

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

THAISA REIS DOS SANTOS

**IMPLANTAÇÃO DO SERVIÇO DE ONCOLOGIA VETERINÁRIA NO
HOSPITAL VETERINÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**

UBERLÂNDIA

2018

THAISA REIS DOS SANTOS

IMPLANTAÇÃO DO SERVIÇO DE ONCOLOGIA VETERINÁRIA NO
HOSPITAL VETERINÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, da Faculdade de Medicina Veterinária, da Universidade Federal de Uberlândia, como exigência parcial para obtenção do título de Doutora em Ciências Veterinárias.

Área de concentração: Saúde Animal

Orientador: Prof. Dr. Antonio Vicente Mundim

Co-orientadores: Prof. Dr. Fernando Antonio Ferreira e Prof. Dr. Andrigo Barboza De Nardi

UBERLÂNDIA

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

S237i Santos, Thaisa Reis dos, 1986
2018 Implantação do serviço de oncologia veterinária no hospital
veterinário da Universidade Federal de Uberlândia / Thaisa Reis dos
Santos. - 2018.
112 f. : il.

Orientador: Antonio Vicente Mundim.
Coorientador: Fernando Antonio Ferreira.
Coorientador: Andrigo Barboza De Nardi
Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa
de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias.
Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.te.2018.474>
Inclui bibliografia.

1. Veterinária - Teses. 2. Oncologia veterinária - Teses. 3. Mamas -
Câncer - Teses. 4. Agentes antineoplásicos - Teses. I. Mundim, Antonio
Vicente. II. Ferreira, Fernando Antonio. III. De Nardi, Andrigo Barboza.
IV. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação
em Ciências Veterinárias. V. Título.

CDU: 619

Angela Aparecida Vicentini Tzi Tziboy – CRB-6/947



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS



Ata da defesa de **TESE DE DOUTORADO** junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia.

Defesa de: **TESE DE DOUTORADO Nº PPGCV/010/2018**

Data: 18/05/2018

Discente: **Thaisa Reis dos Santos** – Matrícula – 11413MEV024

Título da Tese: **IMPLANTAÇÃO DO SERVIÇO DE ONCOLOGIA VETERINÁRIA NO HOSPITAL VETERINÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**

Área de concentração: SAÚDE ANIMAL

Linha de pesquisa: CLÍNICA MÉDICA E INVESTIGAÇÃO ETIOLÓGICA

Projeto de Pesquisa de vinculação: PATOLOGIA ONCOLÓGICA E EPIDEMIOLOGIA DAS NEOPLASIAS DOS ANIMAIS DOMÉSTICOS

Aos 18 dias do mês de maio do ano de 2018 às 14:00 horas no Anfiteatro do Hospital Veterinário da UFU – Bloco 2S – Campus Umuarama da Universidade Federal de Uberlândia, reuniu-se a Comissão Julgadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, composta pelos Professores/Doutores: **Francisco Cláudio Dantas Mota** – UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA; **Sofia Borin Crivellenti** – UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA; **Jacqueline Ribeiro de Castro** – CENTRO UNIVERSITÁRIO DE PATOS DE MINAS; **Marcelo José Barbosa Silva** – UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA e **Antonio Vicente Mundim** orientador(a) do(a) candidato(a).

Iniciando os trabalhos o(a) presidente da comissão Dr./Dra. Antonio Vicente Mundim concedeu a palavra ao/a candidato(a) para a exposição do seu trabalho, contando com o tempo máximo de 50 minutos. A seguir o(a) senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos examinadores, que passaram a arguir o(a) candidato(a), durante o prazo máximo de (30) minutos, assegurando-se a mesma igual prazo para resposta. Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Comissão Julgadora, em sessão secreta, considerou o(a) candidato(a) aprovada.

Esta defesa de Tese de Doutorado é parte dos requisitos necessários à obtenção do título de doutor. O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme Regulamento do Programa, Legislação e a Regulamentação Interna da UFU.

Os trabalhos foram encerrados às 17 horas e 00 minutos, e para constar, lavrou-se a presente ata que será assinada pelos membros da Comissão Examinadora. Uberlândia, 18 de maio de 2018.

Francisco Cláudio Dantas Mota
Prof. Dr. Francisco Cláudio Dantas Mota
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

Sofia Borin Crivellenti
Prof. Dra. Sofia Borin Crivellenti
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

Jacqueline Ribeiro de Castro
Prof. Dra. Jacqueline Ribeiro de Castro
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE PATOS DE MINAS

Marcelo José Barbosa Silva
Prof. Dr. Marcelo José Barbosa Silva
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

Antonio Vicente Mundim
Prof. Dr. Antonio Vicente Mundim
ORIENTADOR

DADOS CURRICULARES DA AUTORA

THAISA REIS DOS SANTOS – Graduada em Medicina Veterinária pela Universidade Federal de Uberlândia (2005-2010). Residência Médica em Pequenos Animais (2010-2012) no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia. Mestre em Ciências Veterinárias, área de Saúde Animal (Clínica Médica e Investigação Etiológica), pela Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia (2012-2014), sendo bolsista pela Comissão de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior (CAPES). Ingressou no curso de Doutorado em Ciências Veterinárias, na área de Saúde Animal (Clínica Médica e Investigação Etiológica), com ênfase em Oncologia Veterinária, da mesma instituição em março de 2014, sendo bolsista pela CAPES desde setembro do mesmo ano. Durante o decorrer do curso de doutorado participou do atendimento clínico dos pacientes oncológicos do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia e propôs a estruturação do Serviço de Oncologia Veterinária nesta Instituição. Atualmente é docente no Centro Universitário de Patos de Minas (Unipam), em Patos de Minas (desde 2015), e ministra a disciplina de Clínica Médica de Pequenos Animais.

*"Nem olhos viram, nem ouvidos ouviram,
nem o coração do homem pode imaginar o que Deus
tem preparado para aqueles que o amam..."*

1Coríntios 1: 9

Aos meus pais, pelo amor incondicional, pelas orações, pelo apoio...

Ao meu amor, pelo companheirismo, meu exemplo, meu tudo!

Ao meu Gustavo, minha inspiração...

Dedico.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me dar a vida! Pelo amor incondicional... por ser tão fiel... por não olhar para as minhas falhas e nem para as minhas imperfeições... por me permitir chegar até aqui... A Deus seja toda a Honra, e a Glória e o Louvor para todo o sempre!!!!!!

Meus pais, Denise e Paulo, são meus exemplos de vida, sempre apoiaram as minhas escolhas e acreditaram no meu sucesso. Obrigada por estarem aqui e fazer parte desta conquista!

Meu maior amor... melhor esposo, conselheiro, amigo, paizão e orientador João Paulo! Ele que sempre me impulsiona a conquistar o meu espaço na minha vida profissional... sempre acreditou que eu seria oncologista... escuta os meus desabafos, acompanha o sucesso do tratamento dos meus pacientes, consola o meu choro quando vem as frustrações e/ou a perda de algum paciente... aperta a minha mão, me abraça, corrige os meus artigos... sem palavras para agradecer tudo o que ele significa pra mim... Me presenteou com o meu bem maior, nosso Gustavo! Minha vida... meu tudo...

Meus irmãos Thabita e Paulo Denis... são vocês meu porto seguro... é muito bom saber que vocês estão aqui para o que der e vier. Não preciso dizer nada... saber que vocês estão aqui basta!

A toda a minha família, vozinha, vô, aqueles que já se foram, mas estiveram comigo no início deste projeto... tios, tias, primos e primas, cunhado, cunhadas, sogro e sogra e sobrinhos... obrigada pelas orações, festas, risadas, ensinamentos e trocas de experiências... Não sou nada sem vocês!

Meu orientador, Prof. Dr. Antonio Vicente Mundim, um exemplo de mestre... tão sábio, calmo, sensato... um profissional sensacional. Obrigada pela parceria... obrigada por me acompanhar desde a graduação... sempre muito prestativo e pronto a ouvir as minhas ideias!

Meu co-orientador Dr. Fernando Ferreira, meu professor, meu mestre, meu exemplo... obrigada por acreditar em meu sonho, confiar em meu trabalho e em minhas habilidades... Obrigada por acreditar que a implantação do SECCON seria possível... obrigada por sonhar junto comigo... obrigada por estar ao meu lado agora com a concretização deste projeto... obrigada por me ensinar que o importante não é aumentar a sobrevida dos nossos pacientes... mas sim *“dar vida a sobrevida”*...

