



Universidade de Brasília

Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária

QUIMIOTERAPIA METRONÔMICA EM CÃES

REVISÃO DE LITERATURA

Natália Ribeiro Alves da Costa

Orientadora: Profa. Dra. Gláucia Bueno Pereira Neto

BRASÍLIA - DF

DEZEMBRO/2019



Natália Ribeiro Alves da Costa

Quimioterapia Metronômica em Cães

Revisão de Literatura

Trabalho de Conclusão de Curso de
Graduação em Medicina Veterinária
apresentado junto à Faculdade de
Agronomia e Medicina Veterinária da
Universidade de Brasília

Orientadora: Prof. Dra. Gláucia Bueno Pereira Neto

BRASÍLIA - DF
DEZEMBRO/2019

Costa, Natália Ribeiro Alves da

Quimioterapia Metronômica em cães - Revisão de Literatura
. / Costa, Natália Ribeiro Alves da; orientação de Gláucia
Bueno Pereira Neto, Brasília, 2019.

33 p.: il.

Trabalho de conclusão de curso de graduação –
Universidade de Brasília/Faculdade de Agronomia e
Medicina Veterinária, 2019.

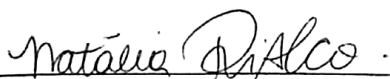
Cessão de direitos

Nome do Autor: Natália Ribeiro Alves da Costa

Título do Trabalho de Conclusão de Curso: Quimioterapia Metronômica em cães -
Revisão de Literatura

Ano: 2019

É concedida à Universidade de Brasília permissão para reproduzir cópias desta monografia e para emprestar ou vender tais cópias somente para propósitos acadêmicos e científicos. O autor reserva-se a outros direitos de publicação e nenhuma parte desta monografia pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor.



Natália Ribeiro Alves da Costa

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome do autor: Costa, Natália Ribeiro Alves da

Título: Quimioterapia Metronômica em cães - Revisão de Literatura

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação
em Medicina Veterinária apresentado junto à
Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária
da Universidade de Brasília

Aprovado em 06 / 12 /2019

Banca Examinadora

Prof.^a Dr.^a. Gláucia Bueno Pereira Neto.Julgamento: Aprovada

Instituição: Universidade de Brasília

Assinatura: GBPNetoM.V. Dr.^a Hetielle Harumi Hashimoto.Julgamento: Aprovado

Instituição: Veterinária Autônoma

Assinatura: HSM.V. Dr.^a. Sabrina S. C. Poggiani.Julgamento: Aprovada

Instituição: Universidade de Brasília

Assinatura: SP

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Moema e Cláudio, minha irmã Marina , meu sobrinho, meu namorado Adreson e minhas amigas que dão sentido a minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me guiado nessa jornada tão desafiadora e enriquecedora que foi a graduação;

Agradeço aos meus pais Moema e Cláudio por terem me dado a vida e se dedicado muito para que eu conseguisse vencer essa etapa.

Minha irmã Marina com quem eu divido a vida inteira, que muito me ouviu e auxiliou. Ao meu companheiro e parceiro de todas as horas Adreson, agradeço a paciência, amor e cuidados dedicados a mim em períodos difíceis.

Agradeço às minhas amigas por torcerem muito pelo meu sucesso, em especial Daniela e Keren.

Às minhas amigas e companheiras de profissão Nataly e Tayane por todo suporte durante as aulas e estudos.

Aos meus 6 cães por me ensinarem tanto sobre o amor.

Agradeço à minha orientadora e professora Gláucia por todo suporte e ensinamentos ao longo desses anos.

Agradeço as participantes da minha banca Dr^a Hetielle e Dr^a Sabrina por se disporem a estarem aqui hoje.

Gratidão a mim mesma pela força e persistência, por não desistir em tempos difíceis e por estar realizando um sonho de iniciar essa carreira tão especial e bela que é a medicina veterinária

Obrigada a todos, essa conquista é nossa.

SUMÁRIO

QUIMIOTERAPIA METRONÔMICA - REVISÃO DE LITERATURA	
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. QUIMIOTERAPIA METRONÔMICA.....	2
2.1. DEFINIÇÃO.....	2
2.2. MECANISMO DE AÇÃO QUIMIOTERÁPICA.....	2
2.2.1. INIBIÇÃO DA ANGIOGÊNESE	2
2.2.2. EFEITO IMUNOMODULADOR.....	5
2.2.3. EFEITO CITOTÓXICO.....	6
3. INDICAÇÕES.....	6
4. PROTOCOLOS.....	7
4.1. AINE.....	11
4.2. INIBIDORES DA TIROSINA QUINASE.....	11
5. QUIMIOTERAPIA CONVENCIONAL X QUIMIOTERAPIA METRONÔMICA.....	
	13
6. VANTAGENS E DESVANTAGENS.....	14
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	15
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	16

LISTA DE TABELAS

TABELA 1.	Resumo dos fatores pró angiogênicos secretados pelo microambiente tumoral e ação.....	3
TABELA 2 .	Conversão da área de superfície corporal. Peso corporal em kg por m ²	8
TABELA 3.	Resumo dos estudos clínicos com terapia metronômica citados neste trabalho.....	10
TABELA 4.	Quadro comparativo entre a quimioterapia convencional e metronômica.....	14

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Esquema demonstrando o estímulo a angiogênese causado pela liberação dos fatores de crescimento. A hipóxia induz a expressão de fatores pró angiogênicos, dos quais o VEGF é o mais importante. A hipóxia também regula positivamente a expressão da protease para degradação da membrana basal e descolamento de pericitos. Células endoteliais especializadas migram ao longo do gradiente de fator angiogênico. As células endoteliais são diferenciadas em células tronco altamente proliferativas que compõem o corpo principal do novo vaso. O VEGF estimula a proliferação de VEGFR2. PDGF estimula a fixação de pericitos e eleva a proliferação e a sensibilidade do VEGF. O suprimento sanguíneo estimula ainda mais o crescimento do tumor
- Fonte: Cancer Research Product Guide Edition 3, 2015.

..... 4

LISTA DE ABREVIATURA

AINE	Antiinflamatório não esteroideal
CAFS	Fibroblastos associados ao tumor
CEPs	Células endoteliais progenitoras
COX-2	Cicloxygenase 2
DMT	Dose máxima tolerada
FGF	Fator de crescimento de fibroblasto
HGF	Fator de crescimento de hepatócitos
OMD	Dose metronômica ideal
PDGF	Fator de crescimento derivado de plaqueta
PGE2	Prostaglandinas
QC	Quimioterapia convencional
QM	Quimioterapia metronômica
Treg	Células T reguladoras
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
VEGFR2	Receptor 2 do fator de crescimento endotelial vascular

RESUMO

Costa, N.R.A. Quimioterapia Metronômica em Cães – Revisão de Literatura. 2019. 33p. Monografia de conclusão de curso de Medicina Veterinária - Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária de Brasília - Unb, Brasília, DF.

