónica (G)	doxorubicina
<b>Neurológica</b>	Neuropatias sensoriais	Vincristina
<b>Urínária</b>	Cistite hemorrágica (C)	ciclofosfamida

Num estudo desenvolvido por Hammer *et al* (1991), as toxicidades associadas ao tratamento utilizando este protocolo em 15 cães com hemangiosarcoma incluíram neutropénia (em 11 dos 15 animais tratados – 11/15), gastroenterite grave (3/15), cardiotoxicidade (3/15) e septicémia (2/15).<sup>47</sup>

### 3.3. Associação AC (Doxorubicina/Ciclofosfamida)

Este protocolo é, igualmente, administrado no tratamento de sarcomas de tecidos moles. A calendarização e dosagem dos fármacos que o constituem estão expressas na tabela seguinte.

**Tabela 40** Calendário e dose de administração de cada fármaco utilizado no protocolo AC.

Protocolo AC (doxorubicina/ciclofosfamida)	
<b>Dia 1</b>	Doxorubicina (30 mg/m <sup>2</sup> , via IV) Ciclofosfamida (100-150 mg via IV <u>ou</u> 150-200 mg divididos em 3 a 4 dias, via oral)
<b>Dia 22</b>	Repetir o ciclo, num total de 4 a 6 ciclos

A tabela 41 expressa o resumo das toxicidades associadas à administração do protocolo AC.

**Tabela 41** Resumo das toxicidades associadas ao protocolo AC

Toxicidade		Fármaco envolvido
Cardíaca	Toxicidade aguda: arritmias, alterações do segmento S-T e da onda T, taquicardia sinusal, extrassístoles (C)	doxorubicina
	Toxicidade crónica: cardiomiopatia dilatada (C)	doxorubicina
Dermatológica	Perda de pêlo	ciclofosfomida
	Irritação perivascular severa	doxorubicina
	Atraso no crescimento do pêlo	ciclofosfomida
	Queda dos bigodes (G)	ciclofosfomida
Gastrointestinal	Vómito	ciclofosfomida, doxorubicina
	Diarreia	ciclofosfomida
	Perda de apetite (G)	ciclofosfomida
Hematológica	Mielossupressão (C)	ciclofosfomida, doxorubicina
Hepática	Aumento transitório dos enzimas hepáticos	ciclofosfomida
Reprodutiva	Esterilidade dos machos	ciclofosfomida
	Alterações embrionárias e fetais	ciclofosfamida
Nefrológica	Insuficiência renal aguda ou crónica (G)	doxorubicina
Urinária	Cistite hemorrágica (C)	ciclofosfamida

Sorenmo *et al* (1993), estudou as toxicidades associadas ao protocolo AC em 16 cães com hemangiosarcoma, reportando a ocorrência de neutropénia em 9 dos 16 animais e desenvolvimento de anorexia, vômito, letargia, diarreia e febre em 13 animais. Em 3 destes 16 cães desenvolveu-se neutropénia severa que implicou hospitalização e um destes cães morreu.

### 3.4. Associação Doxorubicina/Cisplatina

Esta associação é utilizada no HVL no tratamento do osteossarcoma.

Esta associação é feita de diferentes formas consoante os autores. Enquanto alguns preferem administrar estes dois fármacos no mesmo dia, outros preferem a administração em 2 dias consecutivos (cisplatina no dia 1 e doxorubicina no dia 2) e outros ainda preferem espaçar mais a administração dos 2 fármacos,

como no protocolo apresentado, mas em todas as fontes consultadas os ciclos são de 21 dias, num total de 4 ciclos. No HVL, o protocolo utilizado foi o seguinte:

- Doxorubicina: 15 mg/m<sup>2</sup>, no dia 1;
- Cisplatina: 60 mg/m<sup>2</sup>, no dia 10. Cada ciclo teve a duração de 21 dias, num total de 4 ciclos.

Chun *et al* (2005) estudaram a toxicidade deste protocolo, aplicado no tratamento do osteossarcoma canino. Para isso, foi realizado um hemograma antes de cada sessão de quimioterapia. Antes de cada administração de cisplatina foi medida a densidade urinária específica. Dez dias depois de cada sessão de quimioterapia foram determinados os valores sanguíneos de ureia e creatinina. Neste estudo contou-se com a cooperação dos donos dos animais, que reportariam outras alterações diretamente observáveis, como efeitos adversos gastrointestinais. Dos trinta e cinco animais que entraram neste estudo, 16 completaram os quatro ciclos de tratamento (de ambos os agentes antineoplásicos). Em quatro animais (4/35), a administração de cisplatina foi descontinuada devido à elevação dos valores de ureia e creatinina, concomitantemente com a diminuição da densidade urinária específica; num destes quatro cães os valores normalizaram. Em dois cães (2/35), a doxorubicina foi descontinuada: num dos animais devido ao desenvolvimento de cardiomiopatia dilatada e no outro devido ao desenvolvimento de anorexia. Em cinco cães (5/35) ocorreram sinais de toxicidade gastrointestinal e medular graves após o primeiro ciclo de tratamento, pelo que a quimioterapia foi descontinuada.<sup>15</sup>

### 3.5. Associação Vinblastina/Prednisona

Esta associação de fármacos antineoplásicos é utilizada no HVL como terapia adjuvante do tratamento do mastocitoma, segundo o protocolo abaixo descrito, na tabela 16. A tabela 17 faz o resumo das toxicidades associadas a este protocolo.

**Tabela 42** Protocolo vinblastina/prednisona.

	SEMANA											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<b>Vinblastina</b> (2mg/m <sup>2</sup> IV)	X	X	X	X	-	X	-	X	-	X	-	X
<b>Prednisona</b>	1 mg/k g SiD	1 mg/k g SiD	1 mg/k g EDA									

EDA - Em dias alternados

Davies e colaboradores (2004) estudaram a toxicidade deste protocolo em 27 cães com mastocitoma submetidos a exérese cirúrgica e que apresentaram, à análise histopatológica, infiltração das margens cirúrgicas. No total, 10 administrações de vinblastina foram prorrogadas em 9 animais devido ao desenvolvimento de neutropénia: 1 animal desenvolveu neutropénia de grau 4 após o segundo tratamento, tendo falecido por septicémia 12 dias após o início da quimioterapia; outro animal desenvolveu neutropénia de grau 4 e diabetes *mellitus* após o terceiro tratamento, altura em que o corticosteroide foi descontinuado e a insulino-terapia iniciada. Um outro animal submetido a este protocolo quimioterápico morreu de forma súbita e sem causa aparente, 268 dias após o início da quimioterapia. Um dos animais foi retirado do estudo pelos seus donos após 4 tratamentos com vinblastina, devido ao desenvolvimento de doença vestibular.<sup>26</sup>

Noutro estudo conduzido por Trumel *et al* (2005), 14 cães com mastocitoma com infiltração dos linfonodos regionais, infiltração das margens cirúrgicas ou mastocitomas de grau histológico 2 ou 3 foram submetidos ao mesmo protocolo quimioterápico. A toxicidade hematológica do protocolo foi avaliada

através da realização de um hemograma a cada 7 dias. Foram administradas 98 doses de vinblastina e efetuados 118 hemogramas, tendo sido observadas contagens anormais em 12 hemogramas, de 5 cães. A anomalia mais frequente foi a trombocitopenia (9/12), na sua maioria de grau 1 (6/9).<sup>120</sup>

**Tabela 43** Resumo das toxicidades associadas ao protocolo Vinblastina/Prednisona.

Toxicidade	Sinal clínico	Fármaco envolvido
<b>Cardíaca*</b>	Taquicardia sinusal	Vinblastina
<b>Endocrinológica</b>	Desenvolvimento de hiperadrenocorticismos	Prednisona
<b>Gastrointestinal</b>	Diarreia	Vinblastina
	Obstipação	
	Vômito/anorexia	
	Ulceração gastrointestinal	Prednisona
<b>Hematológica</b>	Mielossupressão (leucopenia, trombocitopenia)	Vinblastina
<b>Urinária*</b>	Retenção urinária	Vinblastina

\*por interferência com o sistema nervoso autónomo

### 3.6. Associação Doxorubicina/Anti-inflamatório não esteroide

A associação doxorubicina/anti-inflamatório não esteroide é utilizada no HVL no tratamento dos tumores mamários malignos caninos e felinos, como terapia adjuvante da exérese cirúrgica. O tumor mamário acomete principalmente fêmeas não esterilizadas, sendo a neoplasia mais frequente em cadelas e o terceiro mais comum em gatas. Afeta principalmente animais entre os 7 e os 12 anos de idade, havendo no entanto relatos de ocorrência em animais com idade inferior a 4 anos. Mais de 50% dos tumores mamários que afetam as cadelas são malignos, enquanto que nas gatas esta percentagem pode ascender aos 90%. As mamas inguinais são as mais frequentemente afetadas.<sup>20</sup>

O protocolo quimioterápico utilizado neste hospital consiste na administração de doxorubicina na dosagem de 30 mg/m<sup>2</sup> (1 mg/kg se o paciente apresentar um peso vivo inferior a 10 kg) a cada 3 semanas, combinada com a administração de um anti-inflamatório não esteroide. Os anti-inflamatórios não esteroides mais utilizados no HVL para o tratamento oncológico são o firocoxib (Previcox®) – exclusivamente em cães, pois a sua administração não está autorizada em gatos – a uma dose de 5 mg/kg SiD, todos os dias cronicamente, ou o meloxicam (Metacam®) – em gatos, ou em cães cujos donos não tenham disponibilidade económica para suportar os custos da administração do firocoxib – na dose de 0,1 mg/kg SiD, todos os dias, cronicamente). O meloxicam é um inibidor preferencial da COX2, enquanto o firocoxib é um inibidor seletivo desta isoforma, pelo que, teoricamente estará associado a menos efeitos secundários.

A quimioterapia tem aplicação na neoplasia mamária maligna como terapia adjuvante da cirurgia excisional, com o objetivo de tentar obter a cura do animal, evitando uma recidiva local e o aparecimento de metástases e visando eliminar qualquer célula neoplásica residual que possa existir após a excisão cirúrgica do tumor. Histologicamente, a quimioterapia é indicada para cadelas com tumores muito indiferenciados (adenocarcinomas de grau II ou III, carcinomas ou sarcomas indiferenciados) e na presença de êmbolos vasculares. Nas gatas, devido ao comportamento mais agressivo e ao alto potencial metastático nas neoplasias mamárias, a quimioterapia deve sempre ser utilizada.<sup>20</sup>

Novosad e colaboradores (2005) estudaram o efeito da administração de doxorubicina (1mg/Kg, via IV, a cada 3 semanas num total de 5 ciclos) como tratamento adjuvante em 67 casos de adenocarcinoma felino. Foram avaliados o intervalo livre de doença (ILD) e o tempo de sobrevivência (TS). O TS foi de 448 e o ILD de 255, sugerindo o benefício da quimioterapia adjuvante.<sup>97</sup>

Ao longo dos últimos anos, uma maior compreensão da biologia molecular do cancro permitiu a identificação de alguns mecanismos aberrantes que permitem o crescimento celular não restrito, permitindo o desenvolvimento de novas abordagens direcionadas à interrupção desses mesmos mecanismos. A importância dos mecanismos enzimáticos da ciclo-oxigenase (COX) emergiu nos últimos 20 anos e é, atualmente, objeto de estudo em alguns cancros, tanto em medicina humana como em medicina veterinária. Este mecanismo é relativamente fácil de interromper, através da utilização de anti-inflamatórios não esteroides comumente utilizados na prática clínica. As prostaglandinas sintetizadas pela COX-1 são responsáveis pela citoproteção do estômago, vasodilatação nos rins e produção do tromboxano prostanoide pró-agregatório pelas plaquetas. A COX-2 funciona na inflamação, ovulação, crescimento, diferenciação e carcinogénese.<sup>55</sup> A sobre-expressão da COX-2 é comum em carcinomas e está associada a maiores taxa de crescimento, resistência à apoptose e angiogénese e, no geral, a um comportamento tumoral mais agressivo (figura 21). O mecanismo de ação dos inibidores COX-2 na atividade anticancerígena permanece desconhecido. O desenvolvimento de inibidores seletivos da COX-2 permite minimizar os efeitos secundários associados à administração de anti-inflamatórios não esteroides, maximizando os benefícios da sua utilização. No entanto, como os papéis específicos das duas isoformas se confundem, este paradigma linear pode não se aplicar a todos os tecidos, principalmente àqueles em que a COX-2 se expressa sob uma forma constitutiva, como o rim e o cérebro. Assim, apesar de ser desejável inibir seletivamente a COX-2, esta inibição não deve ser completa.<sup>55</sup>



**Figura 21** Contribuição da COX-2 para a carcinogénese - adaptado de Hayes, A (2007).

Millanta *et al* (2006) verificou a expressão de COX-2 em 96% dos carcinomas mamários caninos e 100% dos felinos, enquanto que esta não se verificava em tecido mamário são.<sup>85</sup> Dias Pereira e colaboradores (2008) compararam a expressão da COX-2 em tecido mamário são em tumores mamários benignos/malignos e metástases destes últimos, tendo concluído que, enquanto a isoenzima se expressa na membranas apicais do epitélio granular do tecido mamário são, nas neoplasias mamárias e tecido adjacente a sua expressão é intracitoplasmática no epitélio granular, sendo maior nas lesões malignas e nas metástases. Quase todas as metástases apresentavam uma maior expressão de COX-2 que o tumor primário. Estas evidências suportam a utilização de anti-inflamatórios não esteroides no tratamento dos tumores mamários.<sup>31</sup>

Assim, a escolha do AINE como tratamento do cancro deve recair sobre o fármaco com maior seletividade para a isoforma COX-2 para a espécie em questão. Até à data, nenhum AINE está licenciado no tratamento do cancro.<sup>55</sup> A tabela seguinte resume os diferentes efeitos secundários associados a este protocolo.

**Tabela 44** Resumo das toxicidades associadas ao protocolo Doxorubicina/AINE.

<b>Toxicidade</b>		<b>Fármaco envolvido</b>
<b>Cardíaca</b>	Toxicidade aguda: arritmias, alterações do segmento S-T e da onda T, taquicardia sinusal, extrassístoles (C)	doxorubicina
	Toxicidade crónica: cardiomiopatia dilatada (C)	doxorubicina
<b>Dermatológica</b>	Irritação perivascular severa	doxorubicina
<b>Gastrointestinal</b>	Ulceração/perfuração/estenose gastroduodenal	AINE
<b>Hematológica</b>	Mielossupressão (C)	doxorubicina
<b>Esquelética</b>	Atraso na cura de fraturas ósseas	AINE
<b>Nefrológica</b>	Insuficiência renal aguda ou crónica (G)	AINE; doxorubicina
	Retenção de fluidos	AINE
	Hipercalémia	
<b>Neurológica (?)</b>		
<b>Reprodutiva (?)</b>	Inibição dos estádios iniciais da gravidez	AINE
	Inibição da glomerulogénese no feto	

? - sem confirmação científica; C - afeta sobretudo o cão; G - afeta sobretudo o gato.

## 4. Casos clínicos

### 4.1. Apresentação do caso 1

O canídeo Benny, de raça *Golden Retriever*, macho não esterilizado, com 7 anos de idade, apresentou-se à consulta no HVL, onde lhe foi detetada uma massa na região da base da cauda, do lado direito. Foi realizada punção aspirativa por agulha fina (PAAF) da massa, na tentativa de tentar investigar a origem da mesma, mas a análise citológica foi inconclusiva, consoante é possível constatar no excerto do relatório:

*Diagnóstico: A imagem citológica não é conclusiva, considerando o tipo de células observado e evidente existência de inflamação. No entanto, não é possível concluir quanto à existência de células mesenquimatosas, que poderão ser apenas reativas e associáveis a tecido de granulação ou, pelo contrário, fazerem parte de uma população neoplásica.*

Realizou-se a exérese cirúrgica e o material retirado foi enviado por análise histológica, a qual permitiu concluir que se trata de um mastocitoma de grau II.