Meu co-orientador Dr. Andrigo Barboza De Nardi, a quem agradeço todos os dias pela ideia sensacional que me propôs de implantar um serviço de oncologia na UFU durante os anos do doutorado. Um exemplo de profissional... meu inspirador... o amor dele pela oncologia veterinária é contagiente! E me contagiou! Oncologista sensacional, cheio de experiência... obrigada pela confiança e todo apoio...

Ao Amado Júnior, que apostou na ideia da implantação do SECCON... que aprovou o primeiro desenho do projeto... que acreditou que este sonho se concretizaria... obrigada pela confiança e por me encorajar todas as vezes que alguma dificuldade aparecia.

Ao Hospital do Câncer da UFU, em especial ao Dr Rogério de Araújo, Dra Amanda Leonel Bianqui Barcelos, residentes da Oncologia Clínica e farmacêuticos do Setor de Quimioterapia, que me receberam no Hospital do Câncer e compartilharam comigo tanta experiência e conhecimento. Se hoje é possível a concretização do SECCON, é por causa destes profissionais... Obrigada pelos ensinamentos, pela confiança, pela ajuda e esclarecimento das minhas dúvidas!

Aos professores, médicos veterinários e residentes do Setor de Clínica Médica e Cirúrgica de pequenos animais, pela parceria... Um Serviço de Oncologia não funciona sem união, discussão e inovação... Obrigada por sempre me ouvir... obrigada pela confiança e por toda ajuda! Obrigada por compartilhar

experiências, leituras de artigos, risadas, fotos e todos os casos oncológicos compartilhados... obrigada pela amizade de vocês!

Aos professores de todos os Setores do HV e a todos os profissionais do HV. Todos vocês, sem exceção!!!!!! Antônio, meu melhor amigo desde a graduação, meu irmão, meu confidente! Obrigada por me ouvir sempre!!! Diego, meu amigo, obrigada pela confiança... Geison, amigo pessoal, parceiro das criocirurgias, obrigada por todo ensinamento. Vânia, Solange, Raquel, Tatiana, Yuri, Guilherme, Tia Maria, Cris... Pessoal do laboratório clínico, Raiox, Ultrassom, enfermeiros... Todos mesmo!!!!!! Desde a recepção, professores, administrativos, técnicos e equipe de limpeza... sempre me deram liberdade para conversar, discutir ideias, inovar... sempre me ajudaram até nos dias que eu não estava na rotina do hospital. Obrigada por tudo! Vocês sonharam junto comigo e acompanharam a evolução e o desenvolvimento deste projeto. Obrigada por acreditarem em mim! Obrigada por estarem aqui...

A Universidade Federal de Uberlândia e aos profissionais envolvidos na construção do SECCON: engenheiros, pessoal da hotelaria, empresa Insuflar, pessoal da elétrica, pintura... enfim... agradeço ao apoio fundamental da FUNDAP para a execução deste projeto. Agradeço em especial ao Bioengenheiro Rodrigo Santos Gonçalves, por dividir comigo seus conhecimentos, obrigada pelas visitas ao SECCON durante a construção, obrigada pelas sugestões...

Aos professores e profissionais da Faculdade de Medicina Veterinária (FAMEV). Obrigada pela liberdade em poder procurá-los para esclarecer dúvidas e/ou compartilhar conhecimento.

Ao Programa de Educação Tutorial – PET, em especial ao professor Marcão pela confiança e parceria! Obrigada pelo desenvolvimento da campanha “Outubro Rosa Pet”. Obrigada por entender a importância deste evento!

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias da UFU por proporcionar minha qualificação.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa ofertada.

Agradeço aos meus alunos do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM, em especial a Liga de Oncologia Veterinária – LAOV/UNIPAM. Vocês me fazem crescer todos os dias através dos nossos estudos e discussões de artigos. Obrigada por amarem oncologia... Vocês serão os profissionais que cuidarão dos pacientes oncológicos em breve...

Aos tutores que confiam no meu trabalho e que acreditam no sucesso do SECCON. Aqueles que cuidam dos nossos amores de quatro patas... aqueles que não condenam o animal a morte por causa de um diagnóstico de câncer... aqueles que querem lutar contra esta doença... muito obrigada!

Aos pacientes oncológicos... são eles a razão do meu aperfeiçoamento, do meu crescimento... são eles que me impulsionam, me fazem estudar mais e se apaixonar todos os dias pela minha profissão! A vocês desejo aumento da sobrevida com qualidade de vida!!!

Aos meus filhos de quatro patas Ayla, Anita, Zeca e Tom-tom... vocês são parte da minha vida! Vocês são cachorros sensacionais! Vocês só faltam falar!!!!!! Obrigada pelo amor incondicional...

Em especial agradeço a minha filha de quatro patas Ayla, portadora de câncer e com uma espetacular sobrevida de 13 meses após receber um diagnóstico cujo o prognóstico, segundo a literatura, é desfavorável. De uma forma surpreendente a Ayla está viva! Ayla é a minha inspiração... é por ela que eu quero estudar mais e entender os mecanismos envolvidos na patologia do câncer... agradeço a Deus por ela estar viva... independente do quanto ela vai viver, o que importa é que ela está bem... continua gorda, brava, as vezes muito chata, late muito, morde... enfim... ela não é qualquer cachorro... é a Ayla... são 16 anos de amizade, amor incondicional, tartarectomias, algumas mordidas, alguns “tapinhas”, vacinas,

dietas, banhos, beijos, abraços, passeios na praça... Não sei porque ela tem câncer... mais sei porque a amo e sempre vou amar!!!

Aos professores que aceitaram compor esta banca de defesa, Dr. Francisco Cláudio Dantas Motta, Dra. Jacqueline Ribeiro de Castro, Dra. Sofia Borin Crivellenti e Dr. Marcelo José Barbosa Silva. Obrigada por se disponibilizarem a realizar a leitura, correções e avaliação deste trabalho.

Muito obrigada a todos!

RESUMO

A oncologia veterinária se destaca como uma especialidade crescente na atualidade. Dessa forma, os objetivos desta tese foram relacionados à implantação do Serviço de Clínica e Cirurgia Oncológica - SECCON do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia (HV-UFU), de acordo com as normas para manipulação de agentes antineoplásicos determinadas pela Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA). Para a execução do projeto, decidiu-se por adaptar uma área já existente no local de 29 m², a qual foi dividida em cinco salas distintas: A- ambulatório; B- sala de administração de quimioterapia antineoplásica; C- sala de higienização; D- sala de paramentação e E- sala de manipulação de drogas citotóxicas. Além disso, padronizou-se a abordagem do paciente no SECCON por meio da criação de ficha clínica específica para o atendimento de pacientes oncológicos. O SECCON foi o primeiro Serviço de Oncologia Veterinária no estado de Minas Gerais, bem como foi pioneiro nas Universidades brasileiras que seguiram as orientações técnicas de funcionamento dos serviços de terapia antineoplásica recomendadas pela ANVISA, o que permite concluir que as adequações de um serviço de oncologia veterinária às normas legislativas brasileiras para a manipulação de drogas antineoplásicas são factíveis. Concomitantemente ao planejamento e execução do SECCON, estudo paralelo foi conduzido com o objetivo de avaliar os fatores de risco para neoplasia mamária em cadelas recrutadas em três eventos consecutivos do “Outubro Rosa Pets”, nos municípios de Uberlândia e Patos de Minas, nos anos de 2015, 2016 e 2017. Para tal delineou-se um estudo retrospectivo transversal, com o levantamento e análise das fichas clínicas de atendimento preenchidas durante as edições do evento de prevenção do câncer de mamas em cadelas. Os resultados obtidos reforçam que a idade avançada, obesidade e a não realização da ovariohisterectomia são fatores relacionados a presença de tumores de mama e que, portanto, quando presentes, podem estar associados ao risco ao desenvolvimento desta importante neoplasia.

Palavras-Chave: Antineoplásicos; biossegurança; câncer; caninos; fator de risco; neoplasia mamária; oncologia veterinária

ABSTRACT

As a medical and surgical specialty Veterinary Oncology is growing and stands out nowadays. Taking this into account, the present thesis aimed described the process of design and implementation of Clinical and Oncological Surgery Service - SECCON at Veterinary Hospital of the Federal University of Uberlândia (HV-UFU), according to the standards for manipulation of antineoplastic agents determined by the Brazilian Agency of Sanitary Surveillance (ANVISA). An already existing area of 29 m² was subdivided into five distinct rooms: A - clinical ambulatory; B - antineoplastic chemotherapy administration room; C - cleaning room; D - paramentation room and E - cytotoxic drug manipulation room. In addition, the patient's approach to SECCON was standardized through the creation of a specific clinical record for patients with cancer. SECCON was the first Veterinary Oncology Service in the state of Minas Gerais, as well as a pioneer Oncology Service that followed the technical guidelines of ANVISA's recommended antineoplastic therapy services in a Brazilian University, which allows to conclude that the adequacy of an oncology service legislation for the manipulation of antineoplastic drugs are feasible. Simultaneously with the design and execution of SECCON, a parallel study was conducted with the objective of evaluating risk factors for breast cancer in dogs that were recruited at three consecutive events called "*Outubro Rosa Pets*", which ones occurred in Uberlândia and Patos de Minas, in 2015, 2016 and 2017. A cross-sectional retrospective study was conducted by analysis of the clinical records filled out during the event of the prevention of breast cancer in bitches. The obtained results reinforce that advanced age, overweight and the failure to perform ovariohysterectomy are considered risk factors related to the presence of breast cancer in bitches and may be associated with the risk to the development of this important neoplasia in dogs.