Os estudos no desenvolvimento das terapias antineoplásicas visam, além da busca incessante pela cura do tumor, proporcionar bem-estar animal e qualidade de vida ao paciente oncológico. Neste contexto, a quimioterapia metronômica é uma modalidade terapêutica relativamente nova que proporciona níveis contínuos e baixos de fármacos circulante, garantindo efeito antiangiogênico, citotóxico e imunomodulador além de gerar menos efeitos colaterais. É indicada no controle paliativo de tumores irresssecáveis, metastáticos, recidivantes e no tratamento de pacientes extremamente debilitados ou no caso de tutores que rejeitam as terapias convencionais em decorrência dos riscos de efeitos adversos. Os protocolos mais comuns incluem clorambucil, ciclofosfamida e lomustina, e muitas vezes está associado a outros fármacos como anti-inflamatórios não esteroidais. Por possuir facilidade de manuseio, baixos efeitos colaterais e ser pouco oneroso, recebe destaque na oncologia veterinária. Diante disso, o objetivo desta revisão de literatura foi abordar as principais características da quimioterapia metronômica, incluindo sua definição, mecanismo de ação e protocolos mais utilizados, a fim de elucidar seus benefícios e aplicabilidade na terapia antineoplásica.

Palavras-chave: *neoplasia, antineoplásicos, câncer, canino, angiogênese, microambiente tumoral.*

ABSTRACT

Costa, N.R.A. Metronomic Chemotherapy in Dogs - Literature Review. 2019. 33p. Monograph of conclusion of the course of Veterinary Medicine - Faculty of Agronomy and Veterinary Medicine of Brasilia - Unb, Brasília, DF.

Studies on the development of antineoplastic therapies aim, in addition to the constant search for tumor cure, to provide animal welfare and quality of life to cancer patients. For example, metronomic chemotherapy is a relatively new therapeutic modality that provides continuous and low levels of circulating drugs, ensuring antiangiogenic, cytotoxic and immunomodulatory effects and less side effects. It is indicated for the palliative control of unresectable, metastatic, relapsing tumors and for the treatment of extremely debilitated patients or for tumors who reject conventional therapies because of the risks of adverse effects. The most common protocols include chlorambucil, cyclophosphamide and lomustine, and are often associated with other drugs such as non-steroidal anti-inflammatory drugs. Due to its ease of handling, low side effects and low cost, it has received prominence in veterinary oncology. Thus, the aim of this literature review was to address the main features of metronomic chemotherapy, including its definition, mechanism of action and most commonly used protocols, in order to elucidate its benefits and applicability in antineoplastic therapy.

Keywords: *neoplasia, chemotherapy, antineoplastic, cancer, canine, angiogenesis, tumor microenvironment.*



Quimioterapia Metronômica em Cães
Revisão de Literatura

1. INTRODUÇÃO

As diretrizes que conduzem a terapia antineoplásica na medicina veterinária evoluíram ao longo dos últimos anos. Em decorrência desses avanços, observou-se melhora na sobrevida e na qualidade de vida mesmo nos pacientes em estágios considerados incuráveis da doença. Dentre essas inovações inclui-se as terapias antineoplásicas que agem contra outras células alvos, e não somente direcionadas ao câncer em si. Nesse novo contexto, considera-se o aspecto neoplásico integral, como o suprimento vascular que fornece os nutrientes essenciais e o microambiente tumoral (RODIGHERI E DE NARDI, 2013).

Algumas estratégias terapêuticas surgem a partir dessa perspectiva, como é o caso da quimioterapia metronômica (QM). A hipótese de que os períodos de intervalo existentes entre os protocolos convencionais poderiam acarretar na recuperação das células endoteliais e conseqüentemente fortalecer o desenvolvimento das células neoplásicas, gerou a estratégia metronômica que visa extinguir ou minimizar esses intervalos de forma que não haja a recuperação das células endoteliais que elevam o risco de crescimento tumoral (HANAHAN et al., 2000).

Folkman (1971) observou a necessidade de atingir o suprimento sanguíneo de células cancerígenas e foi o pioneiro nos estudos da angiogênese. De acordo com o pesquisador, a fonte de suprimento tumoral seria uma forma ataque no combate ao câncer (FOLKMAN, 2004).

O suprimento sanguíneo de células cancerígenas é formado a partir das células endoteliais em proliferação que são estáveis, toleram bem a administração contínua dos fármacos citotóxicos em doses mais baixas, conseqüentemente evitam o surgimento de mutações e desenvolvimento de resistência ao quimioterápico, sendo então um bom alvo de ataque contra o suprimento tumoral. (ELMSLIE et al., 2008).

Outro mecanismo importante na QM é a capacidade de restaurar a resposta imune do paciente, uma vez que a dinâmica metronômica favorece a ocorrência da inibição dos linfócitos T reguladores (Treg) presentes em elevado grau nos tumores. Esse linfócito Treg quando presente no microambiente tumoral modula negativamente a capacidade de resposta imunológica do organismo frente ao crescimento desordenado celular (MUTSAERS et al., 2009).

O objetivo desta revisão de literatura foi abordar as principais características da quimioterapia metronômica, incluindo sua definição, mecanismo de ação e protocolos mais utilizados, a fim de elucidar seus benefícios e aplicabilidade na terapia antineoplásica.

2. QUIMIOTERAPIA METRONÔMICA

2.1. DEFINIÇÃO

Quimioterapia metronômica (QM) é uma modalidade de terapia antineoplásica que utiliza doses mínimas biologicamente eficazes de um agente citotóxico de forma regular e em curtos intervalos de tempo. Sua ação incide sobre o microambiente tumoral para que por meio de seus efeitos antiangiogênicos, citotóxicos e imunomoduladores possa ter efeito no controle do crescimento tumoral (KERBEL E KAMEN, 2004).

A palavra metronômico deriva de metrônomo, instrumento que marca o andamento de uma peça musical produzindo pulsos de duração regular, ajustáveis em batimentos por minuto. A alusão a ritmo se dá ao fato da QM ser pautada na administração de fármacos antineoplásicos em intervalos curtos, regulares e em doses baixas que irão proporcionar níveis contínuos dos fármacos circulantes (MUTSAERS, 2007).

2.2 MECANISMO DE AÇÃO QUIMIOTERAPIA METRONÔMICA

A efetividade dessa modalidade de quimioterapia pressupõe que para crescer, se manter e até mesmo metastizar, o parênquima tumoral necessita de uma rede de apoio que lhe forneça nutrientes e oxigênio, chamada microambiente tumoral (RIBATTI et al., 2001). Desta forma, o mecanismo de ação da quimioterapia metronômica é modular o microambiente tumoral por meio da inibição da angiogênese, dos efeitos citotóxicos e do estímulo ao sistema imunológico por inibição de células T reguladoras (HANAHAN et al., 2000).

2.2.1 INIBIÇÃO DA ANGIOGÊNESE

Conceitualmente, angiogênese é a formação de novos vasos sanguíneos oriundos de vasos já pré-existentes. Esse processo ocorre de forma fisiológica em situações de cicatrização, por exemplo, e de forma patológica como na formação tumoral (FOLKMAN, 2004). As células endoteliais são vitais para o desenvolvimento de novos vasos sanguíneos e são essenciais para a proliferação de células cancerígenas, pois estabelecem condições favoráveis à propagação metastática (TIAN et al., 2015).

Os vasos sanguíneos associados aos tumores são um alvo atraente para a terapia antineoplásica, pois as células endoteliais se dividem em alta taxa e adquirem menos resistência a drogas citotóxicas, comparado ao que ocorre nas

células tumorais. Portanto, eles são sensíveis a baixas doses de quimioterápicos tornando possível a redução da resistência ao quimioterápico (TIAN et al., 2015).