*Diagnóstico: Mastocitoma grau II*

O animal foi submetido a quimioterapia, numa associação de vinblastina e prednisolona, consoante o protocolo referido na página 69. Antes de cada sessão de vinblastina, foi realizado um hemograma a fim de determinar a contagem das linhagens sanguíneas e aferir se essas mesmas contagens permitiam a administração deste fármaco.

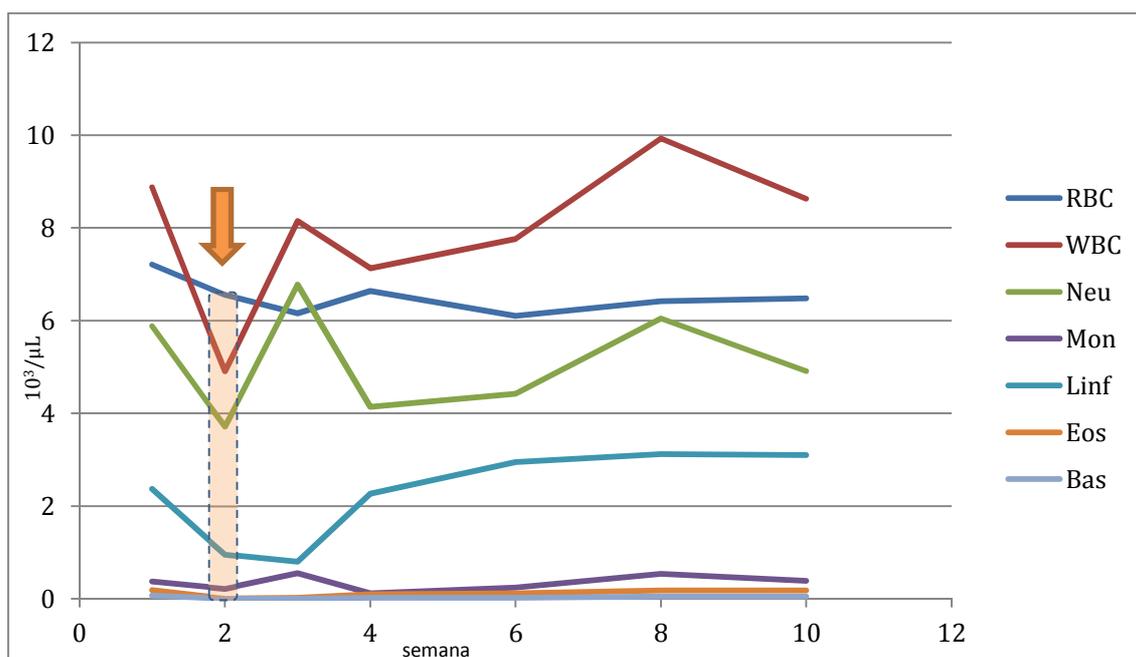
O hemograma antes do início da quimioterapia apresentava os seguintes resultados:

**Tabela 45** Valores de hemograma antes da administração de quimioterapia.

Eritrócitos (x10 <sup>6</sup> cels/μL)	Leucócitos (x10 <sup>3</sup> cels/μL)	Neutrófilos (x10 <sup>3</sup> cels/μL)	Eosinófilos (x10 <sup>3</sup> cels/μL)	Basófilos (x10 <sup>3</sup> cels/μL)	Monócitos (x10 <sup>3</sup> cels/μL)	Plaquetas (x10 <sup>3</sup> cels/μL)
7.21	8.88	5.88	0.19	0.7	0.37	284

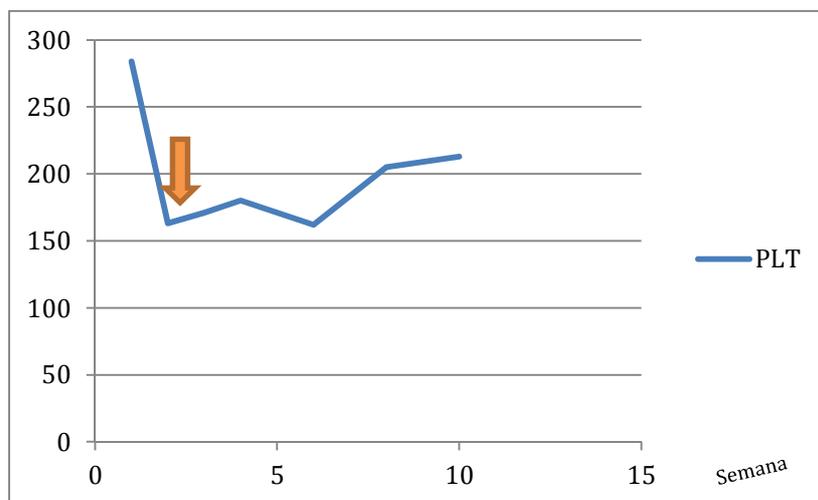
A vinblastina foi administrada nesse mesmo dia, por via intravenosa, na dose de 2mg/m<sup>2</sup>. A evolução dos valores dos valores dos hemogramas realizados antes de cada sessão de vinblastina é expressa nos gráficos seguintes.

**Gráfico 4** Evolução das contagens do hemograma no decorrer da quimioterapia.



RBC – eritrócitos; WBC – leucócitos;; Neu - neutrófilos; Mon - monócitos; Linf - linfócitos; Eos - eosinófilos; Bas - basófilos

**Gráfico 5** Evolução das contagens de plaquetas no decorrer da quimioterapia.



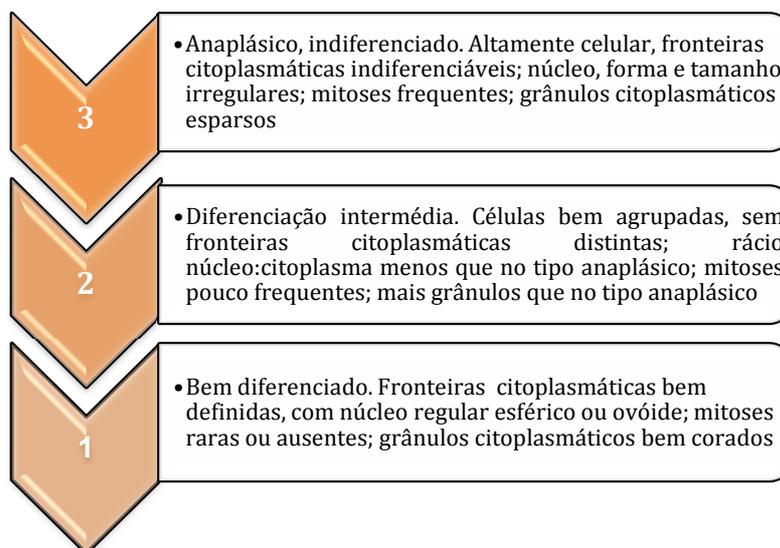
PLT - plaquetas

No hemograma realizado antes da segunda sessão, verificou-se uma diminuição acentuada das contagens de glóbulos brancos (sobretudo dos neutrófilos) e de plaquetas. Assim, foi aplicada uma redução de 10% na dose inicial de vinblastina em todas as sessões seguintes, não se tendo verificado novamente reduções acentuadas nas contagens das linhagens sanguíneas. Apesar de o protocolo inicial estipular a administração de 8 sessões de vinblastina, repartidas por 12 semanas, a última administração (correspondente à 12ª semana) não se chegou a concretizar, por ter aparecido um novo nódulo.

#### 4.1.1. Discussão

O termo “mastocitoma” refere-se à proliferação neoplásica dos mastócitos. Este tipo de neoplasia localiza-se, geralmente, no tecido cutâneo, representando o tumor cutâneo mais frequente em cães e o segundo mais frequente nos gatos.<sup>116</sup> Afeta sobretudo cães mais velhos, sendo a idade média ao diagnóstico de 9 anos, mas pode afetar animais com apenas seis meses. *Pit Bull*, Leão da Rodésia, *Boxer* e *Weimaraner* são raças predispostas ao desenvolvimento de mastocitomas.<sup>116</sup> A apresentação clínica do mastocitoma é extremamente variável, não sendo possível estimar o grau de malignidade ou prever o comportamento com base apenas na sua aparência clínica.<sup>116</sup> Também a forma de evolução é muito variável, pois alguns mastocitomas podem persistir durante largos meses antes que ocorra disseminação rápida, enquanto outros apresentam um comportamento agressivo desde o início.<sup>116</sup> A maioria dos mastocitomas apresenta-se como um nódulo isolado (mais frequente) intradérmico, com ou sem ulceração da epiderme adjacente; outros apresentam-se como uma elevação cutânea única ou múltipla, eritematosa, com alopecica da pele circundante. A neoplasia surge geralmente na derme, afetando depois o tecido subcutâneo e musculatura adjacente. Por vezes, durante a exploração clínica, durante a manipulação da lesão, ocorre a formação de pápulas muito eritematosas, fenómeno conhecido como sinal de Darier. Isto ocorre devido à desgranulação dos mastócitos, que é também responsável pela variação rápida do tamanho do tumor, que pode aumentar e diminuir significativamente no espaço de 24 horas. Embora o potencial metastático do mastocitoma canino seja desconhecido, o grau histológico (figura 22) parece ser um bom indicador do comportamento metastático. De uma forma geral, o potencial metastático de um tumor bem diferenciado é baixo (menos de 10%), o de um tumor de diferenciação intermédia é baixo a moderado e o de um mastocitoma indiferenciado varia de 55 a 96%.<sup>116</sup>

**Figura 22 Classificação histológica do mastocitoma em cães.** Adaptado de Withrow e McEwen (2007).



Embora o potencial metastático do mastocitoma canino seja desconhecido, o grau histológico (figura 22) parece ser um bom indicador do comportamento metastático. De uma forma geral, o potencial metastático de um tumor bem diferenciado é baixo (menos de 10%), o de um tumor de diferenciação intermédia é baixo a moderado e o de um mastocitoma indiferenciado varia de 55 a 96%.<sup>116</sup>

A maioria destes tumores invade primeiro os linfonodos regionais e depois o baço e o fígado. Em caso de disseminação sistémica, podem ser observados mastócitos na medula óssea e no sangue periférico. Podem ocorrer complicações associadas com a libertação de substâncias bioativas (histamina e heparina) libertadas pelos mastócitos, que atuam nas células parietais através dos recetores  $H_2$ , produzindo um aumento na secreção do ácido hidroclorídico, que por sua vez pode originar ulceração gastrointestinal.<sup>116</sup> Numa primeira tentativa de estabelecer um diagnóstico pode ser realizada uma punção aspirativa por agulha fina (PAAF). A histologia excisional/incisional também pode permitir o estabelecimento de um diagnóstico quando a citologia é inconclusiva. O grau histológico (figura 22) tem um valor prognóstico a ter em conta. A localização, número e a extensão do(s) tumor(es) primário(s) são dados a registar. O envolvimento dos linfonodos regionais deve ser avaliado sempre que haja suspeita de

metastização, através da realização de PAAF. Um hemograma e uma avaliação das funções hepática e renal devem também fazer parte da avaliação inicial, assim como uma ecografia abdominal.<sup>116</sup> Relativamente ao tratamento, a excisão cirúrgica radical é a primeira opção de tratamento. As recomendações atuais são de utilizar margens cirúrgicas de 3 centímetros, com um plano extra de profundidade. No entanto, quando estes critérios não são passíveis de ser concretizados, a exérese não deve ser cancelada, uma vez que existem estudos que advogam que margens de segurança de 2 cm permitiram a remoção completa do tumor em 100% dos casos e pelo fato de as margens não completamente livres de células tumorais nem sempre significarem recorrência da neoplasia. O envolvimento dos linfonodos regionais é altamente sugestivo de envolvimento sistémico, pelo que casos destes podem beneficiar de quimioterapia. Da mesma forma, os mastocitomas de grau histológico 3 e aqueles que se localizam nas áreas inguinal ou perianal ou apresentem fatores negativos de prognóstico podem beneficiar do tratamento com agentes antineoplásicos.<sup>116</sup> No tratamento do mastocitoma, tal como na maior parte do tratamento de outros tumores malignos (com exceção do tumor venéreo transmissível), a combinação de quimioterápicos resulta numa maior eficácia, quando comparado com o tratamento com agente único.<sup>116</sup> Podem ser combinadas a vinblastina ou a vincristina, a ciclofosfamida e a prednisona/prednisolona, estando descritos diversos protocolos, sem grande diferença em termos de eficácia entre eles.<sup>114</sup> Num estudo, 27 cães com mastocitomas incompletamente excisados, na sua maioria de grau histológico 2, receberam tratamento com vinblastina e prednisona, segundo o mesmo protocolo utilizado no presente caso clínico. Apenas 1 dos animais apresentou recidiva local, enquanto outros 4 apresentaram metastização à distância. Noutro estudo, foram tratados cães considerados em maior risco de metastização à distância (metastização nos linfonodos regionais ou grau histológico 3) com este mesmo protocolo. O tempo médio de sobrevivência neste estudo foi de 1374 dias, mais longo do que aquele conseguido com o recurso apenas à exérese cirúrgica.<sup>116</sup>

Os efeitos secundários associados a este protocolo foram discutidos anteriormente, nas páginas 69 e 70. À administração de vinblastina está associada à diminuição da contagem das linhagens sanguíneas - sobretudo dos leucócitos e plaquetas, a ocorrência de taquicardia sinusal e retenção urinária - por interferência com o sistema nervoso autónomo, e ao desenvolvimento de sinais de afeção gastrointestinal - como anorexia, vômito ou diarreia/obstipação. À administração de prednisolona estão associados o desenvolvimento de hiperadrenocorticismos (que por sua vez pode levar ao desenvolvimento de diabetes *mellitus*) ou de ulceração gastrointestinal, com todas as complicações que lhe podem estar associadas. Estão descritos outros protocolos no tratamento do mastocitoma, nomeadamente aqueles que constam na tabela seguinte, que compara os resultados obtidos, de acordo com alguns estudos.

**Tabela 46 Resposta à quimioterapia no mastocitoma.** Adaptado de Thamm e Vail (2007).

Agente	Nº de animais tratados	Resposta completa (%)	Resposta parcial (%)
<b>Prednisona</b>	25	4	16
<b>Vincristina</b>	27	0	7
<b>Lomustina</b>	21	6	38
<b>Prednisona/vinblastina</b>	17	33	13
<b>P/C/V</b>	21	0	78
<b>COP-Hu</b>	17	23	35

P/C/V - Prednisona, Ciclofosfamida, Vinblastina; COP-Hu - Ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona, hidróxi-ureia.

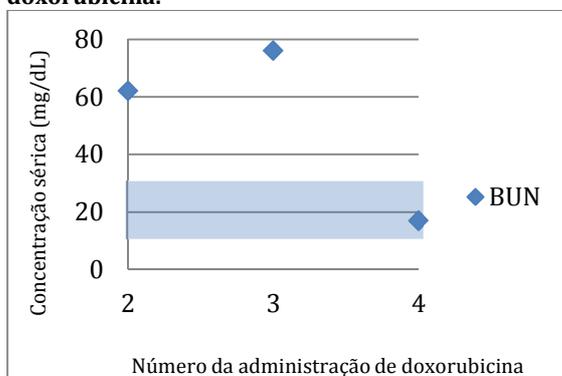
#### 4.2. Apresentação do caso 2

O felídeo Tsuki, de género feminino, de raça Europeu Comum, não esterilizado, de idade indeterminada (superior a 5 anos), apresentou-se à consulta com história de massas mamárias. O animal foi submetido a análises gerais, entre as quais se contabilizam o hemograma e avaliação dos parâmetros bioquímicos de avaliação das funções renal e hepática, assim como a radiografia torácica de dupla exposição (latero-lateral esquerda e direita). Os resultados das análises sanguíneas encontravam-se dentro dos valores normais de referência. As imagens radiográficas não apresentavam alterações dignas de registo. A exérese cirúrgica foi realizada, tendo sido removida a cadeia mamária unilateral. A massa não foi enviada para análise histopatológica. Decorridos 6 meses da exérese cirúrgica, o animal apresenta-se novamente com massas mamárias múltiplas palpáveis. Realizaram-se novamente análises gerais e radiografias torácicas, que precederam a exérese cirúrgica da cadeia mamária, assim como do linfonodo regional. A peça foi enviada para análise histopatológica, que obteve o seguinte resultado:

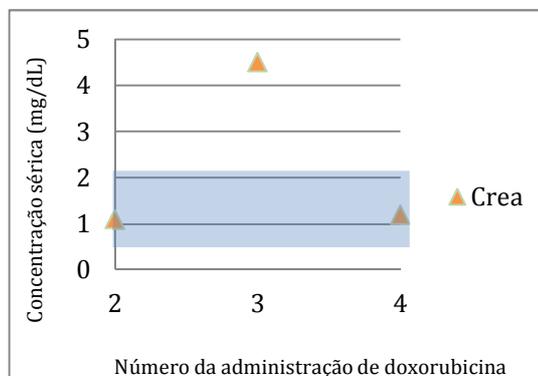
*Diagnóstico: Carcinoma tubular metastizado no gânglio regional.*

Uma vez confirmado tratar-se de um tumor maligno, o animal foi submetido a quimioterapia, constituída pela associação de doxorubicina (1mg/kg, a cada 21 dias, num total de 5 ciclos) com meloxicam (0,1 mg/kg SID *ad eternum*). Os valores de hemograma e parâmetros renais (ureia e creatinina) foram monitorizados antes de cada sessão de doxorubicina. Enquanto os primeiros se mantiveram sempre dentro dos valores de referência, os segundos variaram consoante os gráficos abaixo:

**Gráfico 6** Evolução dos valores de resíduos sanguíneos nitrogenados (BUN) antes da segunda, terceira e quarta sessão de administração de doxorubicina.