Keywords: Antineoplastic; biosafety; cancer; dogs; risk factor; mammary neoplasia; veterinary oncology

LISTA DE TABELAS E QUADROS

CAPÍTULO 1

Tabela 1.	Expressão da COX-2 em neoplasias em cães.	25
Tabela 2.	Fatores de risco e de proteção nas neoplasias diagnosticadas com mais frequência em cães e gatos.	27
Tabela 3.	Associação entre tipo de câncer e raças caninas predispostas.	28
Tabela 4.	Sistema TNM para o estadiamento clínico das neoplasias proposto por Owen (1980), onde T: tumor primário, N: linfonodos regionais e M: metástase a distância.	31
Tabela 5.	Estadiamento clínico para neoplasia de mama de acordo com o sistema TNM.	31
Tabela 6.	Sistema de estadiamento clínico de linfoma, de acordo com Owen 1980.	32
Tabela 7.	Relação entre ciclo celular e principais classes de agentes antineoplásicos.	35
Tabela 8.	Principais fármacos antineoplásicos utilizados na medicina veterinária. Classificação, mecanismo de ação e utilização clínica.	36
Tabela 9.	Efeitos tóxicos precoce, imediatos e tardios dos quimioterápicos após a aplicação.	38
Tabela 10.	Equipamentos de proteção coletiva e individuais segundo a RDC 220 para a manipulação de agentes antineoplásicos.	40
Tabela 11.	Conservação dos fármacos antineoplásicos antes da diluição.	42

CAPÍTULO 2

Tabela 1.	Materiais permanentes e de consumo para o Serviço de Oncologia Veterinária do HV/UFU, Uberlândia, 2018.	58
------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

CAPÍTULO 3

Quadro a.	Dados epidemiológicos das fêmeas caninas atendidas no “Outubro Rosa Pets” e presença de tumores em glândula mamária, conforme ao ano de estudo, nos municípios de Uberlândia e Patos de Minas, MG, 2015, 2016 e 2017.	76
Quadro b.	Distribuição das cadelas com neoplasia mamária conforme os fatores de risco avaliados, no “Outubro Rosa Pets”, nos municípios de Uberlândia e Patos de Minas, MG, 2015, 2016 e 2017.	77
Quadro c.	Fatores de risco associados ao desenvolvimento de neoplasias mamárias em cadelas, no “Outubro Rosa Pets”, nos municípios de Uberlândia e Patos de Minas, MG, 2015, 2016 e 2017.	78

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO 1

- Figura 1.** As seis alterações fundamentais que levam à malignidade celular. Adaptado de Hanahan e Weinberg (2011) - “*The hallmarks of cancer*”. 21
- Figura 2.** Desenho esquemático do ciclo celular. 22
- Figura 3.** Esquema dos mecanismos de ação da quimioterapia metronômica, adaptado de Pasquier et al., (2010). 37
- Figura 4.** Esquema de circulação do ar na cabine de segurança biológica classe II tipo B2. 41

CAPÍTULO 2

- Figura 1.** Fluxograma contendo as etapas para a Implantação do Serviço de Clínica e Cirurgia Oncológica no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brasil. 56
- Figura 2.** Projeto inicial do Serviço de Clínica e Cirurgia Oncológica do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia. Área total de 29m² dividida em cinco salas: **A**: ambulatório; **B**: sala de quimioterapia; **C**: sala de higienização; **D**: sala de paramentação; **E**: sala de manipulação. 60
- Figura 3.** Serviço de Clínica e Cirurgia Oncológica do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia – SECCON. **A**: Ambulatório; as setas apontam para dois *pass throw*; 1- *pass throw* comunicando o ambulatório com a sala de manipulação. 2- *pass throw* comunicando a sala de manipulação com a sala de paramentação. **B**: *Pass throw*. 62

CAPÍTULO 3

- Figura 1.** Fluxograma dos animais participantes do estudo clínico retrospectivo para determinar fatores de risco e a ocorrência de tumores mamários, no evento “Outubro Rosa Pets”, realizado nos municípios de Uberlândia e Patos de Minas, MG, nos anos de 2015, 2016 e 2017. 74
- Figura 2.** Cadelas acometidas por tumores mamários avaliadas no “Outubro Rosa Pets” em Uberlândia e Patos de Minas, 2015-2017. A: Número de mamas acometidas. B: Localização dos tumores mamários (M1: mama torácica cranial direita ou esquerda, M2: mama torácica caudal direita ou esquerda, M3: mama abdominal cranial direita ou esquerda, M4: mama abdominal caudal direita ou esquerda e M5: mama inguinal direita ou esquerda). C: Tamanho das lesões (T1: tumores <3cm de diâmetro, T2: 3-5cm e T3>5cm). 77

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS	18
1 INTRODUÇÃO	19
2 REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1 Biologia tumoral	20
2.1.1 Inflamação e câncer	24
2.2 Câncer em animais de companhia	25
2.2.1 Epidemiologia	25
2.2.2 Estadiamento clínico das neoplasias	30
2.3 Modalidades terapêuticas	32
2.3.1 Quimioterapia convencional e quimioterapia metronômica	33
2.3.2 Biossegurança na manipulação de agentes antineoplásicos	38
REFERÊNCIAS	44
CAPÍTULO 2 – Implantação do Serviço de Clínica e Cirurgia Oncológica no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais.	52
CAPÍTULO 3 – Fatores de risco para tumores mamários de cadelas em Uberlândia e Patos de Minas, Minas Gerais.	71
CONSIDERAÇÕES FINAIS	85

CAPÍTULO 1
CONSIDERAÇÕES GERAIS

1 INTRODUÇÃO

A oncologia veterinária se destaca como uma especialidade crescente na atualidade. Isto está relacionado ao aumento de investimentos em pesquisa, ensino e extensão nas Universidades, bem como ao incremento de recursos disponíveis nas clínicas e hospitais veterinários, que ampliaram as opções de diagnósticos e tratamento do câncer em animais de companhia.

Cães e gatos possuem uma relação cada vez mais estreita entre seus tutores, sendo considerados por muitos como membro da família. A dedicação dos tutores, aumento do poder aquisitivo, somado ao avanço das pesquisas e recursos técnicos corroboram com o aumento da expectativa de vida dos animais de companhia e, concomitantemente, aumento do número do diagnóstico de doenças que ocorrem principalmente na velhice, como o câncer, por exemplo (MORRISON, 1998; WITHROW; VAIL, 2013).

O número de cães e gatos com câncer é relevante na medicina veterinária. Destaca-se por exemplo o câncer de mama como sendo o mais frequente nas cadelas, podendo acometer 50% destas fêmeas (CASSALI et al., 2014). Além disso, ressalta-se que as neoplasias em caninos possuem características biológicas semelhantes com a doença em seres humanos, sendo um modelo eficaz para o estudo do câncer nesta espécie (SCHIFFMAN; BREEN, 2015).

