

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE HEMATOPOIÉTICA, RENAL E HEPÁTICA DA QUIMIOTERAPIA METRONÓMICA COM CICLOFOSFAMIDA

Ana Sá^{a,c}, Tiago Gaspar^a, Ricardo Felisberto^a, Berta São Braz^b, Joaquim Henriques^a

^aCentro Veterinário Berna, Lisboa, Portugal

^bCIISA/Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa, Portugal

^cFaculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa, Portugal

A quimioterapia metronómica (QM) é definida pela administração contínua de baixas doses de fármacos citotóxicos, com curtos intervalos de tempo entre administrações, podendo, assim, estar associada a baixa toxicidade hematopoiética, renal e hepática. A QM raramente está relacionada com a presença de efeitos secundários graves, no entanto, existem poucos estudos sobre a relação entre protocolos de QM e a respetiva toxicidade em animais de companhia. Dos fármacos utilizados em QM, a ciclofosfamida (CIC) é o mais estudado atualmente. Trata-se de um fármaco alquilante frequentemente utilizado em doses entre 7 e 25 mg/m², por via oral, uma vez por dia, tanto em monoterapia, como em terapia combinada.

O objetivo deste estudo foi avaliar a toxicidade hematopoiética, renal e hepática associada à QM com CIC em cães e gatos, diagnosticados com neoplasias malignas. Os dados foram recolhidos de forma retrospectiva, de Março de 2014 a Outubro de 2015, e realizada a posterior análise. Foram analisados 27 animais, incluindo 8 gatos (7 fêmeas e 1 macho) e 19 cães (9 fêmeas e 10 machos), sendo que 52% (14/27) dos animais deste estudo apresentavam metástases nos linfonodos regionais ou à distância [47,4% (9/19) dos cães e 62,5% (5/8) dos gatos]. A média de duração do tratamento foi de 111 dias, nos cães e de 112 dias, nos gatos. Quanto ao protocolo utilizado, a CIC foi administrada na dose de - 15mg/m² em cerca de 59% (16/27) dos animais, -na dose de 10mg/m² em 14,8% (4/27) e -na dose de 15mg/m² associada ao toceranib (Palladia[®]), em outros 14,8% (4/27). Nos cães ainda se administrou a CIC na dose de 10 ou 15mg/m² associada a AINE [3,7% (1/27) e 7,4% (2/27) respetivamente].

A identificação de toxicidade hematopoiética foi realizada através da avaliação do hemograma; a nefrotoxicidade pelos níveis de creatinina plasmática e a hepatotoxicidade através dos níveis séricos da enzima alanina aminotransferase (ALT). A classificação dos efeitos secundários foi realizada de acordo com o *Veterinary cooperative group – common terminology criteria for adverse events v1.1 (VCOG-CTCAE)*.

Verificou-se que 13 animais (3 gatos e 10 cães) apresentaram pelo menos um episódio de toxicidade, correspondente a 48% da amostra, observando-se maior tendência de nefrotoxicidade nos gatos e de toxicidade hematopoiética nos cães (75% e 44% dos episódios respetivamente). Foram observados 9 eventos de toxicidade hematopoiética (7 cães e 1 gato), 6 de hepatotoxicidade (6 cães) e 6 de nefrotoxicidade (3 cães e 3 gatos). Em 7 dos 10 cães observou-se a ocorrência de mais do que um evento de toxicidade em simultâneo, o que corresponde a um total de 21 eventos em toda a amostra. Dentro da toxicidade hematopoiética a anemia foi o efeito secundário mais representativo (87,5%), em toda a amostra. Tendo em conta os critérios estabelecidos pelo *VCOG-CTCAE*, constatou-se que 12/21 (57%) eventos de toxicidade foram classificados no grau 1, 6/21 (28,6%) no grau 2 e 3/21 (14,3%) no grau 3. Foi também estudado a relação entre toxicidade e protocolo de QM utilizado e existência de metástases, tendo-se verificado que não existiu evidência estatística de associação entre as variáveis (p -value=0,377 e p -value=0,180, respetivamente).

Este estudo, pelo seu carácter retrospectivo, amostra reduzida, diferentes neoplasias e utilização de diferentes protocolos de QM, apresenta limitações. Ainda assim, pode-se concluir que a QM com CIC não é isenta de toxicidade, uma vez que perto de metade dos animais da amostra, apresentaram pelo menos um evento de toxicidade. No entanto, a maioria dos eventos foram classificados como grau 1 de toxicidade, o que sugere que a CIC em QM parece ser uma opção bem tolerada por cães e gatos com neoplasias malignas. É assim importante a realização de mais estudos prospetivos com a utilização de protocolos de QM com CIC, que corroborem estes resultados.

1. Chun et al - (2007). Cancer chemotherapy. In Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology. (4th Ed.);
2. Kerbel - (2004). The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nature review cancer*, 4, 423-436;
3. Leo et al - (2014). Evaluation of low-dose metronomic cyclophosphamide toxicity in cats with malignant neoplasia. *J of Feline Med and Surg*, 201X, Vol. XX(X) 1-8;
4. Mutsaers, A.J. (2009). Metronomic chemotherapy. *Topics in Companion Animal Medicine*, 24 (3), 137-143;
5. Pasquier et al. Metronomic Chemotherapy: new rationale for new directions. *Nat Rev Clin Oncol.*, 7:455-65.