Para que os tumores sólidos cresçam e se proliferem, é necessária a existência de uma rede de aporte nutricional e de oxigênio que é fornecido pelo microambiente tumoral formado também por neovasos. Com intuito de interromper essa fonte de apoio ao crescimento tumoral, diferentes protocolos e fármacos tem sido estudados (TURLEY et al., 2015).

O desenvolvimento tumoral baseia-se no equilíbrio existente entre fatores potenciadores angiogênicos, como os fatores de crescimento, e os fatores inibidores da angiogênese, como angiostatina e endostatina. Os fatores de crescimento e quimiotáticos secretados pelas células neoplásicas levam ao recrutamento de células inflamatórias e células do estroma associadas ao tumor que irão também promover a angiogênese tumoral (BAMPI, 2014; POLTON, 2014).

Os fatores pró-angiogênicos secretados pelo tumor e seu microambiente desencadeiam uma série de ações potencializadoras da formação de novos vasos que desempenham função importante ao aporte tumoral. Alguns estimuladores endógenos da angiogênese são os fatores de crescimento descritos na tabela 1, como fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento de fibroblasto (FGF), fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF) e outros como a ciclo-oxigenase 2 (COX-2). O VEGF que é um dos principais fatores estimulantes da angiogênese é produzido por células tumorais, fibroblastos, entre outras e estimula proliferação e migração de células endoteliais permitindo por meio dessa interação a formação de um microambiente favorável ao processo de angiogênese (BYRNE et al., 2015).

Até mesmo as células endoteliais ao secretar PDGF recrutam pericitos, células que revestem os vasos sanguíneos e possuem relevante importância na estabilização e no suporte desses vasos, além disso, exercem funções de interação com outras células que estão em seu microambiente tornando-o mais propício para o desenvolvimento tumoral (MONTIEL, 2011).

TABELA 1. Resumo dos principais fatores pró angiogênicos secretados pelo microambiente tumoral e seus mecanismos de ação.

FATORES PRÓ ANGIOGÊNICOS	MECANISMOS DE AÇÃO
PDGF - Fator de crescimento derivado de plaqueta	Recrutamento e proliferação de fibroblastos - CAFS e Macrófagos
CAFS - Fibroblastos associados ao tumor	Estimulam diretamente a proliferação de células neoplásicas por meio da provisão de vários fatores de crescimento como HGF e VEGF, hormônios e citocinas a depender do local onde estão inseridos
HGF - Fator de crescimento de hepatócitos	Estimulam a proliferação de células endoteliais
VEGF- Fator de crescimento endotelial vascular)	Estimula proliferação e migração de células endoteliais , CAFS e Macrófagos.
Macrófagos	Liberam EGF -fator de crescimento epidérmico.

Além dos fatores de crescimento, a hipóxia é um enorme promotor da angiogênese pois leva à produção de fatores angiogênicos pelas células cancerígenas que irão atuar no recrutamento e proliferação celular. Os processos de hipóxia e angiogênese associados podem selecionar células cancerígenas com fenótipos mais invasivos (YEO, 2003). Para que a angiogênese ocorra é necessário a existência de diversos processos complexos, entre eles a remodelação da matriz extracelular, migração de células endoteliais, diferenciação, anastomose capilar e proliferação celular, os quais recebem interferências de fatores de crescimento que são secretados pelo próprio tumor (Figura 1) (TIAN et al., 2015).

Tumor Vascularization

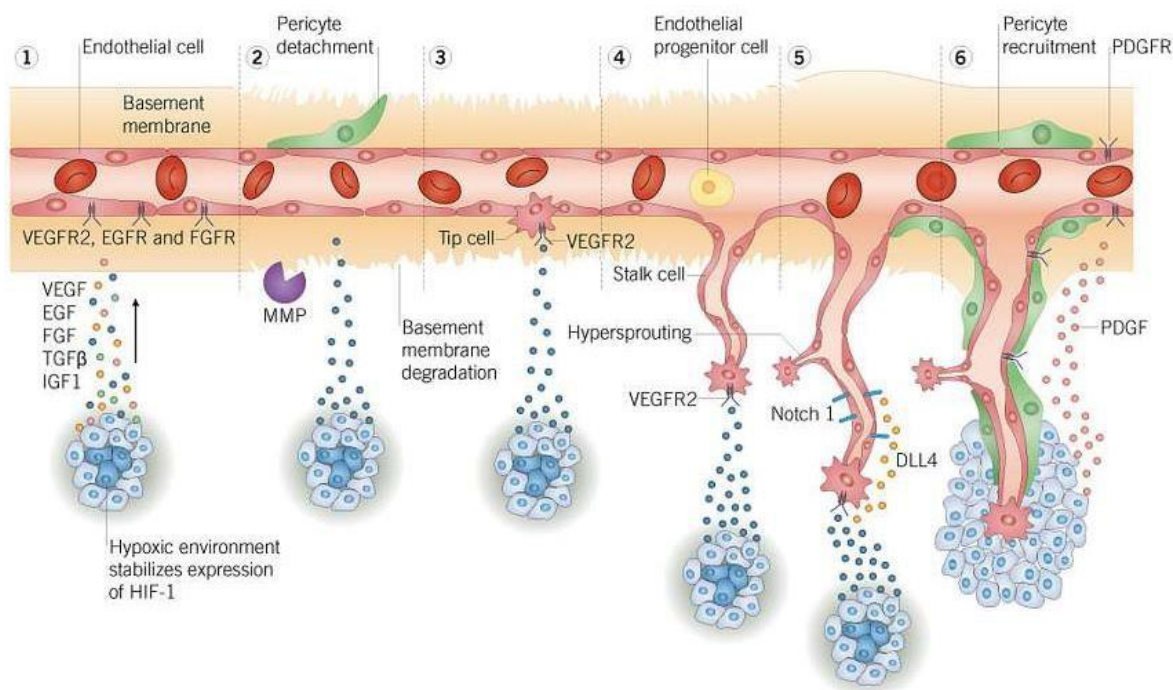


Figura 1. Esquema demonstrando a interação entre fatores de crescimento no estímulo a angiogênese. A hipóxia induz a expressão de fatores pró angiogênicos, dos quais o VEGF é o mais importante. A hipóxia também regula positivamente a expressão da protease para degradação da membrana basal e descolamento de pericitos. Células endoteliais especializadas - células de ponta-migram ao longo do gradiente de fator angiogênico. As células endoteliais são diferenciadas em células-tronco altamente proliferativas que compõem o corpo principal do novo vaso. O VEGF estimula a proliferação de VEGFR2. PDGF estimula a fixação de pericitos e reduz a proliferação e a sensibilidade do VEGF. O suprimento sanguíneo estimula ainda mais o crescimento do tumor. Fonte: Cancer Research Product Guide Edition 3, 2015.

A QM atua sobre a angiogênese sobre três aspectos específicos. O primeiro é o efeito citotóxico direto nas células endoteliais dos vasos sanguíneos, devido à exposição contínua que garante níveis regulares de fármacos circulantes. O segundo mecanismo de ação antiangiogênica ocorre de forma secundária, devido a inibição da proliferação e apoptose de células endoteliais presentes nos vasos tumorais. Por fim, o terceiro aspecto se dá devido a alteração no recrutamento de células progenitoras endoteliais (CEPs) derivadas da medula óssea, necessárias para a expansão dos vasos sanguíneos do tumor (PASQUIER et al., 2010).