A complexidade do câncer em pequenos animais envolve fatores biológicos do paciente bem como fatores emocionais dos tutores, os quais devem ser levados em consideração pelo médico veterinário, sempre buscando a individualização do paciente. O planejamento desde a abordagem do paciente oncológico é fundamental para a obtenção de resultados positivos no tratamento, priorizando o aumento da sobrevida com qualidade de vida.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Biologia tumoral

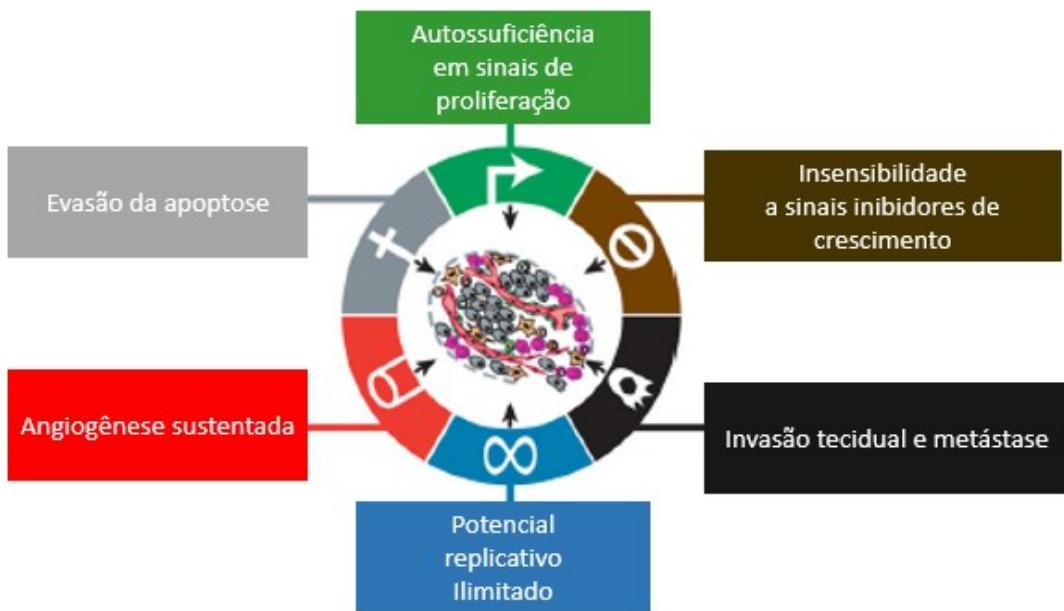
O câncer é considerado uma patologia multifatorial que envolve fatores genéticos (mutações hereditárias ou esporádicas) e ambientais (agentes carcinogênicos) que confere à célula a característica de ser imortal (proliferação descontrolada) e capacidade de transformação, invasão de tecidos próximos, embolização por via hematogênica e linfática, além de metástases em tecidos distantes e evasão do sistema imunológico (HANAHAN; WEINBERG, 2011).

O atual modelo da oncogênese, aponta que o câncer tem sua origem a partir de células que sofrem uma série de mutações ou alterações genéticas. Tais modificações podem ser resultantes de vários fatores, considerados intrínsecos, por exemplo mutações genéticas herdadas ou, extrínsecos, como os erros aleatórios durante a replicação do DNA, a exemplo temos o dano e instabilidade genética causada por radiação, substâncias químicas, ou também por infecções virais (ONUCHIC; CHAMMAS, 2010).

Hannahan e Weinberg (2011) propuseram seis alterações essenciais na fisiologia celular que regulariam a transformação de uma célula normal em cancerígena: autosuficiência em sinais de proliferação, insensibilidade a sinais inibidores de crescimento, evasão da apoptose, potencial replicativo ilimitado, angiogênese sustentada e invasão tecidual e metástase (Figura 1). Somado a estas características estão o metabolismo energético e a evasão do sistema imune. Essas alterações ocorrem devido o envolvimento de diversos processos moleculares, e o acúmulo dessas alterações contribuem à malignidade do câncer.

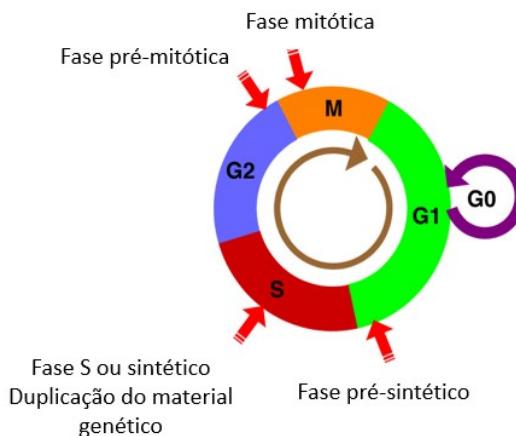
Além disso, os tumores possuem capacidade de recrutar células aparentemente normais criando o “microambiente tumoral”. Esse conjunto de alterações ficou conhecido como “*The hallmarks of cancer*” e o seu reconhecimento contribui a novas estratégias de tratamento do câncer (ONUCHIC; CHAMMAS, 2010; HANAHAN; WEINBERG, 2011).

Figura 1. As seis alterações fundamentais que levam à malignidade celular. Adaptado de Hanahan e Weinberg (2011) - “The hallmarks of cancer”.



Como o câncer se caracteriza por ser uma doença de proliferação celular descontrolada, entender os aspectos moleculares que regulam o ciclo celular, corrobora para o entendimento dos mecanismos envolvidos na carcinogênese e no desenvolvimento de fármacos que atuam nessas alterações (ARRUDA et al., 2008). O ciclo celular controla a proliferação celular e é composto por duas fases: Fase M (Mitose) e interfase (G1, G2 e S) (Figura 2). A proliferação é um processo extremamente coordenado afim de garantir a correta replicação do material genético e coordenar os processos de diferenciação, senescênci a e morte celular (MALUMBRES; BARBACID, 2009). O mau funcionamento nessas vias favorece o aparecimento de patologias diversas, dentre elas o câncer, devido ao aparecimento e perpetuação de mutações e aberrações cromossômicas (PAULOVICH et al., 1997; OGINO et al., 2005).

Figura 2. Desenho esquemático do ciclo celular.



Adaptado de: <https://pt.slideshare.net/emanuelbio/ciclo-celular-e-mitose-26674615>

A célula reage com eventos complexos a alterações adversas internas ou externas que levam à adaptação celular e à sobrevivência, ou à iniciação e a execução da morte celular. A “morte celular programada” ocorre de forma não acidental em resposta a estímulos extra ou intracelulares. Assim, uma célula pode entrar em apoptose ou continuar progredindo no ciclo celular após algum estímulo. Isso depende de um grupo complexo de genes e proteínas que interagem para regular o ciclo celular. Além disso, para que uma célula normal se transforme em uma célula tumoral é necessário que ocorram mutações em genes relacionados ao desenvolvimento do câncer (protooncogenes), genes supressores tumorais e genes de reparo (LEWIN et al., 2000).

O gene supressor de tumor denominado *Tp53* desempenha um papel fundamental na carcinogênese, processo complexo no qual se encontram envolvidos muitos genes, particularmente os que regulam a estabilidade e o reparo do DNA. A proteína p53 bloqueia o ciclo celular na fase G1, permitindo o reparo dos danos que ocorreram na fase de replicação celular. Desta forma, induz a expressão de genes de reparo e a parada de células durante o ciclo celular (CHAMMAS et al., 2009). Considera-se que a proteína p53 (“guardiã do genoma”) garante a integridade genômica (LEVINE et al., 1991).

No entanto, uma deficiência na função do gene *Tp53* tem sido observada em mais de 50% dos cânceres em seres humanos, podendo estar relacionado ao pior prognóstico (BAI; ZHU, 2006; ARRUDA et al., 2008; CHARI et al., 2009). Além disso, mutação no gene *Tp53* tem sido relatada em neoplasias em cães (TEIXEIRA et al., 2011; COSSI et al., 2015).

Moléculas do sistema imunológico e vários tipos celulares estão envolvidos no reconhecimento de抗ígenos tumorais. É possível encontrar em tecidos neoplásicos macrófagos ativos, linfócitos T CD4+, CD8+ e células *natural killer* (NK). Para que seja feita a eliminação das células alteradas é preciso que tenha a participação de componentes da imunidade inata e da imunidade adaptativa, por meio da chamada resposta imune humoral e celular integrada (COUSSENS; WERB, 2002).

As células CD4+, CD8+ e NK produzem interferon gama (IFN- γ) em níveis suficientes para que atuem em várias etapas da construção de uma resposta imune eficiente contra a neoplasia. Tal citocina é capaz de ativar macrófagos através da expressão de moléculas de complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe I, e também de moléculas co-estimulatórias (B7.1 e B7.2), além de aumentar o poder de fagocitose de tais células e a produção de interleucina 12 (IL-12) (DUDLEY et al., 2002; MACCALLI et al., 2009).

Por outro lado, os tumores desenvolvem mecanismos de evasão da resposta imune, quando os clones tumorais resistentes crescem independentemente da resposta imunológica normal e competente (ONUCHI; CHAMMAS, 2010). Este mecanismo de “escape” tem incentivado pesquisas que mostraram que as células tumorais além de serem capazes de suprimir a resposta imune anti-tumoral, possuem capacidade de utilizar a presença do infiltrado inflamatório em seu favor (ZITVOGEL et al., 2006).