**Gráfico 7** Evolução dos valores de creatinina (Crea) antes da segunda, terceira e quarta sessão de administração de doxorubicina.



Na terceira semana, por se terem obtido resultados de ureia e creatinina acima dos valores de referência, a administração de meloxicam foi suspensa e foi iniciada a administração de soro subcutâneo (50 mL/kg SiD) durante duas semanas. A função renal foi reavaliada, tendo os valores de ureia e creatinina descido para níveis dentro dos valores normais de referência. Esta recuperação permitiu a retoma da administração de meloxicam, assim como de uma última sessão de doxorubicina. Os níveis de ureia e creatinina foram monitorizados a cada 15 dias por um mês e meio e depois a cada mês por mais dois meses, tendo-se mantido sempre dentro dos valores de referência. Os donos foram instruídos no sentido de avaliarem o estado geral do animal, apetite e presença de sinais de afeção gastrointestinal e de comunicarem qualquer alteração ao médico veterinário assistente. Até à data não houve alterações dignas de registo.

#### 4.2.1. Discussão

O tumor mamário é um dos principais tumores nas gatas, principalmente nas fêmeas não esterilizadas, podendo também afetar machos, ainda que muito mais raramente.<sup>18,72</sup> A grande maioria destes tumores (até 90%) apresenta um comportamento maligno.<sup>18</sup> A raça Siamês apresenta um risco maior de desenvolver tumores com esta localização.<sup>72</sup> Esta neoplasia está descrita em gatos de idade compreendida entre os 9 meses e os 23 anos.<sup>72</sup> A correlação entre a influência hormonal e o desenvolvimento de tumor mamário está bem documentada, havendo estudos que reportam que gatas esterilizadas antes dos 6 meses de idade apresentam uma tendência 7 vezes menor de desenvolver neoplasia mamária, relativamente a fêmeas não esterilizadas.<sup>72</sup> Outros estudos encontraram ainda uma redução de 91% das fêmeas esterilizadas antes dos 6 meses em desenvolver carcinoma mamário, comparativamente a fêmeas inteiras, enquanto que aquelas esterilizadas antes do primeiro ano de idade apresentaram um risco 86% inferior.<sup>72</sup> Está também bem estabelecida, nesta espécie, uma forte correlação entre o uso prévio de fármacos compostos por progestagêneos sintéticos ou associações de estrogêneos e progestagêneos e o desenvolvimento de tumores mamários benignos e malignos.<sup>72</sup> À altura do diagnóstico, o cancro mamário já se encontra, muitas vezes, num estado avançado de desenvolvimento, podendo encontrar-se aderente à pele ou parede abdominal adjacentes. O estado de saúde do animal deve ser avaliado através de uma avaliação laboratorial completa: realização de hemograma, perfil bioquímico sérico e urianálise. Os linfonos devem também ser avaliados e, em caso de suspeita de metastização ou outra linfadenopatia, deve ser realizada uma punção ou biópsia. A obtenção de imagens radiográficas torácicas são também de extremo interesse, a fim de avaliar a metastização pulmonar, pleural ou dos linfonodos desta zona, sendo para isso necessário realizar três exposições diferentes: lateral direita, lateral esquerda e ventro-dorsal.<sup>18,72</sup>

A cirurgia é o tratamento de eleição nos tumores mamários, com exceção do carcinoma inflamatório.<sup>18,20,72</sup> Esta opção terapêutica pode ou não ser associada à quimioterapia. Dada a elevada probabilidade de o tumor ser maligno, a excisão em bloco, ou seja, a mastectomia radical é o método de eleição, com margens cirúrgicas de 2 cm.<sup>72</sup> O linfonodo inguinal é removido conjuntamente com a quarta glândula mamária, enquanto que o axilar apenas é retirado se tiver evidência de infiltração tumoral.<sup>72</sup> A mastectomia em bloco será unilateral se apenas um dos lados está afetado, ou bilateral, ao longo de duas cirurgias, se estão afetadas glândulas das cadeias mamárias esquerda e direita.<sup>72</sup> O material excisado deve ser enviado para análise histológica e caso a análise identifique um tumor mamário maligno, o estadiamento deve ser efetuado. Para estabelecer o estadiamento de tumores malignos é necessário avaliar o(s) tumor(es) primário(s), os linfonodos regionais e a existência de metástases à distância<sup>18,72</sup>, de acordo com a tabela seguinte.

**Tabela 47 Estadiamento do tumor mamário felino**

Estadio	T - Tumor primário	N - envolvimento dos linfonodos regionais	M - metastização à distância
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1,2	N1	M0
	T3	N0,1	M0
IV	Qualquer	Qualquer N1	M0

T1 – diâmetro < 2cm; T2 – diâmetro entre 2-3 cm; T3 - > 3 cm diâmetro; N0 – sem evidência histológica/citológica de metastização regional; N1 – evidência histológica/citológica de metastização regional; M0 – sem evidência de metastização à distância; M1 – com evidência de metastização à distância.

A parcela T do estadiamento é assegurada pelo tamanho do tumor primário, enquanto que a parcela N o é através da avaliação dos linfonodos regionais e a parcela M pela avaliação da existência de metástases à distância. A avaliação de metastização à distância inclui a avaliação de radiografias torácicas, existência de efusão pleural com presença de células malignas ou qualquer evidência de envolvimento dos linfonodos torácicos ou abdominais.<sup>72</sup>

Devido ao elevado potencial metastático dos carcinomas mamários, a quimioterapia é indicada.<sup>20</sup> Alguns estudos publicados sugerem que a quimioterapia como tratamento adjuvante da exérese cirúrgica pode ser benéfica no tratamento do carcinoma mamário, mas muitos destes estudos estão limitados pela sua natureza retrospectiva, tamanho da amostra e variabilidade nos protocolos de tratamento.<sup>18,20</sup> Novosad e companheiros (2006) concluiu que o uso de doxorubicina aumentou o tempo de sobrevivência em gatos com adenocarcinoma estadio III, comparativamente a controlos históricos. McNeil *et al* (2009) comparou o tempo livre de doença médio (TLD) e o tempo de sobrevivência médio (TS) de 73 gatos com carcinoma mamário, 37 dos quais foram submetidos apenas a cirurgia (grupo 1) e os outros 36 a cirurgia associada a quimioterapia com doxorubicina (grupo 2). O TLD foi de 372 dias para o grupo 1 e de 676 para o grupo 2 e o TS foi de 1406 e 848, respetivamente. Millanta *et al* (2006) estudou a expressão da isoenzima COX-2 em carcinomas mamários felinos, tendo concluído que 96% destes apresentavam sobre-expressão desta isoforma. Assim, a inibição da COX-2 parece ter aplicação no tratamento dos tumores mamários malignos nos gatos, segundo a abordagem de quimioterapia metronómica, ou seja, uso numa dose baixa, de forma contínua, em combinação com outras drogas que atuam bloqueando vias diferentes.<sup>127</sup>

A insuficiência renal ocorre quando cerca de 75% dos nefrónios de ambos os rins cessam a sua função. A insuficiência renal aguda (IRA) resulta de um declínio abrupto da função renal.<sup>42</sup> As intervenções terapêuticas na IRA têm como objetivo reverter a causa incitante, limitar agressões renais adicionais e o suporte do paciente até que os rins recuperem a sua função num nível adequado. Para isso, tem que ocorrer a eliminação das células tubulares necrosadas e regeneração das células tubulares que mantêm função, assim como de hipertrofia dos nefrónios viáveis.<sup>8</sup> A primeira etapa no tratamento da IRA é a correção da causa inicial.<sup>8</sup> Neste caso, a lesão renal poderia ser consequência da administração de doxorubicina ou de meloxicam, pelo que ambos os fármacos foram descontinuados. A administração de doxorubicina está associada ao desenvolvimento de doença renal, principalmente no gato.<sup>6</sup> Este fármaco causa um desequilíbrio entre antioxidantes e radicais livres, originando peroxidação lipídica e oxidação proteica, o que resulta em dano tissular. Embora o mecanismo da nefrotoxicidade induzida pela administração de doxorubicina não seja totalmente claro, pensa-se que esta se deve à formação de radicais livres, dano das macromoléculas dependente de ferro, peroxidação das membranas lipídicas e oxidação proteica. As alterações histológicas observadas em rins de ratos submetidos a administração de doxorubicina incluíram aumento da permeabilidade dos glomérulos capilares e atrofia tubular.<sup>6</sup>

Boonsanit e companheiros (2006) avaliaram os efeitos protetores da L-carnitina relativamente à nefrotoxicidade induzida pela doxorubicina. Este estudo desenvolvido em ratos, concluiu que este componente protegeu a função renal, através da diminuição do stress oxidativo.<sup>14</sup> Vários artigos publicados, resultantes de estudos que avaliam a eficácia de outros agentes em proteger a função renal das alterações provocadas pela doxorubicina. Componentes como o licopeno<sup>128</sup>, a nicotinamida<sup>6</sup>, o Zingiber officinale<sup>3</sup> revelaram ser capazes de diminuir o dano renal provocado pela administração deste quimioterápico em ratos. Infelizmente, nenhum destes estudos foi conduzido em animais de companhia, pelo que qualquer extrapolação de resultados deve ser feita com muita prudência.

## 5. Novas abordagens no tratamento do cancro – quimioterapia metronómica

A quimioterapia convencional, ou de alta dosagem, atua através da interferência com a divisão celular, especificamente na inibição de processos como a formação microtubular e a replicação de DNA. Desta forma, este tipo de quimioterapia danifica não só as células tumorais, mas também outras populações de células com divisão rápida, como as células-progenitoras da medula óssea, as células da mucosa intestinal ou as células da vasculatura endotelial. Este mecanismo de ação resulta num índice terapêutico baixo e em efeitos secundários diversos e severos, implicando períodos de pausa obrigatórios entre administrações.<sup>102</sup> Estes períodos de pausa permitem não só a recuperação do animal da supressão da medula óssea induzida pelo fármaco ou associação de fármacos antineoplásico(s) e/ou da integridade da mucosa intestinal, mas também a regeneração das células endoteliais, nomeadamente daquelas que constituem o suporte vascular tumoral.<sup>102,124;</sup>

Recentemente têm vindo a ser desenvolvidos esforços no sentido de administrar quimioterapia de uma forma mais contínua, sem períodos de pausa ou com períodos de pausa muito menores. Este tipo de abordagem, designada por quimioterapia metronómica, assenta na administração de quimioterapia contínua de baixa dosagem. Assim, os períodos de pausa necessários para a recuperação do animal são menores, ou mesmo inexistentes, permitindo a administração de quimioterapia cronicamente.<sup>93</sup> A quimioterapia metronómica tem como alvo as células endoteliais em crescimento da vasculatura do tumor, ou seja, o objetivo é a antiangiogénese tumoral. Desta forma, o suporte nutricional das células tumorais fica comprometido.<sup>102</sup> Mesmo que uma célula tumoral seja resistente a um agente quimioterápico particular, as suas células endoteliais vasculares continuam a ser sensíveis, quando a quimioterapia metronómica é usada.<sup>102</sup> Este tipo de abordagem de baixa dosagem tem como objetivo a palição, e não a cura do animal ou a indução de remissão. Assim, esta abordagem não deve ser a primeira escolha no tratamento de neoplasias como o linfoma, em que existe a possibilidade de induzir a remissão completa através da administração dos protocolos de alta dosagem.<sup>124</sup>

Lana *et al* (2007) comparou o tempo livre de doença e o tempo de vida entre 9 cães com HSA estágio II tratados com doses baixas de ciclofosfamida, etoposide e piroxicam e 24 cães com o mesmo estágio da doença, tratados com doxorubicina (5 ciclos, com 3 semanas de intervalo entre si). Os animais tratados com a terapia metronómica tiveram um tempo livre de doença ligeiramente superior aos animais tratados apenas com doxorubicina (178 dias contra 133).<sup>71</sup>

Fármacos como o masitinib ou o toceranib (Palladia ®) estão atualmente a ser estudados como terapia de manutenção em animais com HSA submetidos a esplenectomia, seguida da administração de quimioterapia com doxorubicina (5 ciclos, com 2-3 semanas de intervalo entre si), pelas universidades do Connecticut, New Jersey e Illinois e pela universidade do Colorado, respetivamente.

Leach *et al* (2011) avaliaram a toxicidade e a atividade antitumoral da administração metronómica de clorambucilo na dose de 4mg/m<sup>2</sup> em cães com doença oncológica. Dos 36 animais que integraram o estudo, nenhum manifestou toxicidade de grau 3 ou 4 (classificação VCOG). 3 animais alcançaram a remissão completa e mantiveram-na por mais de 35 semanas (um com mastocitoma, outro com sarcoma de tecidos moles e o último com carcinoma tiroideu). 1 cão com carcinoma histiocítico alcançou a remissão parcial, com a duração de 38 semanas. Noutros 17 animais (41%) a doença estabilizou. Este estudo concluiu que a administração metronómica de clorambucilo é segura e tem uma boa atividade antitumoral.<sup>76</sup>

Tripp e colaboradores (2011) estudaram o efeito da administração de lomustina num regime de quimioterapia metronómica a cães aos quais foi diagnosticado uma neoplasia maligna não excisável, incompletamente excisada ou com presença de metástases. Estes cães receberam lomustina na dose de 2.84 mg/m<sup>2</sup> PO SiD. O fármaco teve de ser descontinuado em 22 animais, devido a toxicidade. A toxicidade mais frequente foi sob o trato gastrointestinal (13/22); a segunda mais frequente foi sob a medula óssea (trombocitopenia em 4/22 e neutropenia em 1/22), seguida da hepática (elevação da transaminase alanina transferase em 3/22). Um último animal apresentou ainda azotemia progressiva. Os autores deste estudo concluem que, em animais sem afeção renal ou hepática pré-existente, a administração de lomustina num regime metronómico pode representar uma estratégia terapêutica importante em cães que não têm a opção de um tratamento padrão.<sup>119</sup>

Sonzogni-Desautels e colaboradores (2011) demonstraram a eficácia da administração de piroxicam na redução do volume de tumores em modelos xenográficos de tumores mamários caninos, sugerindo que os inibidores da COX têm um efeito positivo em cães com tumores mamários.<sup>109</sup>

É ainda necessária muita investigação neste campo, especialmente quanto à escolha de fármacos com esta aplicação, dosagem, calendarização e tumores a que se aplica.<sup>93</sup> De qualquer forma, a facilidade de administração, o baixo custo e a baixa toxicidade associada a esta estratégia terapêutica tornam os protocolos de baixa dosagem atrativos, isoladamente ou em combinação com outros protocolos quimioterápicos convencionais, de alta dosagem.<sup>102</sup>

#### **IV. CONCLUSÃO**

O estágio curricular no HVL foi um ponto importantíssimo na minha formação, tanto profissional como pessoal. Estagiar numa clínica com tantos meios disponíveis e com uma equipa bem preparada e sempre disposta a esclarecer qualquer dúvida foi uma enorme mais-valia, por permitir a abordagem de praticamente todas as etapas do desenvolvimento de um caso e estudar e considerar praticamente todas as opções possíveis. Permitiu-me ainda ver aplicados na prática todos os conceitos que fui assimilando no decorrer dos 5 anos de curso e a desenvolver um espírito de cooperação e trabalho integrada num ambiente que incentiva ao estudo e ao conhecimento.

