

Comparação de tratamentos quimioterápicos em felino com vírus da leucemia felina(FELV)**Comparison of chemotherapy treatments in feline with feline leukaemia virus(FELV)**

DOI:10.34119/bjhrv3n3-020

Recebimento dos originais: 08/04/2020

Aceitação para publicação: 07/05/2020

Thaíz Furtado Silva

Médica Veterinária pela Universidade Federal de Jataí
Instituição: Universidade Federal de Jataí
Endereço: BR 364, km 195, n° 3800, Jataí-GO, Brasil
E-mail:t.fur.silva@gmail.com

Andréia Vitor Couto do Amaral

Doutora em Ciência Animal pela Universidade Federal de Goiás
Instituição: Universidade Federal de Jataí
Endereço: BR 364, km 195, n° 3800, Jataí-GO, Brasil
E-mail:andreiavcvet@ufg.br

Henrique Trevizoli Ferraz

Doutor em Ciência Animal pela Universidade Federal de Goiás
Instituição: Universidade Federal de Jataí
Endereço: BR 364, km 195, n° 3800, Jataí-GO, Brasil
E-mail:htferraz@gmail.com

Dyomar Toledo Lopes

Doutor em Ciência Animal pela Universidade Federal de Goiás
Instituição: Universidade Federal de Jataí
Endereço: BR 364, km 195, n° 3800, Jataí-GO, Brasil
E-mail:dtl.ufg@gmail.com

Ísis Assis Braga

Doutora em Ciências Veterinárias pela Universidade Federal de Mato Grosso
Instituição: Centro Universitário de Mineiros
Endereço: Rua 22, s/n, Setor Aeroporto, Mineiros-GO, Brasil
E-mail: isis@unifimes.edu.br

Klaus Casaro Saturnino

Doutor em Ciência Animal pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Instituição: Universidade Federal de Jataí
Endereço: BR 364, km 195, n° 3800, Jataí-GO, Brasil
E-mail: klaus.sat@ufg.br

Alana Flávia Romani

Doutora em Ciência Animal pela Universidade Federal de Goiás
Instituição: Universidade Federal de Jataí
Endereço: BR 364, km 195, n° 3800, Jataí-GO, Brasil
E-mail:alana_romani@ufg.br

Dirceu Guilherme de Souza Ramos

Doutor em Ciências Veterinárias pela Universidade Federal de Mato Grosso
Instituição: Universidade Federal de Jataí
Endereço: BR 364, km 195, n° 3800, Jataí-GO, Brasil
E-mail: dguilherme@ufg.br

RESUMO

O linfoma é a neoplasia de maior prevalência em felinos, correspondendo a 90% das formações neoplásicas, sendo uma neoplasia maligna hematopoiética que tem origem em células linfóides desencadeada por inúmeros fatores, entre os quais está o vírus da leucemia felina (FeLV). O objetivo deste trabalho foi comparar dois protocolos quimioterápicos antineoplásicos (ciclofosfamida + vincristina + prednisolona e clorambucila + prednisolona), utilizados em um felino FeLV positivo, com alterações físicas compatíveis com quadro de linfoma. Um felino, portador do vírus da leucemia felina (FeLV), dois anos após a infecção apresentou os sinais clínicos como perda de peso, inapetência, diarreias e vômitos, com desidratação de grau três e mucosas normocoradas. No exame ultrassonográfico, observou-se aumento acentuado na espessura da parede intestinal na porção do íleo e da parede da vesícula urinária, além do aumento nos linfonodos mesentéricos e presença de nódulo nos rins direito e esquerdo. Mediante o quadro clínico e exame ultrassonográfico, estabeleceu-se o tratamento quimioterápico. O tratamento foi realizado duas vezes com associações das drogas ciclofosfamida, vincristina e prednisolona, chamado protocolo COP. Após a segunda dose de COP o protocolo foi mudado para clorambucila em associação com prednisolona, que apresentou menos efeitos adversos, embora, menor resposta celular comparado ao protocolo anterior. A resposta celular do COP apresentou uma remissão dos nódulos renais, dos linfonodos mesentéricos e da espessura da parede da vesícula urinária, além de reduzir o espessamento da parede intestinal acentuadamente após a primeira dose, mas com muitos efeitos colaterais inviabilizando a continuidade do tratamento.