As células fora de controle levam à produção de mais células anormais, e a partir desse evento ocorre a formação de uma massa neoplásica. Pode ocorrer a invasão de órgãos e tecidos vizinhos ou distantes, fenômeno denominado metástase (HANAHAN; WEINBERG, 2011). Mas, pode ocorrer também uma divisão lenta e com tecido semelhante ao original, dando origem às denominadas neoplasias benignas. Em um mesmo momento o sistema imune é capaz de selecionar ou promover uma variante de tumor que possui reduzida imunogenicidade (ZITVOGEL et al., 2006), o que favorece o desenvolvimento neoplásico e impede sua eliminação pela resposta imunológica (GIACOMINI et al., 2012).

2.1.1 Inflamação e o câncer

A literatura relata no microambiente tumoral uma associação importante entre a inflamação e o câncer (ONUCHIC; CHAMMAS, 2010; JARK et al., 2011). A inflamação crônica é considerada um fator epigenético que contribui para a progressão e surgimento do tumor (ONUCHIC; CHAMMAS, 2010).

Estudos correlacionam o desenvolvimento e a progressão de vários tipos neoplásicos com a presença da ciclooxigenase 2 (COX-2) nas células tumorais humanas e animais, o que levou ao entendimento dos benefícios dos inibidores de COX-2 na terapia antineoplásica (KANAOKA et al., 2007; LLORET et al., 2008; JARK et al., 2011). Mecanismos foram propostos para entender a relação entre a expressão de COX-2 e o processo da carcinogênese. Assim, a superprodução de prostaglandina nas células tumorais estimula a angiogênese, inibe a apoptose, estimula a proliferação celular, aumenta a capacidade de invasão tumoral e suprime o sistema imune (JARK et al., 2011).

Os sinais inflamatórios são responsáveis por regular a secreção e expressão de diversos agentes angiogênicos. A COX-2 participa do metabolismo do ácido araquidônico, sintetizando prostaglandinas que estão relacionadas com o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) (KNOTTENBELT et al., 2006; LAVALLE et al., 2009; DE NARDI et al., 2011), um importante indutor de angiogênese, considerado a mais potente proteína pró-angiogênica já descoberta. A expressão da COX-2 em tumores tem sido relacionada à piores prognósticos (LASCELLES et al., 2007).

Além de estimular a angiogênese, a ação da prostaglandina nas células tumorais reduz a apoptose, aumentando o tempo de sobrevida das células, favorecendo o acúmulo de mutações que contribuem para a progressão do tumor. O aumento da expressão da COX-2 está relacionado ao aumento da produção da metaloproteinase, enzima responsável pela digestão do colágeno intercelular, favorecendo a perda da adesão celular ao tecido, permitindo mobilidade e consequentemente invasão tecidual (metástases) (KANAOKA et al., 2007).

O sistema imune desempenha importante papel no controle das neoplasias. A expressão de COX-2 e consequente produção de prostaglandina leva a falhas importantes no sistema imunológico que favorecem o

desenvolvimento tumoral como supressão na produção de linfócitos B, reduz linfocinas, células NK e a produção de interleucinas (KANAOKA et al., 2007).

Na medicina veterinária a expressão de COX-2 já foi relatada em várias neoplasias (Tabela 1) (RAMOS et al., 2010).

Tabela 1. Expressão da COX-2 em neoplasias em cães.

Tipo de neoplasia	Expressão de COX-2 (%)
Carcinoma de células escamosas orais	65-100%
Carcinoma de células escamosas cutâneos	100%
Melanomas orais	60%
Carcinomas prostáticos	56-75%
Carcinoma de células de transição urinários	58-100%
Tumores mamários	Depende do tipo histológico
Carcinomas coloretais	65%
Carcinomas nasais	73-87%
Carcinomas de células renais	67%
Osteossarcomas	23-79%

Adaptado de Ramos et al. (2010).

2.2 Câncer em animais de companhia

2.2.1 Epidemiologia

A prevalência de câncer em cães e gatos tem aumentado consideravelmente. Isto se justifica devido a maior longevidade, relacionada a dietas balanceadas, vacinações visando a prevenção de doenças infectocontagiosas, dedicação e exigência do tutor, bem como o avanço em recursos técnicos na medicina veterinária que levaram a possibilidade de métodos de diagnósticos mais precisos e protocolos terapêuticos mais eficazes e específicos (MORRISON, 1998; WITHROW; VAIL, 2013).

Em cães de países desenvolvidos o câncer é a principal causa de óbitos (PROSCHOWSKY et al., 2003). Já no Brasil, as neoplasias estão em segundo lugar como causa de morte em animais (BENTUBO et al., 2007) e, em primeiro lugar no caso de cães idosos (FIGHERA et al., 2008).

O aumento no número de casos é observado tanto entre os seres humanos quanto entre os animais domésticos, levando à necessidade de pesquisas voltadas ao conhecimento dos fatores de risco envolvidos no desenvolvimento dos diversos tipos de neoplasmas. Nos Estados Unidos, 1,6 milhões de pessoas e 4,1 milhões de caninos são diagnosticados com câncer anualmente (SCHIFFMAN; BREEN, 2015).

Neste cenário, torna-se fundamental investigar os riscos ambientais que possam estar relacionados com o aumento do câncer. Conhecendo os fatores de risco e os fatores de proteção que influenciam as neoplasias é possível traçar programas de prevenção eficazes (SCHIFFMAN; BREEN, 2015; DALECK; De NARDI, 2016). A Tabela 2 lista os fatores de risco e fatores de proteção envolvidos em alguns tipos de neoplasias em cães e gatos.

Sabe-se que várias características biológicas, epidemiológicas, histopatológicas, clínicas e a presença de mutações genéticas são similares em várias neoplasias em cães e humanos. O desenvolvimento espontâneo do câncer em cães, somado ao curto tempo de vida desta espécie e o fato destes animais dividirem o mesmo ambiente com os humanos e estarem expostos aos mesmos agentes carcinogênicos, corrobora para o aumento dos estudos envolvendo a oncologia comparada (SCHIFFMAN; BREEN, 2015).

Assim, entender o comportamento tumoral nos cães, bem como o desenvolvimento de rotas de metástases, mutações genéticas e a possibilidade de estudos para o desenvolvimento de fármacos, faz destes animais um excelente modelo de estudo para o entendimento do câncer em humanos (KHANNA et al., 2006; OSTRANDER; FRANKLIN, 2012; SCHIFFMAN; BREEN, 2015).

Nos animais de companhia, a identificação do paciente irá auxiliar no diagnóstico do câncer, uma vez que a idade, sexo e raça pode influenciar na ocorrência de determinada neoplasia. Por exemplo, cães adultos e idosos são mais frequentemente acometidos (De NARDI et al., 2002; SORENMO et al, 2009; TORÍBIO et al., 2012; SOARES et al., 2017).

Tabela 2. Fatores de risco e de proteção nas neoplasias diagnosticadas com mais frequência em cães e gatos.

Tumor	Fatores de risco	Fatores de proteção
Glândulas mamárias	Exposição a elevados níveis de estrógeno Uso de contraceptivos Dieta rica em gordura Predisposição racial	OSH ¹ antes do primeiro estro Prevenir obesidade Evitar carne vermelha Fornecer ração balanceada
Pele	Exposição aos raios solares Radioterapia intraoperatória	Evitar que permaneça exposto à radiação solar
TVT²	Superpopulação de cães vadios	OSH precoce Estimular a posse responsável
Linfossarcoma	Contaminação com carcinógenos químicos como herbicidas (ácido 2,4-diclorofenoxiacético) Exposição eletromagnética Infecção pelo FeLV ³	Evitar exposição à fumaça de cigarro Evitar contaminação química ambiental Prevenir exposição a campos eletromagnéticos Vacinação e isolamento dos gatos com vacinas FeLV
Osteossarcoma	Radiações ionizantes Infarto ósseo e microlesões de fadiga Alterações nos genes supressores de tumor <i>Rb</i> e <i>p53</i> Reações inflamatórias crônicas	____
Mastocitomas	Lesões crônicas	Evitar exposição a carcinógenos químicos Tratar as lesões inflamatórias crônicas Prevenir traumatismos repetitivos
CCT⁴	Obesidade Exposição a inseticidas Administração de ciclofosfamida	____
CEC⁵ de pele	Exposição a luz solar	____
Adenomas perianais	Estímulo pela testosterona Hiperadrenocorticismo	Orquiectomia precoce
Hemangiossarcoma	No homem está relacionado à radiação ultravioleta, estrôncio-90, dietilnitrosamina, cloreto de vinil, dióxido de tório	____
Sarcomas de aplicação	Vacinas contra FeLV Vacina antirábica Administração subcutânea de medicamentos	Limitar o uso de adjuvantes vacinais Evitar via subcutânea Variar o local de vacinação

¹OSH: Ovariosalpingohysterectomia; ²TVT: Tumor venéreo transmissível; ³FeLV: Vírus da leucemia felina; ⁴Carcinoma de células de transição; ⁵Carcinoma de células escamosas. Adaptado de Daleck e De Nardi, (2016).