A quimioterapia é uma arma importante no tratamento do cancro. Nos últimos anos tem vindo a ser desenvolvida uma nova abordagem – a quimioterapia metronómica - que tem como objetivo administrar fármacos antineoplásicos a doses mais baixas, que vão induzir menos efeitos secundários, permitindo uma administração contínua, diminuindo a probabilidade de desenvolvimento de resistências pelas células cancerígenas. No entanto, esta nova abordagem carece ainda de uma investigação aprofundada, não estando disponíveis estudos estatisticamente representativos que comprovem os benefícios desta abordagem relativamente à quimioterapia convencional. Assim, esta última continua a ser aplicada e o conhecimento dos efeitos secundários dela decorrentes é muito importante. Qualquer médico veterinário que exerça clínica deve conhecer os efeitos secundários associados à quimioterapia, mesmo que nas instalações onde trabalha não ofereça este tratamento, pois pode receber animais a receber quimioterapia noutra clínica.

A realização deste trabalho ajudou-me a conhecer os diferentes protocolos usados em diferentes afeções neoplásicas, assim como a conhecer as múltiplas toxicidades decorrentes da quimioterapia, tendo a sua realização sido muito importante no meu desenvolvimento profissional.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Abbott J (2008). Acquired valvular disease. In: Tilley L, Smith Jr. F; Oyama M e Sleeper M (eds.); *Manual of Canine and Feline Cardiology*; 4ª edição, Saunders Elsevier; St. Louis-Missouri; pp. 110-116 ISBN-13: 978-1-41-60-2398-2
2. Abrams-Ogg A (2000). Neutropenia. In: Day M, Littlewood J e Mackin A (eds.). *BSAVA Manual of Canine and Feline Haematology and Transfusion Medicine*; 1.ª edição; British Small Animal Veterinary Association; Gloucester, United Kingdom; pp. 117-129 ISBN 0-905214-39-0
3. Ajith T, Aswathy M; Hema U (2008). Protective effect of *Zingiber officinale* roscoe against anticancer drug doxorubicin-induced acute nephrotoxicity. In: *Food and Chemical Toxicology*; **46**(9):3178-3181 <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691508003979> (22/08/11, 22h)
4. Altman A (2001). Acute lysis syndrome. In *Seminars in Oncology*; **28**(Supplement 5) April 2001, pp. 3-8; <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0093775401902544> (22/06/11, 15h)
5. Argyle D, Brearley M e Turkey M (2008). *Decision Making in Small Animal Oncology*; Editora Wiley Blackwell; 1.ª edição; Iowa; p. 1 – ISBN 978-0-8138-2275
6. Ayla S, Seckin I, Tanriverdi G, Cengiz M, Eser M, Soner B e Oktem G (2011): Doxorubicin induced nephrotoxicity: protective effect of nicotinamide. In: *International Journal of Cell Biology*; (número de página não disponibilizado) <http://www.hindawi.com/journals/ijcb/2011/390238/> (21/07/11, 23h)
7. Barabas K, Milner R, Lurie D e Adin C (2008). Cisplatin: a review of toxicities and therapeutic applications. In: *Veterinary and Comparative Oncology*, **6**(1): 1–18
8. Barton L (2007). Acute Renal Failure. In: Proceedings of the Southern European Veterinary Conference & Congreso Nacional AVEPA, 2007 – Barcelona, Spain; Southern European Veterinary Conference (SEVC) and Asociación de Veterinarios Españoles Especialistas en Pequeños Animales (AVEPA) (Eds) <http://www.ivis.org/docarchive/proceedings/sevc/2007/barton2.pdf>
9. Benitah N, Lorimier LP, Gaspar M e Kitchell B (2003). Chlorambucil-induced myoclonus in a cat with lymphoma. In: *Journal of the American Animal Hospital Association*; **39**(3):283-287 <http://www.jaaha.org/content/39/3/283.abstract> (15/04/11, 22h)
10. Bergh MS, Budsberg SC (2005). The coxib NSAIDs: potential clinical and pharmacologic importance in veterinary medicine. In: *Journal of Veterinary Internal Medicine*; **19**:633-643
11. Bergman P (2007). Side effects of chemotherapy. In: *Proceedings of the Latin American Veterinary Conference*; Lima, Perú; 2007; <http://www.ivis.org/proceedings/lavc/2007/bergman6.pdf> (15/04/11, 18h)
12. Bergman P (2009). Tumor lysis syndrome. In: Silverstein D e Hopper K (eds.); *Small Animal Critical Care Medicine*; Saunders Elsevier; St. Louis, Missouri; pp. 737-738 ISBN 978-1-4160-2591-7
13. Blackwood L (2008). Problems with chemotherapy of lymphoma – how to cope. In: *Proceedings of the 33<sup>rd</sup> World Small Animal Veterinary Association Congress*; Small Animal Veterinary Association; Dublin, Ireland, 2008; pp. 406-408 <http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2008/lecture16/124.pdf?LA=1> (15/04/11, 18h)
14. Boonsanit D, Kanchanapangka S, Buranakarl C (2006). L-carnitine ameliorates doxorubicin-induced nephrotic syndrome in rats. In: *Nephrology*; **11**(4):313-320 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1797.2006.00592.x/full> (22/07/11, 21h)
15. Chun R, Garrett L, Henry C, Wall M, Smith NA, Azene N (2005). Toxicity and efficacy of cisplatin and doxorubicin combination chemotherapy for the treatment of canine osteosarcoma. In: *Journal of American Animal Hospital Association*; **46**(6):382-387
16. Chun R (2006). Canine lymphoma: managing without maintenance chemotherapy. In: Proceedings of the North American Veterinary Conference; North American Veterinary Conference; Orlando, Florida; pp. 764-767

17. Chun R; Garrett L e Vail D (2007). Cancer chemotherapy. In: Withrow S e Vail D (eds). *Small Animal Oncology*; 4.<sup>a</sup> edição; Saunders Elsevier, St Louis, Missouri; pp. 163-192 ISBN-13: 978-0-7216-0558-6
18. Chun R e Garrett L (2010). Urogenital and mammary gland tumors. In: Ettinger S e Feldman E (eds.); *Textbook of Veterinary Internal Medicine*; volume 2; 7.<sup>a</sup> edição; Saunders Elsevier; St. Louis, Missouri; pp. 2211- 2212 ISBN-13: 978-9996962837
19. Church D (2006). A - Standards of Care (How I Treat) feline diabetes mellitus. In: *Proceedings of World Congress WSAVA/FECAVA/CSAVA*; World Small Animal Veterinary Association; Prague, Czech Republic <http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2006/lecture1/Church1.pdf?LA=1> (13/05/2011, 19h20)
20. Cirillo J (2008). Tratamento quimioterápico das neoplasias mamárias em cadelas e gatas. In: *Revista do Instituto de Ciências da Saúde*; **26**(3):325-327
21. Couto G (2009). Complications of cancer chemotherapy. In: Couto G e Nelson R (eds.); *Small Animal Internal Medicine*; 4.<sup>a</sup> edição; Mosby Elsevier; St. Louis; pp.1153-1158 ISBN-13: 978-0-323-04881-1
22. Couto G (2009). Lymphoma in the cat and dog. In: Couto G e Nelson R (eds.); *Small Animal Internal Medicine*; 4.<sup>a</sup> edição; Mosby Elsevier; St. Louis; pp.1174-1186 ISBN-13: 978-0-323-04881-1
23. Couto G (2009). Practical chemotherapy. In: Couto G e Nelson R (eds.); *Small Animal Internal Medicine*; 4.<sup>a</sup> edição; Mosby Elsevier; St. Louis; pp.1153-1158 ISBN-13: 978-0-323-04881-1
24. Couto G (2009). Principles of cancer chemotherapy. In: Couto G e Nelson R (eds.). *Small Animal Internal Medicine*; 4.<sup>a</sup> edição; Mosby Elsevier; St. Louis , Missouri; pp. 645-659 ISBN-13: 978-0-323-04881-1
25. Couto, G (2009). Selected neoplasms in dogs and cats. In: Couto, G e Nelson, R (eds.); *Small Animal Internal Medicine*; 4.<sup>a</sup> edição; Mosby Elsevier; St. Louis; pp. 1195-1208 ISBN-13: 978-0-323-04881-1
26. Davies D, Wyatt K, Jardine J, Robertson I e Inwin P (2004). Vinblastine and prednisone as adjunctive therapy for canine cutaneous mast cell tumors. In: *Journal of the American Animal Hospital Association*; **40**:124-130
27. Day MJ, Horzinek MC e Schultz RD (2007). *Guidelines for the vaccination for dogs and cats*. Compiled by the vaccination guidelines group (VGG) of the World Small Animal Veterinary Association (WSAVA) [http://www.wsava.org/PDF/Misc/VGG\\_09\\_2007.pdf](http://www.wsava.org/PDF/Misc/VGG_09_2007.pdf), (19/09/2010, 22h37)
28. Dernell WS, Ehrhart NP, Straw RC e Vail, DM (). *Tumors of the skeletal system*. In: Withrow, SJ e Vail, DM (eds). *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*; 1.<sup>a</sup> edição; Saunders Elsevier; St Louis, Missouri; pp. 699-768 ISBN-13: 978-0-7216-0558-6
29. Dervisis NG, Dominguez PA, Newman RG, Cadile DC e Kitchell BE (2011). Treatment with DAV for advanced-stage hemangiosarcoma in dogs. In: *Journal of American Animal Hospital Association*; **47**(7):170-178 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21498593> (18/06/11, 23h)
30. Dhaliwal R (2010). Managing oncology emergencies. In: Henry C e Higginbotham ML (eds.); *Cancer Management in Small Animal Practice*; 1.<sup>a</sup> edição; Saunders Elsevier; Missouri, USA; pp. 122-128 ISBN-13: 978-1-4160-3183-3
31. Dias Pereira P, Lopes C, Matos A, Santos M, Garter F, Medeiros R e Lopes C (2009). COX-2 expression in canine normal and neoplastic mammary gland. In: *Journal of Comparative Pathology* ; **140**:247-253
32. Eroglu E, Sari A, Altuntas I, Delibas N, Candi C e Agala F (2002). The effect of GM-CSF (granulocyte macrophage colony stimulating fator) on doxorubicin induced tissue necrosis and wound healing. In: *Indian Journal of Cancer*; **v37**(4): 153-157

- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Retrieve&list\\_uids=12018567&dopt=abstractplus](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Retrieve&list_uids=12018567&dopt=abstractplus) (16/07/11, 23h)
33. Eschalier A, Lavarenne J, Burtin C, Renoux M, Chapuy E e Rodriguez M (1988). Study of histamine release induced by acute administration of antitumor agents in dogs. In: *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*; **21**(3):246-250 via <http://www.springerlink.com/content/tl8r541441580421/> (12/06/11, 23h)
  34. European advisory boards on cat diseases - ABCD (2006). *Guidelines on feline infectious diseases – feline panleucopenia* [http://www.ivis.org/proceedings/abcd/abcd\\_fpv\\_guidelines.pdf](http://www.ivis.org/proceedings/abcd/abcd_fpv_guidelines.pdf) (13/05/2011, 22h)
  35. Ford R (2005). Feline viral upper respiratory disease: herpesvirus and calicivirus. In: *Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association*; Mexico City, Mexico; World Small Animal Association <http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2005/33.pdf> (19/10/11, 00h)
  36. Forterre F e Lang J (2010), New aspects in the treatment of disc herniation in the dog. In: *Proceedings of the 35th World Small Animal Veterinary Congress WSAVA*; World Small Animal Veterinary Association; Geneva, Switzerland; <http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2010/b57.pdf> (15/05/2011, 23h)
  37. Frimberger A, Moore A, Rassnick K, Cotter S, O'Sullivan J e Quesenberry P (2006). A combination chemotherapy protocol with dose intensification and autologous bone marrow transplant (VELCAP-HDC) for canine lymphoma. In: *Journal of Veterinary Internal Medicine*; **20**(2):335-364
  38. Frimberger A (2007). Taking it home... new approaches to chemotherapy in your practice. In: *Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association*; World Small Animal Veterinary Association; Sydney, Australia <http://landofpuregold.com/cancer/the-pdfs/newchemo.pdf> (15/06/11, 23h)
  39. Frimberger A (2010). Principles of chemotherapy. In: Ettinge S e Feldman E (eds.); *Textbook of Veterinary Internal Medicine*; volume 2; 7ª edição; Saunders Elsevier; St. Louis, Missouri; pp. 2121-2126 ISBN-13: 978-9996962837
  40. Gompf R (2008). The history and physical examination. In: Tilley L, Smith Jr. F, Oyama M e Sleeper M (eds.); *Manual of Canine and Feline Cardiology*; 4ª edição, Saunders Elsevier; St. Louis-Missouri; pp. 2-23 ISBN: 978-1-4160-2398-2
  41. Gorrel, C (2008). Diagnostics and treatment of periodontal disease in dogs and cats. In: *Proceedings of the 33rd World Small Animal Veterinary Congress*; World Small Animal Veterinary Association; Dublin, Ireland; pp.138-139 <http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2008/lecture5/26.pdf?LA=1> (15/05/11, 22h)
  42. Grauer C (2009). Acute renal failure and chronic kidney disease. In: Couto G e Nelson R (eds.). *Small Animal Internal Medicine*; 4ª edição; Mosby Elsevier; St. Louis, Missouri; pp. 645-659 ISBN-13: 978-0-323-04881-1
  43. Grauer G (2009). Acute renal failure and chronic kidney disease. In: Couto G e Nelson R (eds.); *Small Animal Internal Medicine*; 4ª edição; Mosby Elsevier; St. Louis; pp. 645-659 ISBN-13: 978-0-323-04881-1
  44. Grauer G (2009). Urinary tract disorders. In: Couto G e Nelson R (eds.). *Small Animal Internal Medicine*; 4ª edição; Mosby Elsevier; St. Louis, Missouri; pp. 607- 622 ISBN-13: 978-0-323-04881-1
  45. Grauer G (2009). Urinary tract infections. In: Couto G e Nelson R (eds.); *Small Animal Internal Medicine*; 4ª edição; Mosby Elsevier; St. Louis, Missouri; pp. 660-665 ISBN-13: 978-0-323-04881-1
  46. Hahn K, McEntee M, Daniel G, Legendre A e Nolan M (1997). Hematologic and systemic toxicoses associated with carboplatin administration in cats. In: *American Journal of Veterinary Research*; **58**(6): 67-679 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9185979> (2/07/11, 22h)