Palavras-chave: Antineoplásicos, Ciclofosfamida, Clorambucila, Oncologia

ABSTRACT

Lymphoma is the most prevalent neoplasm in felines, corresponding to 90% of neoplastic formations, being a hematopoietic malignant neoplasm that originates in lymphoid cells triggered by numerous factors, among which is the feline leukemia virus (FeLV). The objective of this study was to compare two antineoplastic chemotherapy protocols (cyclophosphamide + vincristine + prednisolone and chlorambucil + prednisolone), used in a FeLV-positive feline with anatomical changes that present with lymphoma. A feline, who had the feline leukemia virus (FeLV), two years after the infection presented clinical signs such as weight loss, lack of appetite, diarrhea and vomiting, with grade three dehydration and normal colored mucous membranes. On ultrasound examination, there were quite marked changes in the thickness of the intestinal wall in the portion of the ileum and urinary vesicle, in addition to the increase in mesenteric lymph nodes and the

presence of a nodule in the right and left kidneys. Through the clinical picture and ultrasound examination, chemotherapy treatment was established. The treatment was performed twice with combinations of the drugs cyclophosphamide, vincristine and prednisolone, called the COP protocol. After the second dose of COP, the protocol was changed to chlorambucil in combination with prednisolone, which had less adverse effects, although, less cellular response compared to the previous protocol. The cellular response of the COP showed a remission of the renal nodules, mesenteric lymph nodes and the thickness of the urinary vesicle wall, in addition to significantly reducing the thickening of the intestinal wall after the first dose, but with many side effects preventing the continuity of treatment.

Keywords:Antineoplastics, Cyclophosphamide, Chlorambucil, Oncology.

1 INTRODUÇÃO

O linfoma é o câncer de maior prevalência entre os felinos, ocorrendo em aproximadamente 90% das formações neoplásicas (Bado, 2011; Horta e Lavallo, 2013). Trata-se de uma neoplasia maligna hematopoiética que tem origem em células linfoides de órgãos sólidos, principalmente em linfonodos, fígado e intestino, bem como renal, sistema nervoso central, medula óssea, e outros órgãos. São classificados em multicêntrico, extranodal, alimentar e mediastinal, devido as suas características anatômicas e o local de surgimento desta doença (Tomé, 2010; Bado, 2011). Vários fatores podem influenciar o seu desenvolvimento, dentre eles o vírus da leucemia felina (FeLV) e doenças inflamatórias persistentes (Horta e Lavallo, 2013).

O FeLV está relacionado às doenças infectocontagiosas de maior importância na medicina felina, sendo responsável por provocar manifestações clínicas atribuídas aos efeitos oncogênicos, citopáticos e imunossupressores (Sherding, 2013; Fonseca, 2016). É um retrovírus ácido ribonucleico (RNA) de fita simples, envelopado, pertencente à família Retroviridae, subfamília Oncoviridae, e gênero GammaRetrovírus (Sherding, 2013; Matesco, 2014; Alves et al., 2015). Possui alta prevalência entre os felinos, principalmente com idade menor que quatro anos, embora possa acometer felinos domésticos e selvagens de qualquer faixa etária (Matesco, 2014; Paula, et al., 2014). No Brasil, foi relatada maior ocorrência nos estados do Rio de Janeiro, São Paulo e Minas Gerais (Coelho et al., 2011; Matesco, 2014).

Este retrovírus apresenta a capacidade de danificar a função normal de proto-oncogênese na célula do animal, através da inserção de elementos virais via transcriptase reversa, dando origem ao câncer. Os linfomas associados ao FeLV são predominantemente

de células T (Tomé, 2010). Um estudo mostrou redução de pacientes felinos com linfoma alimentar associados com o FeLV, em decorrência da vacinação (Matesco, 2014).

Após a inoculação, o FeLV se replica nos tecidos linfoides próximos ao local de inserção (fase I) e posteriormente ocorre a distribuição viral pelos tecidos linfoides sistêmicos, monócitos e linfócitos (fase II), depois são transportados via corrente sanguínea para medula óssea e outros órgãos como linfonodos, baço e timo gerando uma resposta imune no animal (fase III). Quando o sistema imunológico é eficiente pode anular os efeitos da infecção antes de atingir o estágio de viremia. Caso o sistema imune não seja eficiente, ocorre a progressão da doença para a medula óssea, levando a liberação de células de defesa infectadas para a corrente sanguínea, após a multiplicação via mitoses (fase IV), ocasionando assim o estágio de viremia (Perrotti, 2009; Sherding, 2013; Matesco, 2014; Paula et al., 2014; Turras, 2014).