Existe uma relação entre raça e predisposição para o desenvolvimento de neoplasia em cães (Tabela 3). Por exemplo, o osteossarcoma é mais frequentemente relatado em cães de porte grande e gigantes (SCHIFFMAN; BREEN, 2015). Soares et al. (2017), verificaram maior frequência de hemangioma e hemangiossarcoma em cães da raça Pittbul e nos sem raça definida. No que se refere ao sexo, as fêmeas são as mais frequentemente acometidas (De NARDI et al., 2002; SOARES et al., 2017).

Tabela 3. Associação entre tipo de câncer e raças caninas predispostas.

Tipo de neoplasia	Raça de cães
Linfoma (inespecífico)	Boxer, Pointer, Golden retriever, Bulldog, Rottweiler, São Bernardo
- linfoma de células B	Shitzu, Cavalier, Youkshire terrier
- linfoma de células T	Cocker spaniel, Boxer, Basset hound
Osteossarcoma	Raças grandes e gigantes: Rottweiler, Golden retriever, São Bernardo, Dobermann pinscher, Mastiff.
Sarcoma de partes moles	São Bernardo, Boxer, Basset hound, Golden retriever
Hemangiossarcoma	Golden retriever, Labrador retriever, Boxer
Mastocitoma	Boxer, Poodle, Labrador retriever, Golden retriever
Meningiomas	Mesocefálicos e dolicocefálicos: Labrador, Golden retriever e Collies
Gliomas	Braquicefálicos: Boxer, Bulldogs, Terriers
Carcinoma de cavidade nasal	Golden retriever, Beagle, Boston terrier
Carcinoma de trato urinário	Beagle
Carcinoma de células escamosas (digital)	Schnauzer gigante
Melanoma	
- oral	Poodles
- cutâneo	Schnauzers

Adaptado de Schiffman e Breen, (2015).

Nos cães, os neoplasmas cutâneos são os mais frequentemente diagnosticados (ANDRADE et al., 2012; SANTOS et al., 2013). Nos gatos, o câncer de pele é secundário as neoplasias linfoides. O principal fator de risco está relacionado à exposição da radiação ultravioleta, principalmente, nos pacientes com áreas pouco pigmentadas (DALECK; De NARDI, 2016).

Estudo realizado na Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Paraíba, Brasil, de 2003 a 2010, observou que as neoplasias mais frequentes identificadas em uma população de 275 cães diagnosticados com câncer são as de pele e anexos (46,7%), seguidas pelas neoplasias mamárias (24%), de sistema genital (10,3%) e digestório (6,5%). Neste estudo, comparando neoplasias malignas e benignas, a porcentagem de cada uma foi de 78% e 22%, respectivamente. Em gatos (n= 69) a frequência de neoplasias de mama e de pele foi a mesma (39,4%), seguidas por neoplasia de sistema digestório e hepáticos. Para os tumores malignos em felinos a porcentagem foi de 95,8% (ANDRADE et al., 2012). Santos et al. (2013) em um estudo em Moçambique, verificaram, em uma população de 210 cães acometidos por neoplasias, os neoplasmas cutâneos como sendo mais frequentes (61%), seguidos pela neoplasia mamária (27,6%), sistema reprodutor (11,9%) e sistema musculoesquelético (11%).

Entre as fêmeas caninas a neoplasia mamária é a mais frequentemente diagnosticada e corresponde a mais de 50% de todas as neoplasias (QUEIROGA; LOPES, 2002; KUMARAGURUPARAN et al., 2006; SANTOS et al., 2013; CASSALI et al., 2014). Tanto na medicina veterinária quanto na medicina humana, o câncer de mama tem incentivado inúmeros estudos que visam a prevenção e o diagnóstico precoce, principalmente, porque esta patologia está associada à alta morbidade e mortalidade dos pacientes acometidos (HUMPHREY et al., 2002; CASSALI et al., 2014; PASCOLI et al., 2017).

A obesidade, idade, sexo, nutrição e atividade hormonal estão associados à etiologia das neoplasias mamárias em fêmeas caninas e em mulheres (PÉREZ ALENZA et al., 1998; CASSALI et al., 2014; TAKALKAR et al., 2016). Nas cadelas, cerca de 50% das neoplasias mamárias são malignas e em gatas a malignidade atinge 80% das pacientes (CASSALI et al., 2014).

O estudo de De Nardi et al. (2002) avaliou a ocorrência de neoplasias em cães (n= 333) atendidos no Hospital veterinário na Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, Brasil, no período de 1998 a 2002 e observou que as neoplasias mamárias foram as mais frequentes (45,63%), seguidas dos mastocitomas (11,70%), tumor venéreo transmissível (TVT) (3,30%) e

linfossarcoma (3,30%). Os neoplasmas mamários malignos corresponderam a 68,4% e os benignos 31,6%.

2.2.2 Estadiamento clínico das neoplasias

O estadiamento clínico é o processo pelo qual se determina a extensão, disseminação e a gravidade do câncer no organismo de uma pessoa ou animal, de acordo com o tamanho do tumor primário, em centímetros, o envolvimento dos linfonodos locais e a ocorrência de metástases distantes. Através da avaliação de tais parâmetros é possível realizar a classificação das lesões em estágios que vão de I a IV, sendo que quanto maior o escore do estadiamento, pior é o prognóstico (NEVILLE et al., 2004).

Como princípio do estadiamento clínico, tem-se que aqueles tumores com classificação histológica e extensão semelhantes possuem evolução clínica, resposta terapêutica e prognósticos também semelhantes, facilitando o planejamento terapêutico, bem como possibilita informar ao tutor o prognóstico do paciente (DALECK; De NARDI, 2016).

O sistema TNM de classificação das neoplasias, proposto pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1968, e adaptado para o uso em animais domésticos em 1980 (OWEN, 1980), tem sido padrão de classificação utilizado para a caracterização dos tumores, indicar a terapia própria e, então, prever a sobrevida dos pacientes oncológicos. Informações coletadas por meio do exame clínico, de imagens e laboratoriais são utilizadas para estabelecer o estádio clínico das neoplasias (LOURENÇO et al., 2007). O sistema TNM é baseado na avaliação de três componentes: T: extensão e característica do tumor primário / *tumor*; N: ausência ou presença de metástases em linfonodos regionais / *node* e M: ausência ou presença de metástase a distância / *metástase* (OWEN, 1980).

A agressividade da lesão tem uma forte relação com o sistema TNM e, por ser um sistema utilizado mundialmente, facilita a comparação de resultados (OWEN, 1980). A adição de números e letras como prefixo aos componentes do TNM indica a extensão da doença maligna (Tabela 4).

Tabela 4. Sistema TNM para o estadiamento clínico das neoplasias proposto por Owen (1980). T: tumor primário, N: linfonodos regionais e M: metástase a distância.

TUMOR PRIMÁRIO	LINFONODOS REGIONAIS	MESTÁSTASE A DISTÂNCIA
Tx: tumor primário não pode ser avaliado	Nx: linfonodos regionais não podem ser avaliados	Mx: metástase a distância não pode ser avaliada
T0: não há evidência de tumor primário	N0: ausência de metástases em linfonodos regionais	M0: ausência de metástase a distância
Tis: carcinoma in situ	N1: comprometimento dos linfonodos regionais	M1: presença de metástase a distância
T1-T4: tamanho crescente do tumor primário		

Adaptado de Daleck e De Nardi, (2016).

Uma vez classificada a neoplasia pelo sistema TNM, pode-se então classificá-la em diferentes estádios conforme exemplificado na Tabela 5. O sistema TNM não é aplicável a todos os diagnósticos morfológicos, como exemplo o linfoma, que agrupam os pacientes nos diferentes estádios de acordo com o número de linfonodos e órgãos afetados (Tabela 6). No entanto, ressalta-se que o médico veterinário oncologista deve sempre considerar a heterogenicidade do comportamento biológico de cada neoplasia para melhor planejamento do tratamento de cada paciente (DALECK; De NARDI, 2016).

Tabela 5. Estadiamento clínico para neoplasia de mama de acordo com o sistema TNM.

Estadiamento	T	N	M	Apresentação Tumoral
I	T1	N0	M0	T1: tumor < 3 cm Ø
II	T2	N0	M0	T2: tumor entre 3 e 5 cm Ø
III	T3	N0	M0	T3: tumor > 5 cm Ø
IV	Qualquer T	N1	M0	N1: Linfonodo regional com envolvimento neoplásico
V	Qualquer T	Qualquer N	M1	M1: presença de metástases à distância

T: tamanho / N: linfonodo / M: metástase a distância

Adaptado de Cassali et al., (2014).