As células progenitoras endoteliais derivadas da medula óssea são alvo direto da quimioterapia metronômica e sua destruição causa inibição dos fatores de

crescimento angiogênicos. A inibição do crescimento dos vasos sanguíneos se dá através da diminuição seletiva da proliferação e/ou indução de apoptose de células endoteliais ativas, inibição da migração endotelial e queda na viabilidade das CEPs circulantes (PASQUIER ET AL., 2010).

Inúmeros fatores de crescimento antiangiogênicos endógenos foram identificados quando instituída a QM, um deles se refere a trombospodina-1, que induz a apoptose das células endoteliais. A trombospodina-1 é regulada positivamente em resposta a dose baixa de ciclofosfamida gerando apoptose das células endoteliais e a supressão do crescimento tumoral prolongando assim o efeito antiangiogênico (BAMPI, 2014; POLTON, 2014).

Além disso, a densidade capilar no tumor está relacionada com um aumento da sua malignidade por constituírem vias de fuga para as células cancerígenas que assim podem potencialmente metastizar. Diante disso quando o neoplasma é capaz de estabelecer uma rede densa de capilares têm geralmente um pior prognóstico se comparado com tumores pouco vascularizados. O efeito antiangiogênico da quimioterapia está associada à divisão rápida endotélio associado ao tumor pois o potencial de maior efeito citotóxico se dá nas células que apresentam maior quantidade de mitoses.(MUTSAERS, 2009).

2.2.2 EFEITO IMUNOMODULADOR DA QM

Além dos efeitos anti-angiogênicos, um mecanismo adicional referente aos benefícios da QM envolve alterações nas células do sistema imunológico existentes no microambiente tumoral. Fisiologicamente as células tumorais podem ser destruídas mediadas por linfócitos T citotóxicos, células T helper e/ou células Natural Killers. Porém estes tipos de respostas imunes são influenciados por um subconjunto de linfócitos conhecidos como células T reguladoras (Treg) (MUTSAERS, 2009).

Diferindo da QC que reduz a viabilidade e o número das células dendríticas e atua na redução da imunidade do paciente, a QM atua na estimulação do sistema imunológico suprimindo células T reguladoras (HANAHAN et al., 2000). Em condições normais, as células Treg estão envolvidas na prevenção de doenças autoimunes, mas no microambiente tumoral, essas células modulam negativamente o sistema imunológico causando supressão do mesmo (MUTSAERS, 2009).

A supressão das células Treg circulantes eleva a proliferação de células T periféricas no microambiente tumoral e conseqüente destruição das células tumorais. Sendo assim, a QM tem efeitos imunomoduladores devido sua ação

supressora de linfócitos Treg, atuação na modulação positiva e consequente ativação das células dendrites otimizando a resposta imune tumoral. (BURTON et al., 2011).

Alguns pesquisadores como Lana e Dobson em 2011 realizaram estudos sobre a imunologia durante a quimioterapia em cães com osteossarcoma e linfoma e observaram que houve queda na quantidade de células T e respostas de anticorpos, corroborando com o pressuposto de que a quimioterapia induz imunossupressão (LANA, 2011; DOBSON, 2011).

2.2.3 EFEITO CITOTÓXICO

O efeito citotóxico da QM atua direto nas células endoteliais dos vasos sanguíneos devido à exposição contínua das drogas citotóxicas que garantem níveis regulares de fármacos circulantes. As células endoteliais demonstram sensibilidade intrínseca que permite que doses baixas da quimioterapia atuem de maneira que os tecidos saudáveis possam ser relativamente protegidos enquanto os novos vasos sanguíneos do tumor são inibidos seletivamente. Apesar da quimioterapia metronômica não possuir grande capacidade de induzir a apoptose, é capaz de induzir a senescência desempenhando assim importante função no controle da proliferação tumoral (LARA, 2012).

3. INDICAÇÕES

A quimioterapia metronômica é uma nova modalidade de tratamento dentro da classificação dos agentes antineoplásicos que visa o controle tumoral, não necessariamente a cura. Assim, sua indicação se restringe a neoplasias em recidiva, irrissecáveis, resistentes a quimioterapia convencional, nas situações onde o paciente se encontra debilitado devido a comorbidades oriundas da idade avançada –cardiopatias, hepatopatias, doenças renais - ou da própria progressão tumoral – metástases - onde a execução do protocolo de quimioterapia convencional torna-se inadequado, ou ainda se o tutor é contra a quimioterapia convencional (MUTSAERS, 2009).

Alguns estudos demonstram eficácia maior em tratamento de tumores como o osteossarcoma metastático, carcinoma prostático metastático, sarcoma histiocítico, sarcomas de tecidos moles, adenocarcinoma mamário metastático, adenocarcinoma pulmonar, mastocitoma, melanoma em cavidade oral, adenocarcinoma apócrino, sarcoma pulmonar, fibrossarcoma, carcinomas de

células transicionais e hemangiossarcoma, sugerindo assim que estes respondem melhor a esta modalidade de quimioterapia (MARCHETTI, et al. 2012.)

4. PROTOCOLOS

Uma classe de agentes anti-neoplásicos bastante utilizada tanto na quimioterapia convencional quanto na QM é a dos alquilantes. Estes reagem com as bases purinas e pirimidina no DNA ao adicionar um grupo alquil e causa alterações que impedem a função normal do ácido nucleico. Por serem fármacos inespecíficos destroem tanto células latentes quanto as em divisão, as quais são mais sensíveis. Desta forma, são eficazes contra tumores de crescimento lento e rápido. Esta classe de antineoplásicos inclui as mostardas de nitrogênio (ciclofosfamida e clorambucil), nitrosourea (lomustina e carmustina) e outros (SASAKI E SHIMODA, 2015).

Os protocolos de QM utilizam a dose mínima biologicamente eficaz de fármacos citotóxicos (MUTSAERS, 2009). As drogas mais comumente instituídas nos protocolos incluem ciclofosfamida, lomustina, metotrexato, etoposídeo, clorambucil e capecitabina (PENEL et al., 2012).

Para realizar os cálculos de dose dos quimioterápicos considera-se a área do corpo do paciente (m^2). Para facilitar a conversão e cálculos, tabelas como a seguir servem de base (Tabela 2).

Tabela 2. Conversão da área de superfície corporal. Peso corporal em kg por m². Retirada do livro do Withrow, pág 171,Chapter 11 / Cancer Chemotherapy,2007.

TABLE 11-2 Body Surface Area Conversion Charts (Body Weight in kg to m ²)					
WEIGHT TO BODY SURFACE AREA CONVERSION CHART—DOGS					
kg	m ²	kg	m ²	kg	m ²
0.5	0.064	17.0	0.668	34.0	1.060
1.0	0.101	18.0	0.694	35.0	1.081
2.0	0.160	19.0	0.719	36.0	1.101
3.0	0.210	20.0	0.744	37.0	1.121
4.0	0.255	21.0	0.769	38.0	1.142
5.0	0.295	22.0	0.785	39.0	1.162
6.0	0.333	23.0	0.817	40.0	1.181
7.0	0.370	24.0	0.840	41.0	1.201
8.0	0.404	25.0	0.864	42.0	1.220
9.0	0.437	26.0	0.886	43.0	1.240
10.0	0.469	27.0	0.909	44.0	1.259
11.0	0.500	28.0	0.931	45.0	1.278
12.0	0.529	29.0	0.953	46.0	1.297
13.0	0.553	30.0	0.975	47.0	1.302
14.0	0.581	31.0	0.997	48.0	1.334
15.0	0.608	32.0	1.018	49.0	1.352
16.0	0.641	33.0	1.029	50.0	1.371

Na quimioterapia convencional o uso da ciclofosfamida é realizado por via oral nas doses de até 300 mg/m² ou intravenosa até 250 mg/m² para o tratamento de carcinomas, sarcomas e linfomas (DALECK et al.,2016). Nos protocolos metronômicos as doses variam de 12,5 mg/m² a 25mg/m² por via oral, promovendo efeitos antiangiogênicos e imunomoduladores quando utilizados de forma única ou quando combinado a outras substâncias (DOBSON,2014).