A fase de transmissibilidade é representada pela presença do vírus na corrente sanguínea, fase virêmica, ocorrendo de quatro a seis semanas após a infecção, seguindo pelo plasma (fase V), infectando as glândulas salivares, lacrimais, mamárias e do epitélio das mucosas (fase VI). Os demais órgãos e células são infectados quando o gp70, principal glicoproteína do envelope, se liga a determinados receptores celulares (CD4+, CD8+, linfócitos B do sangue, linfonodos e células mielóides) provocando a liberação do RNA viral para dentro da célula, ocorrendo o processo de transcrição pela enzima transcriptase reversa, transformando o RNA viral em DNA fita-dupla provírus, o qual é integrado ao genoma da célula hospedeira durante a divisão celular, ativando certos proto-oncogenes celulares, propiciando a mutação e transformação neoplásica celular de dois a quatro anos após a infecção (Perrotti, 2009; Sherding, 2013; Matesco, 2014; Paula et al., 2014; Turras, 2014).

Dentre as principais manifestações clínicas do linfoma, tem-se o espessamento infiltrativo difuso do intestino, provocando perda de peso, vômito, diarreia e inapetência; aumento dos linfonodos mesentéricos e periféricos; alterações estomacais; alterações hepáticas, como icterícia, alteração nos tecidos hepáticos e esplenomegalia difusa; assim como diferentes tipos de linfomas, sendo linfoma de mediastino, multicêntrico, renal, ocular, neural, cutâneo e nos sítios extranodais, ou seja, nas cavidades nasais, pulmão, coração e vesícula urinária. Além de sintomatologia como leucemia, anemia e outras citopenias, imunodepressão e infecções secundárias, distúrbios imunomediados, desordens reprodutivas e neuropatias (Perrotti, 2009; Sherding, 2013; Matesco, 2014).

O principal tratamento das neoplasias é a quimioterapia antineoplásica com drogas combinadas (Tomé, 2010; Bado, 2011). Dentre os protocolos mais conhecidos para o início do tratamento de linfomas está o COP, composto por ciclofosfamida, vincristina (Oncovin®) e prednisolona, e o CHOP, que, além da ciclofosfamida, vincristina e prednisolona, apresenta a L-aspariginase e a doxorrubicina. O CHOP é considerado mais agressivo ao paciente, com efeitos colaterais mais severos que o COP, tornando o COP o protocolo de eleição para o início do tratamento antineoplásico, sugerido por Madison-Wisconsin, sendo sua frequência de aplicação geralmente semanais, podendo durar de meses a anos (Lanore e Delprat, 2004; Bado, 2011).

Entretanto, o COP também promove diversos efeitos colaterais, o que leva muitos veterinários a optar por outros fármacos, como a clorambucila em associação com a prednisolona. Esse protocolo quimioterápico apresentou excelente resposta em linfomas de células pequenas, embora baixa resposta em linfomas com células maiores, apresenta baixo custo e fácil administração. Já a lomustina, em associação com a prednisolona, pode ser indicada como fármaco de rebote ou em casos de neoplasias cerebrais e medulares (Lanore e Delprat, 2004; Bado, 2011).

A eficácia da quimioterapia para tratamento do linfoma está relacionada com a sua precocidade. Contudo, para uma maior probabilidade de controle a longo prazo, pode-se instituir inicialmente um tratamento agressivo, antes que a neoplasia seja influenciada por outras terapias prévias ineficazes, como as cirurgias (Gilson et al., 2013). A eficácia do tratamento quimioterápico está relacionada também ao uso adequado do protocolo quimioterápico, como dose, intervalo entre sessões e modo de administração, além de obedecer ao tempo de cicatrização e a redução dos riscos de infecção no pós-operatório em casos cirúrgicos (Lanore e Delprat, 2004).