Tabela 6. Sistema de estadiamento clínico de linfoma, de acordo com Owen (1980).

Localização Anatômica	Estádios
A.Generalizado	I. Envolvimento limitado a um único nódulo ou tecido linfoide em um único órgão
B.Alimentar	II. Envolvimento de muitos linfonodos em uma região (com ou sem tonsilas)
C.Tímico	III. Envolvimento generalizado de linfonodos
D.Pele	IV. Envolvimento de baço ou fígado (com ou sem envolvimento do estádio III)
E.Leucêmico (verdadeiro)*	V. Manifestação no sangue ou envolvimento da medula óssea ou em outro órgão sistêmico (com ou sem estádio I a IV da doença)
F.Outros	

*Nota: somente envolvimento de medula óssea e sangue
Adaptado de Daleck e De Nardi, (2016).

2.3 Modalidades terapêuticas

Avanços na área da medicina humana e veterinária, tem permitido oferecer diversas modalidades terapêuticas aos pacientes oncológicos. Como exemplo pode-se citar a quimioterapia convencional, quimioterapia metronômica, cirurgia oncológica, terapia alvo, radioterapia, criocirurgia, eletroquimioterapia e a imunoterapia (ALMEIDA et al., 2005; LANA et al., 2007; SPUGNINI et al., 2008; PASQUIER et al., 2010; JARK et al., 2012; CASSALI et al., 2014; SPUGNINI; BALDI, 2014).

A área de cuidados paliativos na oncologia veterinária tem se desenvolvido, e pressupõe que cada paciente pode ser ajudado, independentemente da situação financeira ou da não adesão ao tratamento quimioterápico pelo tutor, por exemplo. Na oncologia veterinária utiliza-se terapias de suporte, terapia paliativa, controle da dor (YAZBEK, 2008; ANTUNES et al., 2008; BERNO; MENDES, 2015) bem como a possibilidade do tratamento definitivo, como a realização da mastectomia como tratamento de alguns tipos histológicos de carcinoma mamário, ou a quimioterapia convencional para o tumor venéreo transmissível (TVT), por exemplo (SOUSA et al., 2000; CASSALI et al., 2014).

A definição da terapêutica varia de acordo com o tipo e graduação histológica da neoplasia, somado ao estadiamento clínico do paciente. Na maioria dos pacientes com doença localizada o tratamento cirúrgico pode curar, além de não possuir efeitos carcinogênicos e fornecer a possibilidade da avaliação local com segurança. A cirurgia oncológica, obedece a condutas já estabelecidas em consensos que visam desde a retirada completa da neoplasia, bem como a retirada de pele livre do processo neoplásico, evitando assim a recidiva (DONNELLY et al., 2013; CASSALI et al., 2014).

Tratamentos inovadores como a terapia alvo já existem com sucesso na medicina veterinária como o masitinib (Masivet, AB Sciense S.A., Paris, França), utilizado para o tratamento do mastocitoma canino, capaz de bloquear o receptor de tirosina kinase mutado nestes pacientes e impedir a proliferação celular (JARK et al., 2012). Na imunoterapia veterinária há um tratamento para melanoma que tem demonstrado aumento da sobrevida dos pacientes nos Estados Unidos (vacina Oncept, Boehringer Ingelheim, Estados Unidos). Neste cenário, avanços em pesquisas, bem como a oncologia comparada tem permitido a descoberta de terapêuticas que podem contribuir para o aumento da sobrevida dos pacientes oncológicos (SCHIFFMAN; BREEN, 2015).

Embora existam tratamentos eficazes no combate de algumas neoplasias ou até mesmo no controle da doença metastática, podendo inclusive aumentar a sobrevida do paciente, ressalta-se a necessidade do diagnóstico precoce para o sucesso no tratamento. Além disso, a prevenção é a melhor maneira de combate contra esta doença (ALMEIDA et al., 2005).

2.3.1 Quimioterapia convencional e quimioterapia metronômica

A quimioterapia convencional é um tratamento sistêmico para neoplasias que pode oferecer ao paciente oncológico aumento da sobrevida com qualidade de vida. A definição de quimioterapia é dada como a utilização de drogas citotóxicas, isto é, fármacos que tem a capacidade de causar danos químicos nas células que se apresentam em divisão celular, através de interferência no ciclo celular. O resultado da utilização da quimioterapia envolve o desaparecimento total de alguns tumores já disseminados e pode ser eficiente

na diminuição do tamanho tumoral e aumentar a sobrevida de pacientes em neoplasias metastáticas (VAIL, 2009).

O primeiro fármaco utilizado como antineoplásico foi a mostarda nitrogenada, durante a segunda guerra mundial, na década de 40, e várias investigações foram realizadas nas décadas seguintes. Esse gás é altamente tóxico e foi utilizado diversas vezes por tropas em combate, sendo possível observar que soldados que tinham contato com o gás mostarda apresentavam uma queda dos leucócitos em suas medulas ósseas e no sistema linfático, levando a possibilidade de utilizar um derivado ou o próprio produto no tratamento da leucemia (INCA, 2018).

De acordo com a estrutura química e mecanismo de ação, as drogas antineoplásicas são classificadas em agentes alquilantes, antimetabólicos, antibióticos antitumorais, alcalóides naturais, podendo ainda incluir enzimas e medicamentos hormonais (ALMEIDA et al., 2005; DALECK; De NARDI, 2016). O mecanismo de ação é dependente do fármaco utilizado, geralmente atuando no ciclo celular e impedindo o processo de divisão celular e/ou induzindo ao mecanismo de apoptose e morte celular. Alguns fármacos são denominados fármacos ciclo-cellular específicos e outros são denominados fármacos ciclo-cellular não específicos, atuam nas células independentemente de estarem atravessando o ciclo celular (ALMEIDA et al., 2005) (Tabela 7).

Na quimioterapia convencional utiliza-se a dose máxima tolerada pelo paciente, sendo necessário um período de descanso após a administração afim de minimizar os efeitos adversos e permitir a recuperação dos tecidos sadios. Este intervalo entre as doses de administração das drogas citotóxicas varia de 7, 14, 21 ou 30 dias, com a desvantagem de ocorrer, neste período, o reaparecimento das células tumorais (DALECK; De NARDI 2016; INCA, 2018). Os principais fármacos de utilização na medicina veterinária, bem como o mecanismo de ação estão descritos na Tabela 8.

Tabela 7. Relação entre ciclo celular e principais classes de agentes antineoplásicos.

Agentes ciclo-celular específicos	Agentes ciclo-celular não específicos
AGENTES ANTIMETABÓLITOS	PRODUTOS NATURAIS
- Análogo do ácido fólico	- Antibióticos naturais
- Antagonista das pirimidinas	Antraciclinas
- Análogo das purinas	Mitomicina
AGENTES HORMONAIOS	Bactinomicina
- Adrenocorticostereóides	Bleomicina
- Progestinas	- Alcalóides pirrolizidínicos
- Estrogênios / Antiestrogênicos	COMPLEXOS DE COORDENAÇÃO DE PLATINA
- Androgênios / Antiandrogênicos	- Carboplatina
- Inibidor do hormônio liberador de gonadotropina	- Cisplatina
- Inibidor da aromatase	AGENTES ALQUILANTES DIVERSOS
- Inibidor do hormônio peptídico	- Mostarda Nitrogenada
PRODUTOS NATURAIS	- Nitrossuréias
- Alcalóides vegetais	- Triazenos
Alcalóides da vinca	- Alquil sulfonatos
Podofilotoxinas	
Paclitaxel	
- Enzimas	

Fonte: Adaptado de Almeida et al., (2005).

Os fármacos citotóxicos não atuam especificamente nas células neoplásica, mas sim alcançam células que possuem alta atividade proliferativa, incluindo as células normais que tem constante atividade mitótica como células da medula óssea, epitélio de vilosidades intestinais e de folículos pilosos. Com isso, os efeitos colaterais devem ser considerados e o estado geral do paciente deve ser verificado antes de se estabelecer este tratamento. Sinais gastrointestinais como êmese e diarreia, mielossupressão e alopecia acontecem com frequência na prática clínica. Neste contexto, os pacientes devem ser monitorados com a realização de exame físico e laboratoriais (ALMEIDA et al., 2005; CIRILLO, 2008; VAIL, 2009; INCA, 2018). Os efeitos tóxicos dos fármacos antineoplásicos vão variar de acordo com a droga utilizada, bem como de acordo com o tempo de administração (INCA, 2018).

Tabela 8. Principais fármacos antineoplásicos utilizados na medicina veterinária. Classificação, mecanismo de ação e utilização clínica.