47. Hammer AS, Couto CG, Filppi J, Getzy D, Shank K (1991). Efficacy and toxicity of VAC chemotherapy (vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide) in dogs with hemangiosarcoma. In: *Journal of Veterinary Internal Medicine*; **5**(3):160-166 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1920253>
48. Hansen J e Carpenter R (1983). Fatal acute systemic anaphylaxis and hemorrhagic pancreatitis following asparaginase treatment in a dog. In: *Journal of the American Animal Hospital Association*; **19**(6):977-980  
<http://md1.csa.com/partners/viewrecord.php?requester=gs&collection=ENV&recid=647559&q=&uid=791006290&setcookie=yes> (08/06/11, 23h)
49. Harvey R e McKeever P (2001). *Manual Ilustrado de las Enfermedades de Piel en Perro y Gato*. Grass ed.; 1.ª edição; pp. 210-214 ISBN-13: 978-84-7714-197-6
50. Hawkins E (2009). Clinical manifestations of lower respiratory tract disorders. In: Couto G e Nelson R (eds.), *Small Animal Internal Medicine*; 4ª edição; Mosby Elsevier; St. Louis, Missouri; pp. 347-251 ISBN-13: 978-0-323-04881-1
51. Hawkins E (2009). Clinical manifestations of nasal disease In: Couto G e Nelson R (eds.), *Small Animal Internal Medicine*; 4ª edição; Mosby Elsevier; St. Louis, Missouri; pp. 207-213 ISBN-13: 978-0-323-04881-1
52. Hawkins E (2009). Clinical manifestations of the pleural cavity and mediastinal disease. In: Couto G e Nelson R (eds.). *Small Animal Internal Medicine*; 4ª edição; Mosby Elsevier; St. Louis, Missouri; pp 323-328 ISBN-13: 978-0-323-04881-1
53. Hawkins E (2009). Diagnostic tests for the pleural cavity and mediastinum. In: Couto G e Nelson R (eds.), *Small Animal Internal Medicine*; 4ª edição; Mosby Elsevier; St. Louis, Missouri; pp. 329-334 ISBN-13: 978-0-323-04881-1
54. Hawkins E (2009). Disorders of the pulmonary parenchyma and vasculature. In: Couto G e Nelson R (eds.); *Small Animal Internal Medicine*; 4ª edição; Mosby Elsevier; St. Louis, Missouri ; pp 319-322 ISBN-13: 978-0-323-04881-1
55. Hayes A (2007). Cancer, cyclo-oxygenase and nonsteroidal anti-inflammatory drugs – can we combine all three? In: *Veterinary and Comparative Oncology*, **5**(1):1–13
56. Henry C (2009). Mammary cancer. In: Bonagura J e Twedt D (eds.); *Kirk's current therapy XIV*; 14ª edição, Saunders Elsevier; St Louis, Missouri; pp. 363-368 ISBN 978-0-7216-9497-9
57. Henry C e Higginbotham ML (?): *Chemotherapy drug side effect information sheets* [http://www.smallanimaloncology.com/pdfs/Chemotherapy\\_Side\\_Effects.pdf](http://www.smallanimaloncology.com/pdfs/Chemotherapy_Side_Effects.pdf) (15/03/11, 23h)
58. Hickman MA, Cox SR, Mahabir S, Miskell C, Lin J, Bungler A e McCall RB (2008). Safety, pharmacokinetics and use of the novel NK-1 receptor antagonist maropitant (cerenia) for the prevention of emesis and motion sickness in cats. In: *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*; **31**(3):220-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18471143> (20/08/11, 15h)
59. Hosoya K, Lord LK, Lara-Garcia A, Kisseberth WC, London CA, Couto GC (2009). Prevalence of elevated alanine transaminase activity in dogs treated with CCNU (Lomustine). In: *Veterinary and Comparative Oncology*; **7**(4):244-255
60. Houston D e Taylor J (1991). Acute pancreatitis and bone marrow suppression in a dog given azathioprine. In: *Canadian Veterinary Journal*; **32**:496-497 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1481030/pdf/canvetj00069-0050.pdf> (08/06/11, 23h)
61. Imondi A, Della Torre P, Mazué G, Sullivan T, Robbins T, Hagerman L, Podestà A e Pincioli G (1996). Dose-response relationship of dexrazoxane for prevention of doxorubicin-induced cardiotoxicity in mice, rats, and dogs: In: *Cancer Research*; **56**(9):4600 <http://cancerres.aacrjournals.org/content/56/18/4200.short> (20/08/11, 19h)

62. Intile J, Rassnick K, Bailey D, Al-Sarraf R, Chretien J, Balkman C, Flory A, Kiselow A, Wakshlang J (2009). Evaluation of dexamethasone as a chemoprotectant for CCNU-induced bone marrow suppression in dogs. In: *Veterinary and Comparative Oncology*, **7**(1): 69–77
63. Kalay N, Basar E, Ozdogy I, Er O, Centinkaya Y, Dogan A, Inanc T, Oguzah A, Eryol NK, Topsakal R e Ergin A (2006). Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. In: *Journal of the American College of Cardiology*; **v48**(11):2159-2262
64. Kidd C (2009). The many challenges of veterinary oncology. In: *Canadian Veterinary Journal*; **v.49**(11): 1132-1336
65. Kienle R (2008). *Feline cardiomyopathy*. In: Tilley L, Smith Jr. F, Oyama M e Sleeper M (eds.); *Manual of Canine and Feline Cardiology*; 4ª edição, Saunders Elsevier; St. Louis, Missouri; pp. 49-77 ISBN-13: 978-1-4160-2398-2
66. Kisseberth W, Vail D, Yaissle J, Jeglum K, Couto, G, Ward, H, Khanna, C e Obradovich, J (2008). Phase I Clinical evaluation of carboplatin in tumor-bearing cats: a veterinary cooperative oncology group study. In: *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **22**(1): 83-88
67. Kitchell B (2008). Advances in hemangiosarcoma treatment. In: *Proceedings of the 33rd World Small Animal Veterinary Congress*; World Small Animal Veterinary Association; Dublin, Ireland; pp. 505-507 <http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2008/lecture19/160.pdf?LA=1> (05/05/11, 23h)
68. Kitchell B e Martín T (2002). Farmacologia de la quimioterapia del câncer. Fármacos antivirales. In: Botana LM, Landoni F e Martín-Jimenez T (eds); *Farmacología e Terapéutica Veterinaria*; 1ª edição; McGraw-Hill/Interamericana; Madrid, Espanha; pp. 586-614 ISBN 84-486-0471-7
69. Knapp D, Richardson D, DeNicola R, Long G, Blevins W (1987). Cisplatin toxicity in cats. In: *Journal of Veterinary Internal Medicine*; **1**(1): 29-35
70. Kristal O, Rassnick K, Gliatto J, Northrup N, Chretien J, Morrison-Collister K, Cotter S e Moore A (2004). Hepatotoxicity associated with CCNU (Lomustine) chemotherapy in dogs. In: *Journal of Veterinary Internal Medicine*; **18**(1): 75-80
71. Lana S, U'ren L, Plaza S, Elmslie R, Gustafson D, Morley P, Dow S (2007). Continuous low-dose oral chemotherapy for adjuvant therapy of splenic hemangiosarcoma in dogs. In: *Journal of Veterinary Internal Medicine*; **21**(4):764-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17708397>
72. Lana S, Rutteman R, Withrow S (2007). Tumours of the mammary gland. In: Withrow S e Vail D (eds). *Small Animal Oncology*; 4.ª edição; Saunders Elsevier, St Louis, Missouri; pp. 619-636 ISBN-13: 978-0-7216-0558-6
73. Langer S, Thougard A, Sehested M e Jensen P (2006). Treatment of anthracycline extravasation in mice with dexrazoxane with or without DMSO and hydrocortisone. In: *Cancer Chemotherapy Pharmacology*; **57**:125-128
74. Lara A (2009). Chemotherapy in practice. In: *Proceedings of the Southern European Veterinary Conference & Congresso Nacional AVEPA*; Southern European Veterinary Conference; Barcelona, Spain: 2009; <http://www.ivis.org/proceedings/sevc/2009/eng/lara1.pdf> (12/03/2011, 21h20)
75. Lara A (2009). Management lymphoma in dogs. In: *Proceedings of the Southern European Veterinary Conference & Congresso Nacional AVEPA*; Southern European Veterinary Conference; Barcelona, Spain: 2009; pp. 406-408 <http://www.ivis.org/proceedings/sevc/2009/eng/lara2.pdf> (12/03/2011, 21h20)
76. Leach TN, Childress MO, Mohamed AS, Moore GE, Schrempp DR, Lahrman SR, Knapp DW (2011). Prospective trial of metronomic chlorambucil chemotherapy in dogs with naturally occurring cancer. In: *Veterinary and Comparative Oncology* (artigo publicado online, em Abril de 2011)

77. Lieb M (2005). Acute diarrhoea in: Hall E, Simpson J e Williams D (eds.). *BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology*; 2ª edição; British Small Animal Veterinary Association; Gloucester, United Kingdom; pp.. 78-81 ISBN 0 905214 73 0
78. Lim C, Bakker S, Waldner C, Sandmeyer L e Grahn B (2008). Cataracts in 44 dogs (77 eyes): a comparison of outcomes for no treatment, topical medical management, or phacoemulsification with intraocular lens implantation. In: *Canadian Veterinary Journal*; 2011 **52**(3): 283–288. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21629421> (12/03/11, 18h30)
79. Liptak J e Forrest L (2007). Soft tissue sarcomas. In: Withrow SJ e Vail DM (eds). *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*; 1.ª edição; Saunders Elsevier; St Louis, Missouri; pp. 425–454 ISBN-13: 978-0-7216-0558-6
80. Lobetti R (2006). Infectious & parasitic diseases – infectious diseases of the GI tract. In: *Proceedings of the World Congress WSAVA*; World Small Animal Veterinary Association; pp. 471-473 <http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2006/lecture16/Lobetti2.pdf?LA=1> (14/05/11, 22h).
81. Lucroy M (2005). Managing febrile neutropenia in the chemotherapy patient. In: *Proceedings of the North American Veterinary Conference*; North American Veterinary Conference; Orlando, Florida: 2005; pp. 651-653 <http://www.ivis.org/proceedings/navc/2005/SAE/266.pdf?LA=1> (15/04/11, 18h)
82. MacDonald V (2009). Chemotherapy: managing side effects and safe handling. in *Canadian Veterinary Journal*, **50**(6): 665–668
83. MacDonald V, Thamm D, Kurzman I, Turek M e Vail D (2005). Does L-ASPARAGINASE influence efficacy or toxicity when added to a standard CHOP protocol for dogs with lymphoma?. In: *Journal of Veterinary Internal Medicine*; **19**(5): 732-736 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2005.tb02753.x/abstract> (20/05/11, 9h))
84. Mateus L e Eilts B (2010). Cystic endometrial hyperplasia and pyometra. In: Ettinger S e Feldman E (eds.); *Textbook of Veterinary Internal Medicine*; volume 2, 7ª edição; Saunders Elsevier; St. Louis, Missouri; pp. 1913-1921 ISBN-13: 978-9996962837
85. Millanta F, Citi S, Della Santa D, Porciani M e Poli A (2006). COX-2 expression in canine and feline invasive mammary carcinomas: correlation with clinicopathological features and prognostic molecular markers. In: *Breast Cancer Research and Treatment*; **98**(1):115-120
86. Moore A (2010). Practical chemotherapy. In: Ettinger S e Feldman E (eds.); *Textbook of Veterinary Internal Medicine*; volume 2; 7ª edição; Saunders Elsevier; St. Louis, Missouri; pp. 2126-2133 ISBN-13: 978-9996962837
87. Morrison W (2002). Principles of treating chemotherapy complications. In: Morrison W. *Cancer in Dogs & Cats . Medical and Surgical Management*; 2.ª edição; Teton NewMedia; Jackson, USA; pp. 365-373 ISBN 1-893441-47-4
88. Morse C, Sigler S, Hakkinen P, Haschek W e Witsch H (1985). Pulmonary toxicity of cyclophosphamide: a 1-year study In: *Experimental and Molecular Pathology*; **42**(2):251-260
89. Mould J (2002). Ophthalmic examination. In: Petersen-Jones S e Crispin S (eds.); *BSAVA Manual of Small Animal Ophthalmology*; 1.ª edição; British Small Animal Veterinary Association; Gloucester, United Kingdom; pp. 1-12 ISBN 0 905214 54 4
90. Mueller R (2006). Specific tests in small animal dermatology. In: Mueller R (ed.) *Dermatology for the Small Animal Practitioner* (publicação online); Teton NewMedia, Jackson, WY, USA Publicação online: International Veterinary Information Service, Ithaca NY ([www.ivis.org](http://www.ivis.org)) <http://www.ivis.org/docarchive/A3705.0306.pdf> (15/03/11, 16h)
91. Muller R (2007). Pathofisiology of otitis externa. In: *Proceedings of the Southern European Veterinary Conference & Congreso Nacional AVEPA*; Southern European Veterinary Conference (SEVC) and

- Asociación de Veterinarios Españoles Especialistas en Pequeños Animales (AVEPA) ; Barcelona Spain, (Eds) <http://www.ivis.org/proceedings/sevc/2007/muller1/chapter.asp?LA=1> (12/04/2011, 21h20)
92. Mueller R (2007). The patient with otitis externa. In: Mueller RS (ed.); *Dermatology for the Small Animal Practitioner*; Teton NewMedia; Jackson; WY, USA <http://www.ivis.org/advances/Mueller/part2chap12/chapter.asp?LA=1> (12/04/2011, 21h20)
  93. Mutsaers AJ (2009). Metronomic chemotherapy. In: *Top Companion Animal Medicine*; **24**(3):137-143 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19732732> (01/09/11, 10h22)
  94. Mylonakis ME, Houtinas AF, Papaioannou N e Lekkas S (2007). Acute tumour lysis syndrome in a dog with B-cell multicentric lymphoma. In: *Australian Veterinary Journal*; **85**(5):205-208
  95. Nelson R (2009). Disorders of the endocrine pancreas. In: Couto G e Nelson R (eds.); *Small Animal Internal Medicine*; 4ª edição; Mosby Elsevier; St. Louis, Missouri; pp. 765-802 ISBN-13: 978-0-323-04881-1
  96. Nelson R (2010). Canine diabetes mellitus. In: Ettinger S e Feldman E (eds.); *Textbook of Veterinary Internal Medicine*; volume 2; 7ª edição; Saunders Elsevier; St. Louis, Missouri; pp. 1782-1792 ISBN-13: 978-9996962837
  97. Novosad C, Bergman P, O'Brien M, McKnight J, Charney S, Selting K, Graham J, Correa S, Rosenberg M, Gieger, T (2005). Retrospective evaluation of adjunctive doxorubicin for the treatment of feline mammary gland adenocarcinoma: 67 cases. In: *Journal of the American Animal Hospital Association*; **42**(2): 10-120
  98. Ogilvie G e Moore A (2006). Chemotherapy- or radiotherapy-induced congestive heart failure. In: Ogilvie G e Moore A. *Managing the Canine Cancer Patient*; 1.ª edição; Veterinary Learning Systems; Canada; pp. 261-265 ISBN 1-884254-56-X
  99. Petersen-Jones S (2002). The lens. In: Petersen-Jones S e Crispin S (eds.); *BSAVA Small Animal Ophthalmology*, 2ª edição, British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, United Kingdom; pp 204-217 ISBN-13: 978-0905214542
  100. Piermattei D, Flo G e DeCamp C (2006). *Handbook of Small Animal Orthopedics and Fracture*; 4ª edição; Saunders Elsevier; St. Lous, Missouri; pp. 3-24 ISBN-13: 978-0-7216-9214-2
  101. Ramsey I (2011). *BSAVA Small Animal Formulary*; 7.ª edição; British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, United Kingdom ISBN 978 1 905319 33 6
  102. Rosenberg M (2007). The use of metronomic chemotherapy in dogs. In: *DVM News Magazine* (Aug, 2007) <http://license.icopyright.net/user/viewFreeUse.act?fuid=MTUzOTI5NDM%3D> (28/08/2011, 23h)
  103. Roudebush P, Allen TA, Dodd CE, Novotny BJ (2004). Application of evidence-based medicine to veterinary clinical nutrition. In: *Journal of American Veterinary Medicine Association*; **224**: 1765–71.
  104. Sauerbrey ML, Mullins MN, Bannink EO, Van Dorp R, Kaneene JB, Obradovich JE (2007). Lomustine and prednisone as a first-line treatment for dogs with multicentric lymphoma: 17 cases (2004–2005). In: *Journal of the American Veterinary Medical Association*; **230**(12):1866-1869
  105. Schrijvers DL (2003). Extravasation: a dreaded complication of chemotherapy. In: *Annals of Oncology*, **14**(sup.3):iii26-iii30
  106. Simpson S (2005). Approach to the investigation of gastrointestinal disease. In: Hall E, Simpson J e Williams D (eds.); *BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology*; 2ª edição; British Small Animal Veterinary Association; Gloucester, United Kingdom; pp. 1-12 ISBN-13: 0-905214 73 0
  107. Skorupski KA, Hammond GM, Irish K, Kent MS, Guerrero TA, Rodriguez CO, Griffin DW (2011). Prospective randomized clinical trial assessing the efficacy of denamarin for prevention of CCNU-induced hepatopathy in tumor-bearing dogs. In: *Journal of Veterinary Internal Medicine*; **25**(4):838-845