O objetivo deste trabalho é exclusivamente comparar dois protocolos quimioterápicos antineoplásicos (COP e clorambucila+prednisolona), utilizados em um felino FeLV positivo com alterações anatômicas compatíveis com quadro de linfoma, mostrando a evolução dos tratamentos e os efeitos colaterais que ambos ocasionaram no animal.

2 RELATO DE CASO

2.1 RELATO INICIAL

Um paciente felino, fêmea, de aproximadamente quatro anos de idade, sem raça definida (SRD), com diagnóstico positivo para FeLV através de kit de snaptest, apresentou perda de peso, vômito, diarreia e inapetência.

No exame físico foram observados desidratação de grau três e mucosas normocoradas. Ato contínuo, foi realizado hemograma, leucograma, bioquímica sérica (quantificação de enzimas hepáticas e renais) e exame ultrassonográfico do abdômen. Os exames hemograma, leucograma e bioquímica sérica não apresentaram alterações dignas de nota.

No exame ultrassonográfico realizado foram observados espessamento da parede intestinal na porção do íleo, medindo 0,54 por 0,98cm de espessura e 11,36cm de comprimento sem estratificação, presença nódulo no rim esquerdo e direito medindo respectivamente 1,30 por 0,66mm e 0,64 por 0,46mm, aumento dos linfonodos mesentéricos e espessamento da parede da vesícula urinária.

2.2 TRATAMENTO PRIMÁRIO COM COP

Embasado nas alterações evidenciadas no exame físico, ultrassonográfico, se tratando de uma paciente FeLV positivo com aumento dos linfonodos mesentéricos, espessamento intestinal bastante acentuado, sem estratificação, além das alterações no rim e vesícula urinária, foi determinado o diagnóstico presuntivo de linfoma e instituído o tratamento quimioterápico neoadjuvante, pois a demora nos resultados de uma possível biópsia poderia predispor a obstrução da luz do órgão pelo espessamento da parede intestinal, podendo vir a óbito, sendo o prognóstico bastante reservado.

Portanto, foi estipulado o tratamento quimioterápico antineoplásico associativo com os fármacos ciclofosfamida, vincristina e prednisolona, chamado de COP, protocolo de eleição nos casos de quimioterapia em pacientes felinos, determinado por Madison-Wisconsin, sendo realizado conforme a literatura sobre biossegurança na administração de quimioterápicos. Durante o tratamento hospitalar, o paciente foi mantido isolado dos demais animais, assim como os comedouros, bebedouro e caixa sanitária para evitar transmissão do vírus aos outros animais internados.

Iniciou-se a administração de solução de NaCl 0,9% via intravenosa (IV), após antissepsia e colocação de cateter endovenoso. Ato contínuo, procedeu-se a aplicação da

dexametasona IV, para reduzir os efeitos colaterais de provocados pelo protocolo quimioterápico. Após, foi efetuada a administração da ciclofosfamida via oral (VO), em seguida, a vincristina IV e a prednisolona por VO. O paciente foi mantido em fluitoterapia por mais cinco minutos, levando-a em seguida ao gatil de internação, onde permaneceu em observação.

No segundo dia iniciou-seantibiótico terapia com espiramicina e metronidazol, com o intuito de evitar infecções secundárias, provocadas pela imunossupressão, e citrato demaropitant para prevenção daêmese.Foram administradas também vitaminas do Complexo B (cloridrato de tiamina, cloridrato de piridoxina, cianocobalamina),além de um mg de probiótico a base de *Saccharomyces cerevisiar*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacteriumbifidium*, *Enterococcisfaecium* e *L.plantarum*, com intuito de melhorar o estado imunológico e reduzir/cessar as diarreias. Foi realizada fluidoterapia com solução de NaCl0,9% IV e via subcutânea (SC), uma vez ao dia, devido ao estado de desidratação apresentado pela paciente.

Após a aplicação do protocolo COP, a paciente começou a apresentar episódios intensos de vômitos, diarreias intermitentes, líquidas, com rajas de sangue e odor extremamente fétido, além da perda total do apetite, apresentando assim um estado de anorexia com perda da massa muscular, sendo o animal submetido a uma esofagostomia para inserção de sonda esofágica.