O protocolo instituído por BURTON e colaboradores, em 2001, no estudo de 11 cães com sarcoma de tecidos moles, ao utilizar ciclofosfamida na dose de 15mg/m², a cada 24 horas, gerou a diminuição da densidade dos vasos sanguíneos no microambiente do tumor. Entretanto, mesmo quando utilizada em baixas doses, a ciclofosfamida pode induzir cistite hemorrágica estéril devido a irritação da bexiga causada pela acroleína, metabólito da ciclofosfamida produzida pelo citocromo P450 no fígado. Na tentativa de minimizar esse efeito colateral, alguns cuidados devem ser tomados no manejo, como por exemplo o estímulo à ingestão hídrica abundante (CHARNEY et al.,2003). Estudos realizados por LARA em 2012 demonstraram que a irritação se potencializa quando administrada a longo prazo em aproximadamente 22% dos casos quando se utiliza a dose de 25mg/m², porém nos estudos em que se utilizou doses menores entre 10 e 15 mg/m² houve queda na prevalência em torno de 10%.

A administração concomitante de um agente uroprotetor como 2-mercaptoetanossulfonato de sódio - Mesna é usada em humanos tratados com ciclofosfamida, porém não é associada com frequência nos protocolos de tratamento dos pacientes veterinários. Normalmente a cistite hemorrágica estéril é auto-limitante e cessa logo após a interrupção da terapia com ciclofosfamida. (CHARNEY et al., 2003). Embora não exista tratamento específico, o uso da oxibutinina cloreto na dosagem de 0,2 a 0,3 mg/kg administrado por via oral 2 a 3 vezes ao dia pode auxiliar no combate aos sinais clínicos. Uma vez que a cistite se desenvolve, a ciclofosfamida não deve ser administrada novamente (CHARNEY et al., 2003). Além disso, outros efeitos deletérios estão associados ao uso da ciclofosfamida, como supressão da medula óssea e efeitos gastrointestinais (COLLETTE et al., 2015).

O Clorambucil é também um agente alquilante muitas vezes utilizado em alternativa a ciclofosfamida por não causar cistite hemorrágica estéril (LEACH et al., 2012). É indicado nos protocolos de tratamento para combater leucemia linfocítica crônica, linfoma e mieloma, possui baixa toxicidade para células da medula óssea e do trato gastrointestinal tornando-se assim uma atraente opção para uso em quimioterapia metronômica. Os estudos demonstram que baixas doses de clorambucil e ciclofosfamida são bem tolerados em protocolos de QM com baixa prevalência de toxicidade. (TIAN et al., 2015).

Outra opção de agente antineoplásico é a Lomustina que é altamente lipofílica e por isso facilmente distribuído por todo o sistema nervoso central. (HEADING et al., 2011). De acordo com TRIPP e colaboradores (2011), os efeitos da lomustina na dose de 2,84 mg/m²/ via oral, administrada de forma metronômica em 81 cães que possuíam diferentes neoplasmas refratários à quimioterapia convencional foram positivos, porém alguns cães apresentaram efeitos gastrointestinais, mielossupressão, hepatotoxicidade e nefrotoxicidade.

De acordo com estudos realizados por ELMSLIE (2008), cães diagnosticados com sarcoma de tecidos moles submetidos a protocolos com ciclofosfamida 10 mg/m², via oral administrados a cada 24 horas, associado a piroxicam 0,3mg/kg, via oral a cada 24 horas, apresentaram 40% de ocorrência de efeitos colaterais, com intervalo livre da doença de 410 dias, superior ao intervalo encontrado no controle que foi de apenas 211 dias.

Outro estudo realizado por LANA e colaboradores (2007) avaliou o uso de quimioterapia metronômica em cães com hemangiossarcoma com protocolo de ciclofosfamida na dose de 12,5 a 25 mg /m² associada a etoposídeo 50 mg/m² e piroxicam 0,3mg/kg. Os resultados apresentaram baixos efeitos colaterais e sobrevida de 178 dias, superior a de 133 dias do protocolo convencional realizado com doxorrubicina.

LARA (2012) realizou um estudo com 36 cães com diferentes neoplasias, sendo 13,8% possuidores de metástases regionais e 50% metástases à distância. O fármaco de escolha foi o clorambucil na dose de 4 mg/m², via oral, de uso diário. Observou-se três casos de remissão completa do câncer, 17 casos de estabilização da e a sobrevida média foi de 153 dias com baixos índices de toxicidade. Na TABELA 3 um resumo dos estudos citados acima.

TABELA 3. Resumo dos estudos clínicos com terapia metronômica citados neste trabalho.

TIPO DE TUMOR	PROTOCOLO	Nº DE CÃES	RESULTADOS	PESQUISADO R
Sarcoma de tecido mole com ressecção completa	ciclofosfamida 10mg/m ² piroxicam 0.3mg/kg oral diário ou em dias alternados	30 tratados e 55 controle	Período livre da doença:410 dias versus 211 dias sem tratamento	R.E.ELMSLIE, 2008
Hemangioossarcoma Esplênico	Ciclofosfamida 12.5-25mg/m ² oral,diário;etoposídeo 50mg/m ² oral,diário e piroxicam 0.3mg/kg oral, diário.	9 tratados e 24 controle	Tempo de sobrevivência médio de 178 dias semelhante ao obtido utilizando doxorubicina em DMT, entretanto, apresentam menor toxicidade e baixo custo	LANA. et.al.,2007
Diferentes neoplasias	clorambucil 4 mg/m ² , via oral, diário.	36	3 casos de remissão completa do câncer, 17 casos doença estável, 153 dias sobrevida média com baixos índices de toxicidade.	LARA, 2012
Sarcoma de tecidos moles	ciclofosfamida 15 mg /m ² ,oral, diário.	11	Gerou resultados como a diminuição da densidade dos vasos sanguíneos microambiente do tumor.	BURTON et al. -2011
Diferentes neoplasmas	lomustina 2,84 mg / m ² /oral, diário.	81 refratários a QC.	Efeitos antiangiogênicos e imunomoduladores,porém alguns cães apresentaram efeitos gastrointestinais, mielossupressão, hepatotoxicidade e nefrotoxicidade.	TRIPP et al.- 2011

4.1 ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINE)

Outros fármacos com propriedades antiangiogênicas são frequentemente adicionados aos protocolos como os anti-inflamatórios não esteroidais e agentes antivasculares como os inibidores da tirosina quinase (LORIMIER E FAN, 2010).

A administração dos antiinflamatórios não esteroidais (AINE) tem se mostrado forte aliado no combate ao câncer, visto que inibem também a formação das enzimas ciclooxigenase 1 e 2 (COX-1 COX-2). Além de serem amplamente utilizado como adjuvantes no controle analgésico do câncer, seus efeitos potencialmente antineoplásicos foram investigados mais recentemente (FONSECA-ALVES ET AL., 2014; LORIMIER E FAN, 2010).