108. Smith KL (2005). Chemo cocktails: when & how to use them, a guide to chemotherapy. In: *Proceedings of the NAVC; North American Veterinary Conference*; Florida, USA; pp. 111-113 <http://www.ivis.org/proceedings/navc/2005/tech/044.pdf?LA=1> (23/06/2011, 22h)
109. Sonzogni-Desautels K, Knapp DW, Sartin E, Dor M (2011). Effect of cyclooxygenase inhibitors in a xenograft model of canine mammary tumours. In: *Veterinary and Comparative Oncology*, **9**(3):161-171
110. Sorenmo KU, Jeglum KA, Helfand SC (1993). Chemotherapy of canine hemangiosarcoma with doxorubicin and cyclophosphamide. In: *Journal of Veterinary Internal Medicine*; **7**(6):370-376 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8114034> (03/09/11, 11h)
111. Souza C, Vigorito A, Aranha F, Oliveira G, Eid K e Ruiz M (2000). Terapêutica citoprotectora em pacientes tratados com quimio e/ou radioterapia anti-neoplásica. In: *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*; **22**(2): 123-128
112. Spugnini E (2002). Use of hyaluronidase for the treatment of extravasation of chemotherapeutic agentes in six dogs. In: *Journal of American Veterinary Medicine Association*; **221**(10): 1437-1440
113. Taylor S (2009). Lesion localization and the neurologic examination. In: Couto G e Nelson R (eds.), *Small Animal Internal Medicine*; 4ª edição; Mosby Elsevier; St. Louis, Missouri; pp. 983-1006 ISBN-13: 978-0-323-04881-1
114. Teske E (2010). Mast cell tumours in the dog – what are the facts? In: *Proceedings of the 35th World Small Animal Veterinary Congress*; World Small Animal Veterinary Association; Geneva, Switzerland <http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2010/b50.pdf>
115. Thamm D (2007). Miscellaneous Tumors. In: Withrow SJ e Vail DM (eds). *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*; 1.ª edição; Saunders Elsevier; St Louis, Missouri ; pp. 785-795 ISBN-13: 978-0-7216-0558-6
116. Thamm D e Vail D (2007). Mast cell tumors. In: Withrow SJ e Vail DM (eds). *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*; 1.ª edição; Saunders Elsevier; St Louis, Missouri ; pp. 402-424 ISBN-13: 978-0-7216-0558-6
117. Thamm DH e Vail DM (2007). Aftershocks of cancer chemotherapy - managing adverse effects. in *Journal of the American Animal Hospital Association*; **43**(1): 1-7
118. Tilley L e Smith F (2008). Electrocardiography. In: Tilley L, Smith Jr. F, Oyama M e Sleeper, M (eds.); *Manual of Canine and Feline Cardiology*; 4ª edição, Saunders Elsevier; St. Louis, Missouri; pp. 49-77 ISBN-13: 978-1-4160-2398-2
119. Tripp CD, Fidel J, Anderson CL, Patrick M, Pratt C, Sellon R, Bryan JN. (2011). Tolerability of metronomic administration of lomustine in dogs with cancer. In: *Journal of Veterinary Internal Medicine*; **25**(2):278-284
120. Trumel C, Bourguès-Abella N, Tournon C, Lanore D, Geffré A, Diquelou A, Guelfi J, Braun J (2005). Adverse haematological effects of vinblastine, prednisolone and cimetidine treatment: a retrospective study in fourteen dogs with mast cell tumours. In: *Journal of Veterinary Medicine Series A*; **52**(6):275-279
121. U'Ren LW, Biller BJ, Elmslie RE, Thamm DH, Dow SW. (2007). Evaluation of a novel tumor vaccine in dogs with hemangiosarcoma. In: *Journal of Veterinary Internal Medicine*; **21**(1):113-120 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17338158> (23/08/11, 15h)
122. Vail D e Young K (2007). Hematopoietic tumors. In: Withrow SJ e Vail DM (eds). *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*; 1.ª edição; Saunders Elsevier; St Louis, Missouri; pp. 699-768 ISBN-13: 978-0-7216-0558-6

123. Valdés A (2009). Anti-emetics and antiulcers drugs: when are they useful? in: Proceedings of the 34th World Small Animal Veterinary Congress; World Small Animal Association; São Paulo, Brazil <http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2009/lecture24/8.pdf?LA=1> (21/08/11, 22h)
124. Villalobos A (2008). Metronomic chemotherapy. In: *CVC in Kansas City Proceeding* <http://veterinarycalendar.dvm360.com/avhc/Medicine/Metronomic-chemotherapy-Proceedings/ArticleStandard/Article/detail/568391>
125. Ware W (2009). Clinical manifestations of cardiac disease. In: Couto G e Nelson R (eds.), *Small Animal Internal Medicine*; 4ª edição; Mosby Elsevier; St. Louis, Missouri; pp. 1-12 ISBN-13: 978-0-323-04881-1
126. West Sussex and Hampshire Cancer Network; Guidelines for prevention and management of chemotherapy extravasation. In: [https://bibliomed.bib.uniud.it/links/indice-link-utili/c-l-infermieristica/calcolo-applicato-alla-terapia-farmacologica/swsh\\_network\\_chemotherapy\\_extravasation\\_guidelines\\_1.09.pdf](https://bibliomed.bib.uniud.it/links/indice-link-utili/c-l-infermieristica/calcolo-applicato-alla-terapia-farmacologica/swsh_network_chemotherapy_extravasation_guidelines_1.09.pdf) (16/07/11, 23h)
127. Wypij J, Fan T, Lorimier LP (2006). Malignant mammary tumors: biologic behavior, prognostic factors, and therapeutic approach in cats. <http://veterinarymedicine.dvm360.com/vetmed/article/articleDetail.jsp?id=335706&sk=&date=&pageID=9> (04/05/11, 0h)
128. Yilmaz S, Atessahin A, Sahna E, Karahan I e Oze, S (2006). Protective effect of lycopene on adriamycin-induced cardiotoxicity and nephrotoxicity. In: *Toxicology*; **218**(2-3):164-171 <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300483X0500524X> (04/06/11, 15h)

### Legislação:

Decreto-Lei n.º 312/2003 de 17 de Dezembro. *Diário da República n.º 290/03* - I série A. Ministério de Ministério da Agricultura, Desenvolvimento Rural e Pescas. Lisboa.

Decreto-Lei n.º 314/2003 de 17 de Dezembro. *Diário da República n.º 290/03* - I série A. Ministério de Ministério da Agricultura, Desenvolvimento Rural e Pescas. Lisboa.

# **ANEXOS**

## ANEXO I – Instruções para a colocação asséptica de um cateter intravenoso

1. The hair over and surrounding the venepuncture site is liberally clipped, including the clipping of long hairs in the vicinity of the site that could contaminate the catheter.
2. The operator's hands are thoroughly washed.
3. The skin over and surrounding the venepuncture site is surgically prepared.
4. A sterile gauze square, or alternatively a gauze square soaked in the solution used for final skin preparation with the excess solution squeezed out, is placed immediately distal to the venepuncture site. This gauze square protects the needle and catheter from skin contamination during venepuncture (a).
5. If it is necessary to palpate the venepuncture site, the operator's fingers are cleansed with the final skin preparation solution before palpation and the venepuncture site is similarly cleansed after palpation.
6. After catheter insertion, an injection cap is locked on to the catheter hub.
7. The catheter is secured by placing the end of a strip of half-inch wide tape, adhesive side up, under the wings of the catheter, and then folding the tape over the catheter and wrapping it around the leg.
8. The catheter is flushed with 3 ml heparinized saline (1 IU heparin/ml saline).
9. Povidone-iodine ointment is applied to the catheter insertion site, which is then covered with a sterile plaster or similar adhesive bandage as illustrated (b).
10. The centre of a second strip of half-inch wide tape, adhesive side down, is placed under the hub of the catheter.
11. The ends of the tape are wrapped around the leg while applying traction in a proximal direction, criss-crossing under the leg and coming up over the plaster and/or catheter hub - this prevents distal migration of the catheter.
12. A strip of one-inch tape is wrapped around the leg, covering the plaster and catheter hub.
13. A second strip of one-inch tape is placed under the hub of the catheter and wrapped around the leg in a similar fashion to the second strip of half-inch tape, covering the plaster. Additional strips of one-inch tape may be wrapped around the catheter and leg to provide extra security.
14. The leg is bandaged from the toes to a level above the catheter insertion site, with gauze wrap and self-adherent wrap. The wraps are passed underneath and over the catheter hub to expose the hub and provide additional security.
15. The leg is palpated two to three times a day over, above and below the insertion site. The bandage should be changed a minimum of every 4 days, or sooner if it is wet, soiled or displaced distally, if there is pain or swelling on palpation of the leg, if there is pain on injection through the catheter, or if the animal is more depressed or has a worsening fever.
16. When the bandage is changed the insertion site and leg should be examined for signs of inflammation. The catheter should be removed if such signs are present. If there is no indication for catheter removal and the catheter is left in place, the insertion site should be gently cleansed with 3% hydrogen peroxide and then 10% povidone-iodine solution, and a fresh plaster with povidone-iodine ointment applied.
17. If the animal is not receiving intravenous fluid therapy, the catheter should be flushed with heparinized saline every 4 hours.
18. For intravenous fluid therapy, an extension set with a luer-lock is attached to the catheter hub as illustrated (c), and the intravenous delivery set is attached to the extension set and secured to the outside of the bandage. This technique minimizes disconnection of the intravenous fluid line from the catheter, facilitates recognition that disconnection has occurred and permits changing of the intravenous fluid line without changing the bandage.
19. Injection ports should be cleaned with alcohol and allowed to dry before injection, as illustrated.
20. The intravenous fluid line should be changed a minimum of every 3 days because damaged injection ports are a potential portal of entry for bacteria, or whenever blood has permanently backed-up into the line.



Fonte: Abrams-Ogg A (2000). Neutropenia. In: Day M, Littlewood J e Mackin A(eds.). *BSAVA Manual of Canine and Feline Haematology and Transfusion Medicine*; 1ª edição; British Small Animal Veterinary Association; Gloucester, United Kingdom; pp. 117-219 ISBN: 0-905214-39-0

## Veterinary Co-operative Oncology Group

### Background:

In 1982, the National Cancer Institute (NCI) developed a Common Toxicity Criteria (CTC) to report adverse drug experiences in physician-based oncology.<sup>1</sup> This was undertaken “to facilitate the evaluation of new cancer therapies, treatment modalities, and supportive measures and to standardize reporting of Adverse Events (AE) in people across groups and modalities”. These criteria have undergone several revisions and expansions and presently encompass the NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), which is published online and is in the public domain.<sup>1</sup>

Up till now, there has not existed a common, comprehensive document to enhance reporting of adverse events following cancer therapy in veterinary oncologic patients. While the Veterinary Radiation Therapy Oncology Group (VRTOG) has developed common criteria relating to the effects of radiation therapy<sup>2</sup>, such a document is lacking in the realm of medical/biology-based veterinary oncologic therapy. At the 23rd Annual Conference of the Veterinary Cancer Society (VCS) in Madison, 2003, the Veterinary Cooperative Oncology Group (VCOG), a clinical trials arm of the VCS, was given the task of creating such a document that would meet the needs of clinical trials involving companion animals (pet dogs and cats). Subsequently, three drafts have been reviewed by the VCOG membership resulting in the document (VCOG-CTCAE) presented here. Much of this document is similar to the physician-based CTCAE<sup>1</sup> found in the public domain, but significant portions have been modified, expanded, or deleted to make them relevant

to the canine and feline species. Although the document was inspired by the NCI’s CTCAE, this does not imply endorsement or participation of that agency in any way.

This document represents a significant step in the standardized reporting of clinical trials involving companion animals for veterinary and comparative use. The system does not render judgment with respect to causality, blame, or error; rather it is intended to capture any effect associated with treatment which may be detrimental to the veterinary patient under care and to standardize the reporting of adverse events. Undoubtedly, this document will undergo revisions in the coming years to ensure it continues to meet the needs of the veterinary oncology community.

David M. Vail  
Professor of Oncology  
The Animal Cancer Centre  
College of Veterinary Medicine and Biomedical  
Sciences  
James L. Voss Veterinary Teaching Hospital  
Fort Collins  
Colorado  
USA  
E-mail: vaild@colostate.edu

### References

1. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS. March 31, 2003, (<http://ctep.cancer.gov>). Publish Date; June 10, 2003.
2. LaDue T, Klein MK. Toxicity criteria of the veterinary radiation therapy oncology group. *Vet Radiol & Ultrasound* **42**: 475–476, 2001.

# 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

PUBLISH DATE: December 2004

A consensus document from the Veterinary Co-operative Oncology Group (VCOG)

## Quick Reference:

The VCOG-CTCAE is a descriptive terminology which can be used for Adverse Event (AE) reporting in dogs and cats. A grading (severity) scale is provided for each AE term.

## Components and Organization:

AE and grades apply to both cats and dogs unless otherwise stated.

## Category

A CATEGORY is a broad classification of AEs based on anatomy and/or pathophysiology. Within each CATEGORY, AEs are listed accompanied by their descriptions of severity (Grade).

## Adverse event terms

An AE is any unfavorable and unintended sign (including an abnormal clinicopathologic finding), clinical sign, or disease temporally associated with the use of a medical treatment that may or may *not* be considered related to the medical

treatment. An AE is a term that is a unique representation of a specific event used for medical documentation and scientific analyses. AEs are listed alphabetically within CATEGORIES.

## Grades

Grade refers to the severity of the AE. The VCOG-CTCAE displays Grades 1 through 5 with unique clinical description of severity for each AE based on this general guideline: Grade 1 – Mild AE, Grade 2 – Moderate AE, Grade 3 – Severe AE, Grade 4 – Life-threatening or disabling AE, Grade 5 – death related to AE.

## Further comments

- A semi-colon indicates 'or' within the description of the grade. When items within the description of the grade are separated by a comma, the “,” means “and”. All items separated by a comma are necessary to establish that grade level.
- An ‘—’ indicates a grade is not available.
- Not all Grades are appropriate for all AEs. Therefore, some AEs are listed with fewer than five options for grade selection.
- Grade 5 (Death) is not appropriate for some AEs and therefore is not an option.