Entre o tratamento primário e secundário foram realizados novos exames. No hemograma, notou-se hematócrito com 17,6% (valor normal para felinos é de 24 a 45%). No exame ultrassonográfico foi observado uma leve redução no nódulo do rim esquerdo de 1,16 por 0,98mm, discreto aumento no nódulo do rim direito com 0,76 por 0,69mm, e uma redução também no espessamento da parede intestinal do íleo com 0,10 por 0,69cm de espessura e 3,71cm de comprimento.Parede da vesícula urinária e linfonodos mesentéricos apresentaram-se normais.

2.3 TRATAMENTO SECUNDÁRIO COM COP

Após a segunda dose de COP com um intervalo de uma semana, a paciente apresentou bastante apática e ainda com diversos episódios de vômitos, principalmente após alimentação e medicações feitas via sonda, além de diarreia líquida e fétida. Na ultrassonografia realizada pós a segunda dose da quimioterapia com o protocolo COP foi observada redução discreta da parede intestinal com o íleo medindo de 0,59cm de

espessura e 2,98cm de comprimento, sem alteração na parede da vesícula urinária e linfonodos mesentéricos. Os nódulos no rim esquerdo e direito não foram observados.

Dessa forma, em vez de fazer as três doses de COP como descrito no protocolo da quimioterapia para este medicamento, foram feitas somente duas doses, o qual na terceira o mesmo foi trocado pelo quimioterápico antineoplásico clorambucila, visando ter menor efeito colateral, embora algum efeito redutor sobre as células do intestino e rim, além de manter as medidas normais de vesícula urinária e linfonodos mesentéricos.

2.4 TRATAMENTO TERCIÁRIO COM CLORAMBUCILA

Antes da aplicação do COP secundário um novo leucograma apresentou redução dos níveis de leucócitos para abaixo de 2.000/ μ l, sendo aplicado filgrastim (rHu G-CSF)(Filgrastine ®). O nível de leucócito após aplicação do medicamento subiu para 35,9 mil/ μ l, no entanto, o hemograma ainda apresentava hematócrito com 16% (abaixo dos níveis normais) e presença de bastão, e o bioquímico com creatinina com 0,59mg/dl (abaixo dos níveis normais), e alanina-aminotransferase (ALT) igual a 348 U/L, onde o normal é até 0,83 U/L. Portanto, foi alterado o protocolo para aplicação de dois mg de clorambucilapor VO por três dias consecutivos com intervalo de 21 dias entre um ciclo e outro e 5 mg de prednisolonapor VO, todos os dias, no mesmo horário.

Uma semana após a troca do protocolo foi interrompido a administração do probiótico, pois as fezes apresentavam com coloração normal, menos fétidas e levemente pastosas, com pequenos episódios de náuseas e raros episódios de vômitos, ocorrendo somente após alimentação com frequência de apenas uma vez ao dia.

Após o primeiro ciclo de clorambucila, foi realizada a ultrassonografia, na qual foi observado uma redução nas dimensões do íleo medindo 2,38cm de comprimento e 0,54mm de espessura, e o nódulo renal esquerdo de 0,46 por 0,47mm, remissão das alterações na parede da vesícula urinária e dos linfonodos mesentéricos. O protocolo foi mantido devido a eficácia na resposta e redução dos sinais clínicos.

2.5 CONCLUSÃO DO CASO CLÍNICO

Quinze dias após o tratamento com a clorambucila a paciente iniciou a alimentação de ração seca em baixa quantidade, bem como a ingestão de líquidos, no entanto, foi mantido por mais algumas semanas a sonda esofágica, caso a paciente voltasse a não se alimentar adequadamente, sendo retirada um mês após o início do tratamento.

No último ultras som realizado após o segundo ciclo de tratamento com a clorambucila em associação com a prednisolona, foi observado uma regressão ainda lenta da parede intestinal medindo 0,53mm de espessura e 1,35cm de comprimento e ausência de alterações na vesícula urinária e linfonodos mesentéricos, demonstrando que aneoplasiapermanecia em remissão com o tratamento, além de presença discreta dos nódulos renais com 0,70mm por 0,54mm no rim esquerdo e ausência no rim direito.

Nos exames clínicos a paciente retornou à hidratação normal, mucosas normocoradas, fezes com formato e alguns episódios esporádicos de fezes pastosas, mas sem diarreia ou fezes líquidas, ausência de vômitos e enjoos. Deste modo manteve o protocolo conforme recomendado por Bado (2011).