A COX2 é uma coenzima pró inflamatória que a própria existência tumoral estimula a produção e induz a neoformação de vasos por meio do aumento da produção de fator de crescimento do endotélio vascular VEGF contribuindo de forma indireta para o crescimento e suprimento tumoral. Alguns estudos também associam a COX2 com a produção e atividade de células T reguladoras (ELMSLIE et al., 2008). Ao inibir a COX1 e COX2, os AINEs impedem também a síntese de eicosanóides via cascata de ácido araquidônico. Há uma variação na especificidade, reduzindo a síntese de prostaglandinas (PGE2) que desempenham papel importante na inflamação (LORIMIER E FAN, 2010).

Entre os AINEs, fármacos como o piroxicam 0,3mg/kg e celecoxibe 2mg/kg recebem destaque. O piroxicam inibe a COX2 e é considerado um potencial agente antiangiogênico, pois a PGE2 tem efeitos pró-angiogênicos (MOHAMMED et al., 2002). Os principais efeitos colaterais relacionados ao uso dos AINEs são distúrbios gastrointestinais e toxicidade renal ou hepática, além de afetar a função plaquetária provocando uma interferência significativa no resultado de testes de função plaquetária e tempo de sangramento (Ferreira et al., 2009). Diante disso os pacientes devem ser constantemente monitoradas através de exames laboratoriais durante o tratamento e avaliados quanto a indicação do uso dos AINEs. (MASFERRER et al., 2000).

4.2 INIBIDORES DA TIROSINA QUINASE

Tirosina quinase é uma classe de proteínas que atuam na fosforilação de outras enzimas regulando uma variedade de processos celulares. Os receptores de tirosina quinase são uma subclasse de receptores de fatores de crescimento e estão localizados na superfície celular. A sua ativação está relacionada ao crescimento e à metastização tumoral, assim como com a neovascularização tumoral (BAMPI, 2014).

Com a fosforilação, as tirosinas quinases são capazes de alterar a estrutura química de proteínas e ativar ou desativar funções nas células. Os receptores de tirosina quinase participam dos processos de proliferação celular e também da angiogênese tumoral por meio dos fatores de crescimento endotelial (VEFG) e o do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) (DALECK et al., 2016).

Existem diferentes tipos de tirosina quinase que requerem ativação por proteínas antes de iniciarem a fosforilação de outro aminoácido. Esses grupos são chamados de receptores de tirosina quinase compostos que só fosforilam após o estímulo de uma molécula ligante. Essa reação desencadeia a cascata de mensageiros químicos dentro da célula que gera estímulo para produção ou inibição de enzimas. Essas quinases normalmente requerem um ligante para ativa-las, mas as formas mutantes não (SILVA et.al, 2019).

Os receptores com mal funcionamento devido a mutações do gene que codifica essas proteínas podem torna-las superativas, constantemente fosforilando a tirosina em outras enzimas independentemente de serem requisitadas. Esse descontrole pode inúmeras vezes acarretar em estímulo exacerbado à proliferação celular e corroborar para formação de câncer (SILVA et.al,.2019).

Os inibidores de tirosina quinase são usados para impedir a ativação da tirosina quinase e impedir fosforilação do substrato e conseqüente surgimento de neofomações. Fármacos como toceranib (Palladia), matesitinib (Masivet) e imatinib têm sido utilizados com bons resultados em cães (CABRAL, 2013).

Ademais, os inibidores de tirosina quinase agem bloqueando a ligação da molécula de ATP ao receptor. Isso ocorre por meio do mecanismo de inibição competitiva que impede que a fosforilação e o envio de sinais para a proliferação celular e a angiogênese aconteça. A utilização dos inibidores da tirosina quinase é benéfica até mesmo para os pacientes que não apresentam mutação no proto-oncogene C-KIT, pois a ação desses fármacos também é presente no processo de angiogênese (DALECK et al., 2016).

O CD117 ou a proteína KIT é um receptor de tirosina quinase, e é o produto proteico do proto-oncogene C-KIT (SEVER et al., 2000), utilizado como marcador de superfície celular para identificar determinados tipos de células progenitoras hematopoiéticas da medula óssea (JUBB, KENEDDY et al., 2016). Alguns exemplos de receptores de tirosina-quinase são os receptores de citocinas livres KIT e receptor 2 do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR2) que são alteradas em vários tipos de neoplasias (LONDON, 2009).

O Toreranib inibe o VEGFR-2 e o fator de crescimento derivado de plaqueta (PDFG) nos pericitos, causa assim um efeito antiangiogênico. Ao inibir o gene KIT nas células tumorais causa um efeito antiproliferativo. A inibição

simultânea destes receptores de tirosina quinase bloqueia vários processos necessários para o crescimento do tumor.

Ademais, a associação de toceranib (2,75 mg/kg, em dias alternados) à QM com ciclofosfamida oral (15 mg/m², a cada 24h) promoveu redução do número e do percentual de linfócitos T reguladores no sangue periférico de cães com diferentes tipos de neoplasias malignas como por exemplo linfoma recidivante. (DALECK et.al. ,2016).

Apesar de poderem apresentar efeitos adversos como diarreia, anorexia, letargia, neutropenia, êmese entre outros, os inibidores de tirosina quinase são considerados fármacos seguros e podem ser associados para outras formas de quimioterapia. (LONDON, 2009)

5. QUIMIOTERAPIA CONVENCIONAL x QUIMIOTERAPIA METRONÔMICA

O conceito de quimioterapia é uma opção de tratamento ao câncer que age de forma sistêmica utilizando medicamentos citotóxicos capazes de induzir danos químicos as células em divisão celular, gerar cito redução tumoral ou até mesmo a remissão completa de alguns cânceres. A quimioterapia convencional causa danos em células de rápida divisão, incluindo não só células tumorais, mas também células de tecidos hígidos. Quando administrada nos protocolos convencionais que utilizam a dose máxima tolerada pelo paciente (DMT), gera destruição de tecido tumoral e de tecidos saudáveis, pois são inespecíficas e tem ação citotóxica e citostática (KERBEL E KAMEN, 2004).

Sua ação mais efetiva ocorre em células de elevado potencial mitótico e justamente por isso células da medula óssea, sistema linfóide, trato gastrointestinal, epiderme e órgãos reprodutivos são especialmente suscetíveis. Isso fatalmente implica na aparição de efeitos colaterais e necessidade de tratamento suporte concomitante. Para minimizar esses efeitos e oferecer ao organismo tempo para recuperação histológica, preconiza-se a implementação de intervalos de tempo entre a administração dos fármacos antineoplásicos que variam a depender do protocolo (MUTSAERS, 2009).

Devido a rápida taxa de divisão do endotélio associado ao tumor, alguns quimioterápicos tradicionais demonstram características antiangiogênicas também. Entretanto, os intervalos de tempo entre os ciclos de quimioterapia tradicional estipulados para que haja a recuperação desses tecidos favorece a sobrevivência e regeneração de células endoteliais, permitindo a persistência da angiogênese do tumor (LIU et al., 2011).