## Abbreviations used

- ADL = activities of daily living (eating, sleeping, defecating and urinating)

- CHF = congestive heart failure
- LLN = lower limit of normal
- ULN = upper limit of normal

**TABLE OF CONTENTS:**

ALLERGIC/IMMUNOLOGIC .....	196
BLOOD/BONE MARROW .....	196
CARDIAC ARRHYTHMIA .....	197
CARDIAC GENERAL .....	198
COAGULATION.....	199
CONSTITUTIONAL SYMPTOMS .....	199
DERMATOLOGIC/SKIN .....	200
ENDOCRINE.....	201
GASTROINTESTINAL .....	202

HEMORRHAGE/BLEEDING.....	204
HEPATOBIILIARY/PANCREAS .....	204
METABOLIC/LABORATORY.....	205
MUSCULOSKELETAL/SOFT TISSUE .....	206
NEUROLOGY.....	207
OCULAR/VISUAL.....	208
PAIN.....	209
PULMONARY/RESPIRATORY .....	210
RENAL/GENITOURINARY .....	211
SECONDARY MALIGNANCY.....	212
SEXUAL/REPRODUCTIVE FUNCTION.....	212
VASCULAR.....	213

<b>ALLERGIC/IMMUNOLOGIC EVENT</b>					
	<b>Grade</b>				
<b>Adverse Event</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Allergic reaction/hypersensitivity	Transient urticaria	Rash; urticaria; dyspnea	Symptomatic hypotension, with or without urticaria; parenteral medications necessary; edema	Anaphylaxis requiring parenteral medications	Death
Autoimmune reaction	Asymptomatic and serologic or other evidence of autoimmune reaction, with normal organ function and intervention not indicated.	Evidence of autoimmune reaction involving a non-essential organ or function (e.g., hypothyroidism)	Reversible reaction involving function of a major organ or other adverse event (e.g., transient colitis or anemia)	Autoimmune reaction with life-threatening consequences	Death
Vasculitis (Not including perivascular injection of drug)	Mild, intervention not indicated	Symptomatic, non-steroidal medical intervention indicated	Steroids indicated	Ischemic changes; amputation or surgical debridement indicated	Death
Other (Specify, ———)	Mild	Moderate	Severe	Life-threatening; disabling	Death

<b>BLOOD/BONE MARROW</b>					
	<b>Grade</b>				
<b>Adverse Event</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Bone marrow cellularity	Mildly hypocellular; <25% reduction from normal cellularity for age	Moderately hypocellular; >25–<50% reduction from normal cellularity for age	Severely hypocellular; >50% reduction of cellularity from normal for age	—	—
Hemoglobin	Dog: 10 g/dl–<LLN Cat: 8.0 g/dl–<LLN	Dog: <10–8.0 g/dl Cat: <8.0–6.5 g/dl	Dog: <8.0–6.5 g/dl Cat: <6.5–5.0	Dog: <6.5 g/dl Cat: <5.0	—
Packed Cell Volume (PCV)	Dog: 30%–<LLN Cat: 25%–<LLN	Dog: 25–<30% Cat: 20–<25%	Dog: 20–<25% Cat: 15–<20%	Dog: <20% Cat: <15%	—
Neutropenia	1,500/μL–<LLN	1,000–1,499/μL	500–999/μL	<500/μL	—
Thrombocytopenia	100,000/μL–<LLN	50,000–99,000/μL	25,000–49,000/μL	<25,000	—
Other (Specify, ———)	Mild	Moderate	Severe	Life-threatening; disabling	Death

LLN = lower limit of normal

		Grade				
		1	2	3	4	5
<b>CARDIAC ARRHYTHMIA</b>						
<b>Adverse Event</b>						
Conduction abnormality/atrioventricular heart block. <i>Select:</i>		Asymptomatic, intervention not indicated	Non-urgent medical intervention indicated	Incompletely controlled medically or controlled with device (e.g., pacemaker)	Life-threatening (e.g., arrhythmia associated with CHF, hypotension, syncope, shock)	Death
-Asystole						
-AV block-First degree						
-AV block-second degree Mobitz I						
-AV block-second degree Mobitz II						
-AV block-third degree (complete)						
-Sick sinus syndromes						
-Other (specify, -----)						
Supraventricular and nodal arrhythmia. <i>Select:</i>		Asymptomatic, intervention not indicated	Non-urgent medical intervention indicated	Symptomatic and incompletely controlled medically or controlled with device (e.g., pacemaker)	Life-threatening (e.g., arrhythmia associated with CHF, hypotension, syncope, shock)	Death
-Atrial fibrillation						
-Atrial flutter						
-Atrial tachycardia/Paroxysmal						
-Atrial tachycardia						
-Nodal/junctional						
-Sinus tachycardia						
-Supraventricular extrasystoles						
-Supraventricular tachycardia						
-Other (specify, -----)						
Ventricular arrhythmia. <i>Select:</i>		Asymptomatic, intervention not indicated	Non-urgent medical intervention indicated	Symptomatic and incompletely controlled medically or controlled with device (e.g., pacemaker)	Life-threatening (e.g., arrhythmia associated with CHF, hypotension, syncope, shock)	Death
-Bigeminy						
-Idioventricular rhythm						
-PVCs						
-Torsade de pointes						
-Trigeminy						
-Ventricular flutter						
-Ventricular tachycardia						
-Other (specify, -----)						
Other Cardiac Arrhythmia (Specify, -----)		Mild	Moderate	Severe	Life-threatening; disabling	Death

<b>CARDIAC GENERAL</b>					
<b>Grade</b>					
<b>Adverse Event</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Cardiopulmonary arrest	—	—	—	Life-threatening	Death
Hypertension	Asymptomatic, transient (<24 hrs) increase; intervention not indicated	Recurrent or persistent (>24 hrs) or symptomatic increase; monotherapy may be indicated	Requiring more than one drug or more intensive therapy	Life-threatening consequences (e.g., hypertensive crisis)	Death
Hypotension	Asymptomatic; intervention not indicated	Brief (<24 hrs) fluid replacement or other therapy; no physiologic consequences	Sustained (>24 hrs) therapy; resolves without persisting physiologic consequences	Shock (e.g., impairment of vital organ function)	Death
Left ventricular diastolic dysfunction	Asymptomatic diagnostic finding; intervention not indicated	Asymptomatic, intervention indicated	Symptomatic CHF responsive to intervention	Refractory CHF, poorly controlled with intervention	Death
Left ventricular systolic dysfunction	Asymptomatic, resting ejection fraction (EF) <60–50%; Fractional shortening (FS) 20–25%	Asymptomatic, resting EF <50–40%; FS 15–20%	Symptomatic CHF responsive to intervention; EF <40–20%, FS <15%	Refractory CHF or poorly controlled; EF <20%	Death
Myocarditis	—	—	—	Severe or refractory CHF	Death
Pericardial effusion (non-malignant)	Asymptomatic effusion	—	CHF responsive to intervention	Life-threatening; emergency intervention indicated	Death
Right ventricular dysfunction (cor pulmonale)	Asymptomatic without therapy	Asymptomatic, therapy indicated	Symptomatic cor pulmonale, responsive to intervention	Symptomatic cor pulmonale, poorly controlled	Death
Valvular heart disease	Asymptomatic valvular thickening with or without mild valvular regurgitation or stenosis. Treatment not indicated	Asymptomatic; moderate regurgitation or stenosis by imaging	Symptomatic; severe regurgitation or stenosis; symptoms controlled with medical therapy	Life-threatening; disabling; poorly responsive to medical therapy	Death
Other (Specify, ———)	Mild	Moderate	Severe	Life-threatening; disabling	Death

<b>COAGULATION</b>					
	<b>Grade</b>				
<b>Adverse Event</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
DIC (disseminated intravascular coagulation)	—	Laboratory findings with no bleeding	Laboratory findings and bleeding	Laboratory findings, life-threatening or disabling consequences (e.g., CNS hemorrhage, organ damage, or hemodynamically significant blood loss)	Death
PT (prothrombin time)	> 1–1.5 × ULN	> 1.5–2 × ULN	> 2 × ULN	—	
PTT (partial thromboplastin time)	> 1–1.5 × ULN	> 1.5–2 × ULN	> 2 × ULN	—	
Other (Specify, ———)	Mild	Moderate	Severe	—	Death
ULN = upper limit of normal					
<b>CONSTITUTIONAL SIGNS</b>					
	<b>Grade</b>				
<b>Adverse Event</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Lethargy/fatigue	Mild lethargy over baseline	Moderate lethargy causing some difficulty with performing ADL	Compromised, severely restricted in ADL, ambulatory only to the point of performing ADL	Disabled, must be force fed and helped to perform ADL	Death
Fever (in the absence of grade 3 or 4 neutropenia)	1° C above ULN	1–2° C above ULN	2–3° C above ULN	> 3° C above ULN	Death
Hypothermia	—	36–>33° C	33–>28° C	< 28° C or life-threatening consequences (e.g., coma, hypotension, pulmonary edema)	Death
Weight loss	5–10% from baseline; intervention not indicated	> 10–20% from baseline; nutritional support indicated	> 20% of baseline	—	Death
Other (Specify, ———)	Mild	Moderate	Severe	Life-threatening; disabling	Death
ADL = activities of daily living (eating, sleeping, defecating and urinating)					

DERMATOLOGIC/SKIN					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Alopecia	Sparse thinning or denuding of hair at localized site	Sparse generalized thinning of hair coat	Generalized denuded hair coat	—	—
Bruising (in absence of Grade 3 or 4 thrombocytopenia)	Localized or in a dependent area	Generalized.	—	—	—
Erythema	Limited to localized site	Generalized, but noticeable only upon close examination	Generalized and easily visible upon examination.	—	—
Hyperpigmentation	Slight or localized	Marked or generalized	—	—	—
Hypopigmentation	Slight or localized	Marked or generalized	—	—	—
Injection site reaction/extravasation changes	Pain; itching; erythema	Pain or swelling with inflammation or phlebitis	Ulceration or necrosis not requiring operative intervention	Ulceration or necrosis that requires operative intervention	—
Nail/Claw	Discoloration, pitting	Weakening	Partial or complete loss of nail(s)/Claw(s); pain	Interfering with ADL	—
Photosensitivity	Painless erythema	Painful erythema	Erythema with desquamation	Life-threatening; disabling	Death
Pruritus	Mild or localized	Intense or widespread	Intense, widespread and interfering with ADL	—	—
Rash/desquamation	Macular or papular eruption or erythema without associated symptoms	Macular or papular eruption or erythema with pruritus or other associated symptoms; localized desquamation or other lesions covering <50% of body surface area	Severe generalized erythroderma or macular, papular or vesicular eruption; desquamation covering >50% body surface area	Generalized exfoliative, ulcerative, or bullous dermatitis	Death
Rash/acne/acneiform	Intervention not indicated	Intervention indicated	Associated with pain, disfigurement, ulceration, or desquamation	—	—
Rash: erythema multiforme	—	Scattered, but not generalized eruption	Severe (e.g., generalized rash or painful stomatitis); IV fluids, nutritional support indicated	Life-threatening; disabling	Death
Rash: "Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome"	Minimal changes or dermatitis (e.g., erythema) without pain	Skin changes (e.g., peeling, blisters, bleeding, edema) or pain, not interfering with function	Ulcerative dermatitis or skin changes with pain	—	—
Scaling	Fine scaling, noticeable only upon close examination	Scaling easily visible but not exfoliation in clumps; minimal crusting	Easily visible scaling and crusting upon examination	—	—
Urticaria (hives, welts, wheals)	—	Transient	Intervention indicated <24 hrs	Intervention indicated >24 hrs	—
Other (Specify, ———)	Mild	Moderate	Severe	Life-threatening; disabling	Death

<b>ENDOCRINE</b>					
<b>Grade</b>					
<b>Adverse Event</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Adrenal insufficiency	Asymptomatic, intervention not indicated	Symptomatic, intervention indicated	Hospitalization	Life-threatening; disabling	Death
Pancreatic endocrine: glucose intolerance	Asymptomatic, intervention not indicated	Symptomatic, dietary modification or oral agent indicated	Symptoms interfering with ADL; insulin indicated	Life-threatening consequences (e.g., ketoacidosis, hyperosmolar)	Death
Parathyroid function (hypoparathyroidism)	Asymptomatic, intervention not indicated	Symptomatic, intervention indicated	—	—	Death
Thyroid function, low	Asymptomatic, intervention not indicated	Symptomatic, not interfering with ADL, thyroid replacement indicated	Symptoms interfering with ADL; hospitalization indicated	Life-threatening myxedema coma	Death
Other (Specify, ———)	Mild	Moderate	Severe	Life-threatening; disabling	Death

<b>GASTROINTESTINAL</b>					
<b>Grade</b>					
<b>Adverse Event</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Anorexia	Coaxing or dietary change required to maintain appetite	Oral intake altered (<3d) without significant weight loss; oral nutritional supplements indicated	Of 3–5 days duration; Associated with significant weight loss or malnutrition; IV fluids, tube feeding or TPN indicated	Life-threatening consequences; > 5 days duration.	Death
Colitis	Asymptomatic, pathologic or radiographic findings only	Abdominal cramping/pain; mucus or blood in stool	Abdominal pain, fever, change in bowel habits; ileus, peritoneal signs	Life-threatening consequences (e.g., perforation, bleeding, ischemia, necrosis)	Death
Constipation	Occasional or intermittent symptoms; occasional use of stool softeners, laxatives, dietary modification or enema	Persistent symptoms with regular use of laxatives or enemas indicated	Symptoms interfering with ADL; obstipation with manual evacuation indicated	Life-threatening consequences (e.g., obstruction, megacolon)	Death
Dehydration	Increased oral fluids indicated; dry mucous membranes; <skin turgor	Parenteral (IV or SC) fluids indicated <24 hrs	IV fluids indicated >24 hrs	Life-threatening (e.g., hemodynamic collapse)	Death
Diarrhea	Increase of >2 stools per day over baseline	Increase of 2–6 stools per day over baseline; Parenteral (IV or SC) fluids indicated <24 hrs; not interfering with ADL	Increase of >6 stools per day over baseline; incontinence; IV fluids >24 hrs; hospitalization; interfering with ADL	Life-threatening (e.g., hemodynamic collapse)	Death
Dysphagia	Symptomatic but able to eat regular diet	Symptomatic and altered eating/swallowing (e.g., altered dietary habits, food consistency); Parenteral (IV or SC) fluids indicated <24 hrs	Symptomatic and severely altered eating/swallowing (e.g., inadequate oral caloric or fluid intake); IV fluids >24 hrs, tube feeding or PPN/TPN indicated	Life-threatening (e.g., obstruction, perforation)	Death
Enteritis (inflammation of the small bowel)	Asymptomatic, pathologic or radiographic findings only	Abdominal pain/cramping; mucus or blood in stool	Abdominal pain/cramping, fever, change in bowel habits with ileus; peritoneal signs	Life-threatening (e.g., perforation, bleeding, ischemia, necrosis)	Death

GASTROINTESTINAL (CONTINUED)		Grade				
Flatulence		Mild	Moderate			
Ileus, GI (functional obstruction of bowel, i.e., neuroconstipation)	Asymptomatic, radiographic finding only	Asymptomatic; altered GI function (e.g., altered dietary habits); Parenteral (IV or SC) fluids indicated <24 hrs	Symptomatic and severely altered GI function; IV fluids, tube feedings, or PPN/TPN indicated >24 hrs	Life-threatening consequences	Death	
Incontinence, anal	Occasional	Daily	Interfering with ADL; operative intervention indicated	Permanent	Death	
Mucositis/stomatitis	Erythema of the mucosa	Patchy ulcerations or pseudomembranes	Confluent ulcerations or pseudomembranes; bleeding with minor trauma	Tissue necrosis; significant spontaneous bleeding; life-threatening	Death	
Nausea	Loss of appetite without alteration in eating habits	Salivation or "smacking of lips" <12 hrs	Salivation or "smacking of lips" >12-24 hrs	Salivation or "smacking of lips" >24 hrs	Death	
Vomiting	<3 episodes in 24 hours	3-5 episodes in 24 hours; <3 episodes/d for >2 days but <5 days; Parenteral (IV or SC) indicated <24 hrs	>5 episodes in 24 hours; vomiting >4 days; IV fluids or PPN/TPN indicated >24 hrs	Life-threatening (e.g., hemodynamic collapse)	Death	
Other (Specify, -----)	Mild	Moderate	Severe	Life-threatening	Death	

<b>HEMORRHAGE/BLEEDING</b>					
<b>Adverse Event</b>	<b>Grade</b>				
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Hematoma	Minimal signs, invasive intervention not indicated	Minimally invasive evacuation or aspiration indicated	Transfusion or operative intervention indicated	Life-threatening; major urgent intervention indicated	Death
Hemorrhage/bleeding associated with surgery, intraoperative or postoperative	—	—	Requiring transfusion(s) beyond what is 'normal' for that procedure; operative intervention	Life-threatening	Death
Hemorrhage/bleeding, spontaneous	Mild or microscopic, intervention not indicated	Symptomatic, medical or minor operative intervention indicated	Transfusion,	Life-threatening; major urgent intervention indicated	Death
Specify site: ———			Generalized petechiae or ecchymoses	—	Death
Petechiae/ecchymoses (skin or mucosa)	Few petechiae	Moderate petechiae; ecchymoses	Severe	Life-threatening; disabling	Death
Other (Specify, ———)	Mild	Moderate	Severe	Life-threatening; disabling	Death