Foram feitas terapias adjuvantes pensando na melhoria do bem-estar animal e na sua qualidade de vida, com manejo antiestresse, limpeza constante da caixa de areia, troca e limpeza da vasilha de ração; água mantida sempre fresca e limpa, sendo trocada regularmente, após o retorno da ingestão espontaneamente de alimentos e líquidos.

3 DISCUSSÃO

Considerando animais positivos para FeLV, deve-se ponderar a capacidade de replicação viral persistentemente em diversos órgãos, com capacidade de provocar oncogenicidade, imunossupressão e citotoxicidade, ou seja, destruir outras células através da liberação de certas substâncias nocivas, podendo atingir rins, vesícula urinária, intestino delgado e linfonodos mesentéricos, provocando linfomas, leucemias, imunodeficiência e até mesmo a morte caso não sejam tratados (Sherding, 2013). As lesões linfóides observadas nos exames de ultrassonografia deste estudo estão em acordo, portanto, com o que é descrito na literatura, ainda que não tenham sido observadas todas as lesões possíveis.

Ainda de acordo com Sherding (2013), alifomagênese gera espessamento infiltrativo difuso do intestino, podendo ocasionar obstrução parcial ou total do lúmen, provocando perda de peso, vômito, diarreia e inapetência, sinais que levaram o animal à necessidade de atendimento neste relato, além do aumento dos linfonodos mesentéricos e diversas formações neoplásicas em órgãos distintos, como nódulos renais e espessamento da parede da vesícula urinária, também observados no caso relatado.

Nos casos de pacientes FeLV negativos com faixa etária acima de dez anos a conduta clínica recomendada é optar pela biópsia intestinal, com o intuito de diferenciar

linfoma alimentar de doenças inflamatórias intestinais, comum nessa faixa etária e rara em pacientes mais jovens (Tomé, 2010). No caso descrito, por se tratar de uma paciente FeLV positivo e jovem apresentando quadro clínico delicado e com possibilidade de obstrução parcial ou até mesmo total do lúmen intestinal não foi realizado a biópsia, pois além de poder apresentar um resultado nebuloso, seria demorado e dispendioso.

Como descrito na literatura foi determinado, portanto, a quimioterapia neoadjuvante, realizada precocemente, com o objetivo de aumentar a eficácia do tratamento, pois linfomas mediastinos e multicêntricos são bastante comuns em felinos com faixa etária próxima a apresentada pela paciente e 50% dos linfomas renais ocorrem em gatos FeLV positivos (Tomé, 2010; Bado, 2011; Sherding, 2013). O tratamento foi estipulado, visando assim, a redução e remissão da neoplasia sem realização da cirurgia para biópsia, por se tratar de uma suspeita de linfoma com capacidade obstrutiva comuns em linfomas alimentares e intestinais, sendo feito o monitoramento semanalmente para acompanhar a resposta quimioterápica nos órgãos com alterações anatômicas em relação ao tratamento estipulado.

Há vários protocolos quimioterápicos para o tratamento de linfomas, uma vez que a quimioterapia é a melhor escolha para remissão completa e duradoura dessas neoplasias. Portanto, foi determinado primariamente o protocolo COP, por serem drogas de eleição devido sua rápida resposta celular, baixo custo, tempo de tratamento, eficácia em relação ao tipo de tumor, embora sua toxicidade seja relativamente alta comparada com outros protocolos quimioterápicos como a clorambucila, cuja a qual tem uma resposta celular menor em relação ao COP, mas raramente apresenta efeitos colaterais (Campos, 2013). O protocolo COP contém ciclofosfamida que provoca efeitos tóxicos como leucopenia, êmese, diarreia e anorexia, sinais clínicos apresentados pelo caso relatado durante o tratamento com este quimioterápico.

A vincristina, outro fármaco utilizado no protocolo COP, causa neurotoxicidade tardia (Bado, 2011), sintoma clínico não observado na paciente, possivelmente pela interrupção do tratamento. Mas apresentou alterações nas células sanguíneas circulantes e nos órgãos hematopoiéticos centrais, com redução na porcentagem do hematócrito (16% valores normais variam entre 24 a 45%) e valores normais de hemácias. Para evitar tais alterações comuns no uso deste protocolo foi administrada a suplementação vitamínica, justificando os valores normais de hemácias.