Nesse período em que o organismo está de certa forma se recuperando e buscando reconstruir os tecidos fisiológicos que foram lesados, muitas vezes os tecidos tumorais e células endoteliais que compõem as redes de vasos que

oferecem aporte ao tumor se refazem também. Além disso, esses espaçamentos entre as sessões podem gerar resistência ao quimioterápico (LIU et al., 2011)

Diferindo da Quimioterapia convencional (QC), a quimioterapia metronômica preconiza doses baixas e regulares que proporcionam níveis contínuos de fármaco antineoplásicos circulante (Tabela 4). Sendo assim, os efeitos colaterais são bem inferiores, não havendo a necessidade de impor intervalos longos. Isso garante ação ininterrupta sobre as células endoteliais, tendo efeito antiangiogênico sobre o microambiente tumoral (MUTSAERS, 2007).

Tabela 4. Quadro comparativo entre a quimioterapia convencional e metronômica.

QUIMIOTERAPIA CONVENCIONAL	QUIMIOTERAPIA METRONÔMICA
Dose máxima tolerável (DMT)	Doses baixas
Aplicações com intervalos Célula alvo: células tumorais em proliferação	Aplicação contínua Célula alvo: Microambiente tumoral
Objetivo: Erradicação tumoral Toxicidade para o paciente: Alta, grandes incidências de efeitos colaterais	Objetivo: Controle tumoral Toxicidade para o paciente: baixa, pouca incidência de efeitos colaterais

6. VANTAGENS E DESVANTAGENS

As vantagens da QM são inúmeras, a começar por possuírem menor efeito tóxico ao organismo em decorrência das doses que são mais baixas. Associado a isso têm-se a menor incidência de efeitos colaterais agudos como diarreia, vômito, e outros que podem sim ocorrer, mas em menor frequência e menos intensidade em comparação a QC (MUTSAERS, 2007).

Possuem menor custo e maior facilidade de aplicação já que os protocolos contam com a administração oral do fármaco comumente aplicado pelo próprio tutor do paciente, reduzindo assim o tempo de permanência em ambiente hospitalar. Porém, é importante ressaltar que alguns cuidados devem ser tomados na realização da QM oral. Entre os cuidados, destaca-se impedir que gestantes, lactantes e crianças entrem em contato com o medicamento, o uso obrigatório de dois pares de luvas de procedimento ao manusear o fármaco, evitar fragmentação de comprimidos, o armazenamento correto do fármaco, cuidados ao descartar

dejetos do paciente, utilizando para tal luvas de procedimento, respeitar as orientações do médico veterinário no quesito horário de administração do fármaco, realizar exames periódicos que incluem exames de imagem e laboratoriais e retornos médicos para monitoramento do paciente entre outros (RODASKI S., DE NARDI ,2008)

É uma boa escolha terapêutica em situações em que o tumor é irressecável, em neoplasias recidivantes, quando o paciente já possui outras comorbidades que tornem o uso da QC impraticável ou em situações de pacientes com metástases (LIU et al., 2011).

Com relação às desvantagens, por se tratar de uma modalidade relativamente nova, existem ainda muitos desafios na definição de protocolos e na realização de uma avaliação mais sistemática que conte com estudos em larga escala (KERBEL, 2007; ELMSLIE ET AL., 2008; BURTON ET AL., 2011).

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A quimioterapia metronômica é uma modalidade de terapia antineoplásica relativamente nova, ainda pouco utilizada na medicina veterinária e carece de estudos e pesquisas na área a fim de estabelecer e adequar as doses efetivas para cada tipo de neoplasia. Difere da quimioterapia convencional no que diz respeito a dose, toxicidade, célula alvo, entre outros, e não substitui o tratamento convencional, mas pode ser reconhecida como uma alternativa no tratamento paliativo de pacientes com neoplasias metastáticas, tumores irressecáveis, em casos de resistência ao quimioterápico ou em casos onde o tutor opta por não fazer a quimioterapia convencional (ELMSLIE et al., 2008).

Apesar da maioria dos pacientes veterinários responderem bem a QM, efeitos indesejáveis podem ocorrer e os pacientes submetidos a protocolos metronômicos devem ser avaliados periodicamente para possíveis reajustes de doses e fármacos, a escolha do oncologista veterinário. Alguns fatores como a baixa toxicidade, conveniência da administração oral e o baixo custo tornam os protocolos de QM atraentes na oncologia veterinária. O objetivo de usar essa nova abordagem terapêutica se restringe ao controle da doença, mantendo-a estável com intuito de prolongar a sobrevivência do paciente mantendo a qualidade de vida do mesmo (WITHROW, 2013).

8.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAMPI VF, DA SILVA JLB, DE OLIVEIRA LBO, Lametschwandtner A .**Efeitos do maleato de sunitinibe e da quimioterapia metronômica na microangioarquitetura do carcinoma oral de células escamosas em bolsa jugal de hamster sírio.** Pontifícia universidade católica do rio grande do sul faculdade de medicina pós-graduação em medicina e ciências da saúde. Porto Alegre.2014

BURTON, J.H., L.MITCHELL, D.H. THAMM, S.W. DOW AND B.J. BILLER., **Low-dose cyclophosphamide selectively decreases regulatory T cells and inhibits angiogenesis in dogs with soft tissue sarcoma.** J. Vet. Intern Med., 25: 920-926, 2011.

BYRNE, K., K.J. LEVINS AND D.J. BUGGY. **Can anesthetic-analgesic technique during primary câncer surgery affect recurrence or metastasis?** Can. J. Anaesth. 10.1007/s12630-015-0523-8, 2015.

CABRAL ASRM, XAVIER AMG, LOURENÇO F, VICENTE GEV .**Depuração Plasmática de Creatinina Exógena em Cães Submetidos a Protocolos Terapêuticos de Quimioterapia.** Universidade de Lisboa. Lisboa, 2013.

CHARNEY SC, BERGMAN PJ, HOHENHAUS AE et al: **Risk factors for sterile hemorrhagic cystitis in dogs with lymphoma receiving cyclophosphamide with or without concurrent administration of furosemide: 216 cases (1990-1996),** J Am Vet Med Asso 222:1388-1393, 2003.

COLLETTE, S.A., S.D. ALLSTADT, E.M. CHON, A.N. SMITH AND L.D. GARRETT et al. **Treatment of feline intermediate- to high-grade lymphoma with a modified university of Wisconsin-Madison protocol: 119 cases (2004-2012).** Vet. Comp. Oncol. 10.1111/vco.12158, 2015.

DALECK, C.R., et al. **Mastocitoma.** In: DALECK, C.R.; DE NARDI, A. B. Oncologia em Cães e Gatos. 2ª ed. São Paulo: Roca, 2016.

DOBSON, J. **Reducing the side effects of cyclophosphamide chemotherapy in dogs.** Vet. Rec., 174: 248-249, 2014.

ELMSLIE RE, GLAWE P, DOW SW .**Metronomic Therapy with Cyclophosphamide and Piroxicam Effectively Delays Tumor Recurrence in Dogs with Incompletely Resected Soft Tissue Sarcomas.** Journal of Veterinary Internal Medicine, 22, 1373-1379, 2008.

Ferreira BC, Santos KL, Rudolph SC, Alcanfor JDX, Cunha LC. Estudo dos medicamentos utilizados pelos pacientes atendidos em laboratórios de análises clínicas e suas interferências em testes laboratoriais: uma revisão da literatura. Rev. Eletr. Farm. 6(1): 33-43, 2009.

FOLKMAN J .**Tumor angiogenesis: Therapeutic implications.** N Engl J Med 285:1182–1186, 1971.