<b>HEPATOBIILIARY/PANCREAS</b>					
<b>Adverse Event</b>	<b>Grade</b>				
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Cholecystitis	Asymptomatic, radiologic findings only	Symptomatic, medical intervention indicated	Operative or endoscopic intervention required	Life-threatening (e.g., sepsis or perforation)	Death
Liver dysfunction/failure (clinical)	—	—	Jaundice	Encephalopathy or coma	Death
Pancreatic exocrine insufficiency	—	Increase in stool frequency, bulk or odor; steatorrhea	Sequelae of absorption deficiency (e.g., weight loss)	Life-threatening	Death
Pancreatitis	Asymptomatic, enzyme elevation and/or radiographic findings	Symptomatic, medical intervention indicated	Endoscopic or operative intervention indicated	Life-threatening (e.g., circulatory failure, hemorrhage, sepsis)	Death
Other (Specify, ———)	Mild	Moderate	Severe	Life-threatening; disabling	Death

<b>METABOLIC/LABORATORY</b>					
<b>Adverse Event</b>	<b>Grade</b>				
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Albumin, low	<LLN-2.0 g/dl	<2.0-1.5 g/dl	<1.5 g/dl	—	—
Alkaline phosphatase	Dog: >ULN-2.5 × ULN Cat: >ULN-1.25 × ULN	Dog: >2.5-5.0 × ULN Cat: >1.25-1.5 × ULN	Dog: >5.0-20 × ULN Cat: >1.5-2.0 × ULN	Dog: >20 × ULN Cat: >2 × ULN	—
ALT	Dog: >ULN-1.5 × ULN Cat: >ULN-1.25 × ULN	Dog: >1.5-2.0 × ULN Cat: >1.25-1.5 × ULN	Dog: >2.0-10 × ULN Cat: >1.5-2.0 × ULN	Dog: >10 × ULN Cat: >2 × ULN	—
Amylase	>ULN-1.5 × ULN	>1.5-2.0 × ULN	>2.0-5 × ULN	>5 × ULN	—
AST	>ULN-1.5 × ULN	>1.5-2.0 × ULN	>2.0-10 × ULN	>10 × ULN	—
Bilirubin	>ULN-1.5 × ULN	>1.5-3.0 × ULN	>3.0-10 × ULN	>10 × ULN	—
Calcium, low	<LLN-8.0 mg/dL Ionized Dog: <LLN-1.1 nmol/L Ionized Cat: <LLN-0.9 nmol/L	<8.0-7.0 mg/dL Ionized Dog: <1.1-1.0 nmol/L Ionized Cat: <0.9-0.8 nmol/L	<7.0-6.0 mg/dL Ionized Dog: <1.0-0.9 nmol/L Ionized Cat: <0.8-0.7 nmol/L	<6.0 mg/dL Ionized Dog: <0.9 nmol/L Ionized Cat: <0.7 nmol/L	Death
CPK	>ULN-2.5 × ULN	>2.5-5 × ULN	>5-10 × ULN	>10 × ULN	Death
Creatinine	>ULN-1.5 × ULN	>1.5-2.0 × ULN	>2.0-3 × ULN	>3 × ULN	Death
Glucose, high	Dog: >ULN-160 mg/dL Cat: >ULN-200 mg/dL	Dog: >160-250 mg/dL Cat: >200-250 mg/dL	Dog: >250-500 mg/dL Cat: >250-500 mg/dL	Dog: >500 mg/dL Cat: >500 mg/dL	Death
Glucose, low	<LLN-55 mg/dL	<55-40 mg/dL	<40-30 mg/dL	<30 mg/dL	Death
Hemoglobinuria	Present	—	—	—	—
Lipase	>ULN-1.5 × ULN	>1.5-2.0 × ULN	>2.0-5 × ULN	>5 × ULN	—
Potassium, high	>ULN-5.5 mmol/L	>5.5-6.0 mmol/L	>6.0-7.0 mmol/L	>7.0 mmol/L	Death
Potassium, low	<LLN-3.0 mmol/L	—	<3.0-2.5	<2.5	Death
Other (Specify, ———)	Mild	Moderate	Severe	Life-threatening; disabling	Death

**MUSCULOSKELETAL/SOFT TISSUE**

		<b>Grade</b>				
		<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>Adverse Event</b>						
Arthritis, non-septic		Mild pain with inflammation or joint swelling, but not interfering with function	Moderate pain with inflammation or joint swelling interfering with function, but not interfering with ADL	Severe pain with inflammation or joint swelling and interfering with ADL	Disabling	—
Extremity (gait/ambulation)		Limp evident only to trained observer	Noticeable limp, or limitation of limb function, but able to walk >0.1 kilometer (1 city block)	Severe limp with stride modified, occasionally weight bears on involved limb	Non-weight bearing lame	—
Muscle weakness, generalized or specific area		Asymptomatic, weakness on physical exam	Symptomatic and interfering with function, but not interfering with ADL	Symptomatic and interfering with ADL	Life-threatening; disabling	Death
Myositis (inflammation of muscle)		Mild pain, not interfering with function	Pain interfering with function, but not interfering with ADL	Pain interfering with ADL	Disabling	Death
Soft tissue necrosis		—	Local wound care; medical intervention indicated	Operative debridement or other invasive intervention indicated	Life-threatening; major invasive intervention indicated (e.g., reconstruction, graft)	Death
Other (Specify, ———)		Mild	Moderate	Severe	Life-threatening; disabling	Death

NEUROLOGY		Grade				
Adverse Event	1	2	3	4	5	
Apnea	—	—	Present	Intubation indicated	Death	
Ataxia	Asymptomatic	Symptomatic, not interfering with ADL	Symptomatic, interfering with ADL	Disabling	Death	
Encephalopathy	—	Mild signs or symptoms; not interfering with ADL	Signs or symptoms interfering with ADL; hospitalization indicated	Life-threatening; disabling	Death	
Irritability	Mild; easily consolable	Moderate; requiring increased attention	Severe; inconsolable	—	—	
Laryngeal nerve dysfunction	Asymptomatic; clinical exam finding	Symptomatic, but not interfering with ADL; intervention not indicated	Symptomatic, interfering with ADL; intervention indicated	Life-threatening; tracheostomy indicated	Death	
Neuropathy: Cranial Nerve Select: CNI CNVII CNIII CNIV CNV CNVI CNVII CNVIII CNIX CNX CNXI CNXII	Asymptomatic, detected on exam/testing only	Symptomatic, not interfering with ADL	Symptomatic, interfering with ADL	Life-threatening; disabling	Death	
Neuropathy: Motor	Asymptomatic; weakness on exam/testing only	Symptomatic weakness interfering with function but not ADL	Weakness interfering with ADL	Life-threatening; disabling (e.g., Paralysis)	Death	
Neuropathy: Sensory	Asymptomatic; loss of deep tendon reflexes or paresthesia but not interfering with function	Sensory alteration or paresthesia with function but not ADL	Sensory alteration or paresthesia interfering with ADL	Disabling	Death	
Personality/behavior	Change noticed but not adversely affecting patient or family	Change, adversely affecting patient or family	Change is harmful to others or self	—	—	
Seizure	—	One brief generalized seizure; well controlled by anticonvulsants or infrequent focal motor seizures not interfering with ADL	Seizures in which consciousness is altered; poorly controlled seizure disorder with breakthrough seizures despite medical intervention	Seizures of any kind which are prolonged, repetitive, or difficult to control (e.g., status epilepticus; intractable epilepsy)	Death	
Somnolence/depressed level of consciousness	—	Somnolence or sedation interfering with function but not ADL	Obtundation or stupor; difficult to arouse; interfering with ADL	Coma	Death	
Syncope (fainting)	—	—	Present	Life-threatening	Death	
Tremor	Mild and brief or intermittent but not interfering with function	Moderate tremor: interfering with function, but not interfering with ADL	Severe tremor interfering with ADL	Disabling	—	
Other (Specify, ———) Mild	—	Moderate	Severe	Life-threatening; disabling	Death	

OCULAR/VISUAL					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Cataract	Asymptomatic, detected on exam only	Symptomatic with moderate decrease in visual acuity	Symptomatic with marked decrease in visual acuity; operative intervention indicated	—	—
Dry eye syndrome	Mild, intervention not indicated	Symptomatic, interfering with function but not ADL; medical intervention indicated	Symptomatic or decrease in visual acuity interfering with ADL	—	—
Glaucoma	Elevated intraocular pressure (EIOP) with single topical agent for intervention; no visual deficit	EIOP causing early visual field deficit; multiple topical or oral agents indicated	EIOP causing marked visual deficits; operative intervention indicated	EIOP resulting in blindness; enucleation indicated	—
Keratitis (corneal inflammation/corneal ulceration)	Abnormal ophthalmologic changes only; intervention not indicated	Symptomatic and interfering with function, but not ADL	Symptomatic and interfering with ADL; operative intervention indicated	Perforation or blindness.	—
Ocular surface disease	Asymptomatic or minimally symptomatic but not interfering with function	Symptomatic, interfering with function but not ADL; topical antibiotics or other topical intervention indicated	Symptomatic and interfering with ADL; operative intervention indicated	—	—
Optic disc edema	Asymptomatic	Decreased visual acuity	Blindness	—	—
Retinal detachment	Exudative; no central vision loss; intervention not indicated	Exudative and some visual acuity loss but intervention not indicated	Rhegmatogenous or exudative detachment; operative intervention indicated	Blindness	—
Retinopathy	Asymptomatic	Symptomatic with moderate decrease in visual acuity	Blindness	—	—
Scleral necrosis/melt	Asymptomatic or symptomatic but not interfering with function	Symptomatic, interfering with function but not ADL; moderate decrease in visual acuity; medical intervention indicated	Symptomatic, interfering with ADL; operative intervention indicated	Blindness; painful eye with enucleation indicated	—
Uveitis	Asymptomatic	Anterior uveitis; medical intervention indicated	Posterior or pan-uveitis; operative intervention indicated	Blindness	—
Vitreous hemorrhage	Asymptomatic, clinical findings only	Symptomatic, interfering with function but not ADL; intervention not indicated	Symptomatic, interfering with ADL; intervention indicated	—	—
Epiphora	Symptomatic, intervention not indicated	Symptomatic, interfering with function but not ADL	Symptomatic, interfering with ADL	—	—
Other (Specify, ———)	Mild	Moderate	Severe	Life-threatening; disabling	Death

<b>PAIN</b>					
	<b>Grade</b>				
<b>Adverse Event</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Pain Specify site: (-----)	Mild pain not interfering with function	Moderate pain; pain or analgesics interfering with function but not ADL	Severe pain; pain or analgesics severely interfering with ADL	Disabling	—
Other (Specify, -----)	Mild	Moderate	Severe	Life-threatening; disabling	Death
<b>PULMONARY/RESPIRATORY</b>					
	<b>Grade</b>				
<b>Adverse Event</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Respiratory Distress Syndrome (ARDS)	—	—	Present, intubation not indicated	Present, intubation indicated	Death
Aspiration	Asymptomatic; radiographic findings	Symptomatic; medical intervention indicated	Clinical or radiographic signs of pneumonia or pneumonitis	Life-threatening	Death
Bronchospasm, wheezing	Asymptomatic	Symptomatic, not interfering with function	Symptomatic, interfering with function	Life-threatening	Death
Cough	Symptomatic, non-narcotic medication only indicated	Symptomatic and narcotic indicated	Symptomatic and interfering with sleep or ADL	—	—
Dyspnea	Dyspnea on exertion, but can walk without tiring	Dyspnea on exertion and tires upon ambulating	Dyspnea with ADL	Dyspnea at rest; intubation/ventilator indicated	Death
Edema, larynx	Asymptomatic edema by exam only	Symptomatic edema, no respiratory distress	Stridor; respiratory distress; interfering with ADL	Life-threatening; tracheotomy, intubation, indicated	Death
Hypoxia	—	<O <sub>2</sub> saturation with exercise	<O <sub>2</sub> saturation at rest; continuous O <sub>2</sub> supplementation required	Life-threatening; intubation or ventilation required	Death
Plural effusion (non-malignant)	Asymptomatic	Symptomatic, intervention with diuretics or up to 2 thoracenteses indicated	Symptomatic and supplemental oxygen, >2 thoracenteses, tube drainage, or pleurodesis indicated	Life-threatening (e.g., hemodynamic instability or ventilatory support)	Death
Pneumonitis/pulmonary infiltrates	Asymptomatic; radiographic findings only	Symptomatic, not interfering with ADL	Symptomatic, interfering with ADL; O <sub>2</sub> indicated	Life-threatening; ventilatory support indicated	Death
Pneumothorax	Asymptomatic; radiographic findings only	Symptomatic; non-operative intervention indicated	Sclerosis and/or operative intervention indicated	Life-threatening, hemodynamic instability; ventilatory support	Death
Pulmonary fibrosis (radiographic)	Minimal, estimated lung volume involved <25%	Patchy or bilateral changes with estimated lung volume 25–50%	Dense or widespread infiltrates/consolidation with estimated lung volume 50–75%	Estimated involved lung volume >75%	Death
Other (Specify, -----)	Mild	Moderate	Severe	Life-threatening; disabling	Death

RENAL/GENITOURINARY					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Cystitis	Asymptomatic; microscopic hematuria/pyuria	Pollakuria with dysuria; macroscopic hematuria	Transfusion indicated; pain or antispasmodic medication; bladder irrigation indicated	Catastrophic bleeding; non-elective intervention indicated	Death
Incontinence, urinary	Occasional (e.g., with coughing, sneezing, etc)	Spontaneous	Interfering with ADL; medical intervention indicated	Operative intervention indicated	—
Obstruction, urinary	Asymptomatic; radiographic or endoscopic finding	Symptomatic without hydronephrosis or renal dysfunction	Symptomatic; altered organ function; hydronephrosis; operative intervention indicated	Life-threatening; organ failure	Death
Renal failure	—	—	Chronic; dialysis not indicated	Chronic dialysis or renal transplant indicated	Death
Urinary frequency	> in frequency or nocturia up to 2 × normal	> 2 × normal but < hourly	> or = 1 ×/hour	—	—
Urinary retention (including neurogenic bladder)	Hesitancy or dribbling, no significant residual volume	Bladder atony requiring indwelling catheter for <2 weeks	More than daily catheterization indicated; operative intervention indicated	Life-threatening consequences; organ failure	Death
Urine color change	Present	—	—	—	—
Other (Specify, ———)	Mild	Moderate	Severe	Life-threatening; disabling	Death

SECONDARY MALIGNANCY					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Secondary Malignancy – possibly related to cancer treatment (Specify, -----)	—	—	Non-life threatening benign tumor or malignancy	Malignant solid tumor, leukemia or lymphoma	Death
Other (Specify, -----)	Mild	Moderate	Severe	Life-threatening; disabling	Death

SEXUAL/REPRODUCTIVE FUNCTION					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Mammary gland function/lactation	Mammary abnormality, not functionally significant	Mammary abnormality, functionally significant	—	—	—
Gynecomastia	—	Asymptomatic breast enlargement	Symptomatic breast enlargement	—	—
Infertility/sterility	—	Male: oligospermia/low sperm count Female: Diminished fertility/estrus	Male: Sterile/azoospermia Female: infertile/anestrous	—	—
Vaginal discharge (non-infectious)	Mild	Moderate to heavy	—	—	—
Other (Specify, -----)	Mild	Moderate	Severe	Life-threatening; disabling	—

<b>VASCULAR</b>					
<b>Grade</b>					
<b>Adverse Event</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Acute vascular leak syndrome	—	Symptomatic, fluid support not indicated	Respiratory compromise or fluids indicated	Life-threatening; pressor support or ventilatory support indicated	Death
Peripheral arterial ischemia	—	Brief (<24 hrs) episode of ischemia managed nonsurgically and without permanent deficit	Recurring or prolonged (>24 hr) and/or invasive intervention indicated	Life-threatening, disabling and/or associated with end-organ damage (e.g., limb loss)	Death
Phlebitis	—	Present	—	—	—
Thrombosis/thrombus/embolism	—	Deep vein thrombosis or cardiac thrombosis; intervention not indicated	Deep vein thrombosis or cardiac thrombosis; intervention indicated (e.g., anticoagulation, lysis, invasive procedure)	Embolitic event including pulmonary embolism or life-threatening thrombus	Death
Visceral arterial ischemia	—	Brief (<24 hr) episode of ischemia managed medically and without permanent deficit	Prolonged (>24 hr) or recurring symptoms and/or invasive intervention indicated	Life-threatening; disabling; evidence of end-organ damage	Death
Other (Specify, -----)	Mild	Moderate	Severe	Life-threatening; disabling	Death