A prednisolona utilizada tanto no protocolo COP, quanto em associação com a clorambucila raramente tem efeito colateral em felinos, apesar da perda da massa muscular e alterações hepáticas com aumento nos níveis de ALT para 348U/L, valor normal até 0,83U/L, não foram observados demais efeitos colaterais provocado por este quimioterápico.

Portanto, com o protocolo COP a paciente apresentou aumento na frequência da êmese, agravamento na diarreia, encontrando-se intermitente e líquida e com rajadas de sangue, além do odor extremamente fétido, acentuada perda de peso e massa muscular, perda total do apetite já reduzido antes do tratamento, o que acentuou o estado de anorexia. Uma semana após o protocolo anterior, foi administrada a segunda dose de COP, obedecendo o período entre fármacos como recomendado por Campos (2013) e a paciente apresentou bastante apática, com aumento acentuado da náusea e vômito, diarreias extremamente líquidas e fétidas, devidos os efeitos colaterais do quimioterápico.

Após a segunda dose de COP foi observado também uma redução acentuada na quantidade de leucócitos globais, ficando abaixo do valor recomendado para aplicação quimioterápica, menos de 2000/ μ l (recomendado é acima de 2500/ μ l), devido a imunossupressão que tanto o fármaco quanto o próprio vírus causam. Deste modo foi recomendado a mudança de protocolo após a utilização de Filgastrine® que tem efeito sobre a medula para produzir glóbulos brancos e aumentar o número de células de defesa no animal.

No entanto, devido aos diversos efeitos colaterais, além da redução no teor de creatinina (0,59mg/dl, valores normais acima de 0,8mg/dl), a presença de bastão que significa um aumento na produção de leucócitos pela medula na tentativa de suprir a sua redução na corrente sanguínea, e o aumento acentuado no valor de ALT(348U/L, sendo o valor normal < 0,83U/L), foi alterado o protocolo quimioterápico, visando melhorar a qualidade de vida e estado geral da paciente conforme recomendado por Tomé (2010) e Campos (2013).

O protocolo quimioterápico adotado foi clorambucila em associação com a prednisolona, que também apresenta ação celular em casos de linfoma, além de raramente apresentar efeitos colaterais, podendo ocorrer letargia, anorexia, diarreia e sepse, efeitos reduzidos na paciente após a troca dos medicamentos, levando a recuperação do estado de alerta, apetite, fezes e urinas normais, assim como a hidratação e mucosas, com redução e ausência de náusea e vômitos (Campos, 2013).

A clorambucila em associação com a prednisolona foi utilizada obedecendo os intervalos de administração, por meio de pulsoterapia feita durante três dias consecutivos e intervalos de 21 dias, proporcionando a morte de células tumorais e a recuperação das células normais (Campos, 2013), justificando a resposta aos efeitos colaterais e celulares.

A resposta celular do protocolo COP foi evidente, apresentando redução inicial discreta da espessura da parede intestinal nas duas fases de tratamento com este medicamento, sendo que na segunda dose de COP houve uma remissão do nódulo renal localizado no rim direito e esquerdo, sem recidivas na parede da vesícula urinária e linfonodo mesentérico. Com a administração da clorambucila os efeitos colaterais reduziram, e continuou a diminuição da espessura e comprimento da parede intestinal, no entanto apresentando o aparecimento de um nódulo renal do lado esquerdo e ausência do nódulo renal direito. Deste modo observa-se uma menor resposta celular da clorambucila como relatado por Lanore e Delprat(2004) e Bado (2011). Leva-se por último em consideração, que apesar do nódulo renal, a clorambucila aumentou a qualidade de vida do animal e a manteve estável para sua recuperação.

Devido aos altos custos, e poucos estudos sobre e os diversos efeitos colaterais causados por imunomoduladores os mesmos não foram utilizados, quanto aos antivirais não foram utilizados por se tratar de uma doença com aparecimento de sintomas após dois anos de infecção, o qual tem sua eficácia reduzida quanto ao nível de carga viral em paciente felino FeLV positivo.