FOLKMAN J: **Endogenous angiogenesis inhibitors,** *Apmis* 112: 496-507, 2004.

FONSECA-ALVES, C.E., F. ELIAS AND S.G. CALAZANS. **Cyclooxygenase inhibitor associated with carboplatin in treatment of metastatic nasal carcinoma in dog.** Case Rep. Vet. Med. 10.1155/2014/817930, 2014.

HANAHAN D, BERGERS G, BERGSLAAND E Less is more, regularly: **metronomic dose of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice.** The Journal of Clinical Investigation, 105, 8, 1045-1047, 2000.

HEADING, K.L., L.K. BROCKLEY AND P.F. BENNETT. **CCNU (Iomustine) toxicity in dogs: A retrospective study (2002-07).** Aust. Vet. J., 89: 109-116, 2011.

JUBB e KENNEDY et al. **Neoplastic and Reactive Diseases of the Skin.** In: JUBB e KENNEDY et al. Pathology of domestic animals. 6^a ed. Canadá: Elsevier, 2016.

KERBEL,R.S.;KAMEN,B.A. **Antiangiogenic basis of low-dose metronomic chemotherapy.** *Nat. Ver.Cancer*,v.4, p.423-436,2004.

LANA, S.E. AND J.M. DOBSON,. **Principles of Chemotherapy.** In: BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology, Dobson,J.M. and B.D.X. Lascelles (Eds.). 3rd Edn.,British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, UK., ISBN-13: 9781905319213, pp: 60-79, 2011.

LARA,A. **La terapia metronómica en oncología veterinaria** DVM, MSc, PhD, Dip. ACVIM & ECVIM-CA (Oncology), PgCert MedEd, MRCVS Lecturer in Oncology The Royal Veterinary College, Hatfield, United Kingdom,2012.

LEACH, T.N., M.O. CHILDRESS, S.N. GREENE, A.S. MOHAMED AND G.E. MOORE et al. **Prospective trial of metronomic chlorambucil chemotherapy in dogs with naturally occurring cancer.** Vet. Comp. Oncol., 10: 102-112, 2012.

LIU, Y., Z.P. HAN, S.S. ZHANG, Y.Y. JING AND X.X. BU et al.**Effects of inflammatory factors on mesenchymal stem cells and their role in the promotion of tumor angiogenesis in colon cancer.** J. Biol. Chem., 286: 25007-2015, 2011.

LONDON, C.A. **Tyrosine kinase inhibitors in veterinary medicine.** Topics Companion Anim. Med., 24: 106-112, 2009.

LORIMIER, L.P. AND T.M. FAN. **Assessment and Management of Pain in Cancer Patient.** In: Cancer Management in Small Animal Practice, Henry, C.J. and M.L. Higginbotham (Eds.). 1st Edn., Elsevier, Maryland Heights, MO., USA.,ISBN: 9781416031833, pp: 177-179, 2010.

MARCHETTI, V.; GIORGI, M.; FIORAVANTI, A. et al. **Firstline metronomic chemotherapy in a metastatic model of spontaneous canine tumors: a pilot study.** Investigat. New Drugs, v. 30, n. 4, p. 1725-1730, 2012.

MASFERRER, J.L., K.M. LEAHY, A.T. KOKI, B.S. ZWEIFEL AND S.L. SETTLE et al. **Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors.** Cancer Res.,60: 1306-1311, 2000.

MOHAMMED SI, BENNETT PF, CRAIG BA et al: **Effects of the cyclooxygenase inhibitor piroxicam on tumor response, apoptosis, and angiogenesis in a canine model of human invasive urinary bladder cancer,** Cancer Res 62:356-358, 2002.

MONTIEL-EULEFI, ENRIQUE et al . **Los Pericitos: Nuevos Enfoques en la Terapia Regenerativa, Patología Cerebrovascular y Cáncer**. Int. J. Morphol., Temuco , v. 29, n. 3, p. 769-781, sept. 2011 . Disponible en <https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071795022011000300017&lng=es&nrm=iso>.accedido em 21 nov. 2019. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022011000300017>.

MUTSAERS AJ. CHEMOTHERAPY: **New uses for old drugs**. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37,1079-1090, 2007.

MUTSAERS, A.J. **Metronomic Chemotherapy**. *Topics in Companion Animal Medicine (Oncology)*, v.24, p.137-143,2009

NUNES F. C , CAMPOS C. B , LAVALLE G.E. **Cadernos Técnicos de Veterinária e Zootecnia**, nº 70 - UFMG,61-68, 2013

PASQUIER, E., M. KAVALLARIS AND N. ANDRE. **Metronomic chemotherapy: New rationale for new directions**. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 7: 455-465, 2010.

PENEL N, ADENIS A, BOCCI G .**Cyclophosphamide–based metronomic chemotherapy: after 10 years of experience, where do we stand and where are we going?** *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 82, 40-50,2012.

POLTON G. NOVEL .**Drug approaches in veterinary cancer therapy**. *Veterinary Ireland Journal.*, 4, 1, 27-32,2014.

RIBATTI D, VACCA A, DE FALCO G et al: **Angiogenesis, angiogenic factor expression and hematological malignancies**, *Anticancer Res* 21:4333-4339, 2001.

RODASKI,S., DE NARDI AB. **Quimioterapia antineoplásica em cães e gatos**.3 ed.,302p.,2008.

RODIGHERI SM, DE NARDI AB. **Quimioterapia metronômica em cães e gatos- revisão de literatura**. *Clínica Veterinária*, 105, 40-48 ,2013.

SASAKI, K. AND M. SHIMODA. **Possible drug-drug interaction in dogs and cats resulted from alteration in drug metabolism: A mini review**. *J. Adv. Res.*, 6: 383-392, 2015.

SEVER, M., JONES, T., ROTH, L. *et al*. **Expression of CD117 (c-kit) receptor in dysgerminoma of the ovary: diagnostic and therapeutic implications**. *Mod Pathol* **18**, 1411–1416 (2005) doi:10.1038/modpathol.3800463

SILVA, BARBARA V. et al . **Proteínas quinases: características estruturais e inibidores químicos**. *Quím. Nova*, São Paulo , v. 32, n. 2, p. 453-462, 2009 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422009000200032&lng=en&nrm=iso>. access on 22 Nov. 2019.

TIAN, M., L.YU, Y. QIN, D. WANG, X. WANG AND Y. LI,. **Correlation between Metabolic Tumor Volume (MTV) and Microvessel Density (MVD) and blood-borne metastasis in colorectal carcinoma**. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 37: 521-525, 2015.

TRIPP, C.D., J. FIDEL, C.L. ANDERSON, M. PATRICK, C. PRATT, R. SELLON AND J.N. BRYAN.. *J.Vet. Intern. Med.*, 25: 278-284, 2011.

TURLEY, S., CREMASCO, V. & ASTARITA, J. **Immunological hallmarks of stromal cells in the tumour microenvironment.** *Nat Rev Immunol* 669–682 (2015) doi:10.1038/nri3902, 2015.

WITHROW, S.J. FARESE, J.P.; Surgical oncology. In: WITHROW, S.J.; VAIL, D. M.; PAGE, **Withrow e MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**, 5.ed., cap.14, p.215-259, 2013.

YEO EJ, CHUN YS, CHO YS et al: **YC-1: a potential anticancer drug targeting hypoxia-inducible factor 1**, *J Natl Cancer Inst* 95:516-525, 2003.