4. CONCLUSÃO

A clorambucila, apesar de apresentar um menor número de efeitos colaterais em relação ao protocolo COP, tem uma menor resposta quanto à remissão das alterações tumorais dos órgãos, podendo gerar um reaparecimento do nódulo renal, apesar do seu discreto tamanho.

A resposta celular do COP foi como esperada, apresentando uma remissão dos nódulos renais, dos linfonodos mesentéricos e da espessura da parede da vesícula urinária, além de reduzir o espessamento da parede intestinal acentuadamente após a primeira dose, entretanto, com muitos efeitos colaterais inviabilizando a continuidade do tratamento.

O COP apesar de apresentar diversos efeitos colaterais foi ideal para a rápida redução das dimensões alteradas da parede do intestino, o qual reduziu o comprimento de 11,36 cm para 3,71cm, evitando assim, a sua obstrução total ou parcial. O protocolo com

clorambucila em associação a prednisolona foi determinante para manter a remissão do espessamento intestinal, no linfonodo mesentérico e da parede da vesícula urinária. Ao final do protocolo utilizando clorambucila, pôde-se verificar a melhora do estado geral do animal e da qualidade de vida, embora com o discreto aumento do nódulo no rim esquerdo.

REFERÊNCIAS

ALVES, M. C. R.; CONTI, L. M. C.; ANDRADE JUNIOR, P. S. C.; DONATELE, D. M. Leucemia Viral Felina: Revisão. **Pubvet**, v. 9, n. 2, p. 86-100, 2015.

BADO, A. S. **Linfoma Alimentar em Gatos**, Monografia (Graduação em Medicina Veterinária), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.

CAMPOS, C. B. Quimioterapia antineoplásica. **Caderno Técnico de Veterinária e Zootecnia – Oncologia em Pequenos Animais**, n. 70 p. 58-61, 2013.

COELHO, F. M.; MAIA, M. Q.; LUPPI, M. M.; COSTA, E. A.; LUIZ, A. P. M. F.; RIBEIRO, N. A.; BOMFIM, M. R. Q.; FONSECA F. G.; RESENDE M., Ocorrência do Vírus da Leucemia Felina em *Felis catus* em Belo Horizonte. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.63, n.3, p.778-783, 2011.

FONSECA, C. A. P. S. **Linfoma Multicêntrico com Infiltração Renal: Relato de Caso**, Monografia (Pós-Graduação em Clínica Médica Felina), Centro de Estudos Superiores de Maceió, Maceió, 2016.

GILSON, S. D.; PAGE, R. L.; GAMBLIN, R. M. Hematologia/Oncologia. In: BICHARD, S. J.; SHERDING, R. G **Manual Saunders Clínica de Pequenos Animais**, 3 ed. Roca, São Paulo, 2013, p. 290 – 303.

HORTA, R. S.; LAVALLE, G. E. O câncer em pequenos animais. **Caderno Técnico de Veterinária e Zootecnia – Oncologia em Pequenos Animais**, n. 70, p. 9-10, 2013.

LANORE, D.; DELPRAT, C., **Quimioterapia Anticancerígena**, São Paulo: Roca, 2004, p. 4 - 143.

MATESCO, V. C., **Infecção pelo Vírus da Leucemia Felina: Revisão e Relato de Caso**, Monografia (Graduação em Medicina Veterinária), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2014

PAULA, E.M.N.; CRUZ, C. A.; MORAES, F. C.; SOUSA, D. B.; MEIRELES-BARTOLI, R. B. Características epidemiológicas da Leucemia Viral Felina. **Pubvet**, v. 8, n. 16, p. 1940-2029, 2014.

PERROTTI, I. B. M. **Retrovíroses em Felinos Domésticos**, Monografia (Graduação em Medicina Veterinária), Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, 2009.

SHERDING, R. G. Vírus da Leucemia Felina. In: BICHARD, S. J; SHERDING, R. G. **Manual Saunders Clínica de Pequenos Animais**, 3 ed. Roca, São Paulo, 2013, p. 117 – 127.

TOMÉ, T. L. S., **Linfoma em Felinos Domésticos**, Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária), Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa, 2010.

TURRAS, M. C. C. D. **Estudo da prevalência de FIV/ FeLV numa população de 88 gatos errantes da região metropolitana de Lisboa**, Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 2014.