Classificação	Fármacos	Uso clínico
ALQUILANTES*		
- Interagem com o DNA		LLC ¹ , Linfoma,
- Antineoplásicos pioneiros		Linfoma cutâneo,
Mostardas Nitrogenadas	Clorambucil,	Ciclofosfamida, Neoplasia
Nitrossuréias	Isofosfamida	mamária,
Complexos de platina	Carmustina, Lomustina	osteossarcoma,
	Cisplatina, Carboplatina	melanoma.
ANTIMETABÓLITOS*		
- Ação bloqueadora da síntese de DNA	Metotrexato	-
Análogos do ácido fólico	5-fluorilacila, Citarabina	CEC ²
Antagonistas das pirimidinas	Mercaptopurina	-
Análogos das purinas		
ANTIBIÓTICOS ANTITUMORAIS*		
- Ação na topoisomeras II		Neoplasia
- Formação de radicais livres		mamária, CEC,
Antraciclinas	Doxorrubicina, Bleomicina, Mitoxantrona	Carcinoma de células de transição, Linfoma
ALCALÓIDES NATURAIS*		
- Não são compostos sintéticos		Neoplasia
- Inibição do fuso mitótico		
Alcaloides da vinca	Vimblastina, Vincristina	mamária, TTV ³ , Linfoma, LLC, mastocitoma
OUTROS AGENTES		
	L-asparaginase	Leucemia linfocítica aguda, Linfoma
	- hidrolisa a L-asparagina e impede a síntese proteica	

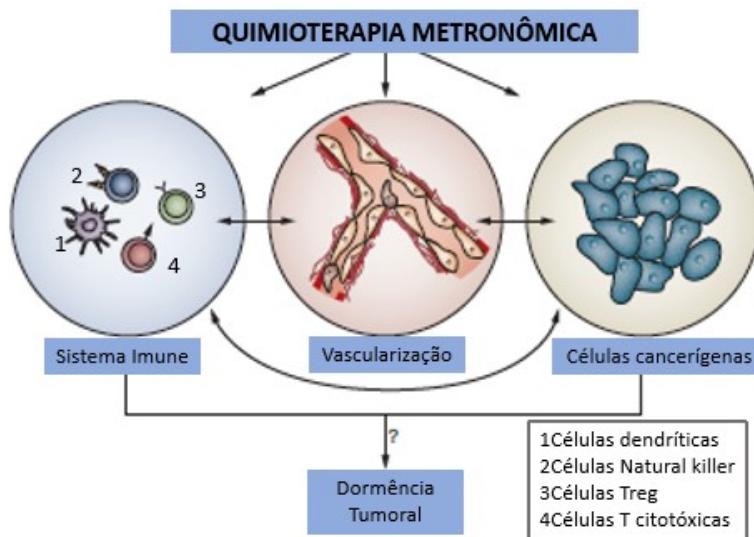
*ALMEIDA et al. (2005); ¹LLC: Leucemia linfocítica crônica; ²CEC: Carcinoma de células escamosas; ³TTV: Tumor venéreo transmissível.

A quimioterapia antineoplásica é classificada em curativa, neoadjuvante, adjuvante e paliativa. A quimioterapia curativa é aplicada em alguns tipos de neoplasia onde o objetivo é a remoção completa do tumor através da quimioterapia, sem a utilização de qualquer outra modalidade terapêutica, como no caso do TTV, linfomas e leucemias em cães (SOUSA et al., 2000; DALECK; De NARDI, 2016).

A quimioterapia neoadjuvante ou primária é realizada anteriormente a cirurgia, e tem como objetivo reduzir o tumor para melhorar a oxigenação de tecidos e tornar a cirurgia menos agressiva, ou ainda com a finalidade de aumentar o efeito do tratamento pela radioterapia. Já a quimioterapia adjuvante é realizada após remoção do tumor primário, com o objetivo de destruir possíveis micrometastases ou quando há chance de recidiva. A quimioterapia paliativa tem como objetivo retardar o desenvolvimento da neoplasia ou provocar a redução do tamanho da mesma. Esse último tratamento pode ser benéfico para pacientes com neoplasmas inoperáveis ou no cenário metastático, onde o objetivo do tratamento visa o aumento da sobrevida com qualidade de vida (DALECK; De NARDI, 2016).

Diferente da quimioterapia convencional, a quimioterapia metronômica utiliza baixa dose do agente quimioterápico, administrado pela via oral em intervalos curtos e regulares. Estudos tem demonstrado que a quimioterapia metronômica altera o microambiente tumoral levando a redução da angiogênese e aumentando a imunidade do paciente contra o tumor, com o objetivo de induzir a “dormência tumoral” (PASQUIER et al., 2010) (Figura 3).

Figura 3. Esquema dos mecanismos de ação da quimioterapia metronômica.



Adaptado de Pasquier et al., (2010).

Esta modalidade terapêutica tem demonstrado aumento da sobrevida em pacientes humanos e animais e é indicada àqueles pacientes com doença inoperável ou doença metastática (LANA et al., 2007; PASQUIER et al., 2010).

O uso contínuo de drogas citotóxicas em doses baixas, proporciona baixos e contínuos níveis circulantes do agente no organismo, garantindo efeitos antiangiogênicos e controle do crescimento tumoral, sendo uma opção a ser considerada como tratamento adjuvante das neoplasias (BROWDER et al., 2000; LANA et al., 2007).

2.3.2 Biossegurança na manipulação de agentes antineoplásicos

O aumento do número de casos de câncer fez crescer a procura pelo tratamento especializado na medicina humana e veterinária. Neste cenário, drogas visando a cura da doença são utilizadas. No entanto, os fármacos antineoplásicos apresentam toxicidade e efeitos adversos, tanto nos pacientes quanto naqueles que os manipulam (BOLZAN et al., 2011). Sabe-se que a toxicidade varia de acordo com o tempo de exposição a estes fármacos (Tabela 9) (INCA, 2018). A longo prazo, os agentes quimioterápicos possuem efeitos teratogênicos, carcinogênicos e mutagênicos, sendo importante a conscientização dos profissionais desta área, bem como capacitação e treinamento periódico de toda a equipe envolvida (SILVA; REIS, 2010; BOLZAN et al., 2011; SILVA et al., 2013).

Tabela 9. Efeitos tóxicos precoce, imediatos e tardios dos quimioterápicos após a aplicação.

Sinais	
Precoce (0-3 dias)	Náusea, vômito, agitação, flebite
Imediatos (7-21 dias)	Mielossupressão, imunossupressão, cistite hemorrágica
Tardio (meses)	Miocardiopatia, hiperpigmentação, alopecia, neuro e nefrotoxicidade
Ultratardios (meses-anos)	Infertilidade, carcinogênese, mutagênese

Adaptado Inca, (2018).

O risco ocupacional ocorre entre os profissionais envolvidos em um serviço de terapia antineoplásica e a quimiotoxicidade aumenta de acordo com fatores de risco, como: propriedades químicas dos fármacos, predisposição genética, fatores nutricionais, ingestão de bebidas alcóolicas, tabagismo, intensidade e tempo de exposição e vias de contaminação (oral, respiratória e

cutânea) (WATSON, 1997). Neste contexto, os quimioterápicos devem ser manipulados obedecendo as normas rígidas de segurança pessoal, já que existe riscos ocupacionais principalmente quando as recomendações não são seguidas corretamente (BOLZAN et al., 2011).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) regula e fiscaliza os serviços de saúde no Brasil e, em 2004, criou a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 220 (2004), a qual aprova o Regulamento Técnico de funcionamento dos Serviços de Terapia Antineoplásica, para fixar os requisitos mínimos exigidos de funcionamento. A RDC 220 deve ser aplicada a todo serviço, público ou privado, que manipula agentes antineoplásicos (ANEXO 1).

No entanto, ao abordar a equipe multiprofissional envolvida em um serviço de terapia antineoplásica, a RDC 220 (2004) não cita o médico veterinário. Assim, na medicina veterinária, infelizmente, ocorre a manipulação destes fármacos sem obedecer às normas de biossegurança para a correta manipulação. Além disso, quando questionados em relação aos efeitos carcinogênicos e mutagênicos dos antineoplásicos, médicos veterinários dizem desconhecer tais efeitos adversos e se expõem ao risco ocupacional, conforme evidenciou a pesquisa de Silva et al. (2013).

Infelizmente, a falta do conhecimento das exigências vigentes na RDC 220 (2004) é uma realidade na medicina veterinária, bem como na medicina humana (SOUSA et al., 2000; SILVA; REIS, 2010; CORREIA et al., 2011; SILVA et al., 2013). Desta forma, aumenta o risco ocupacional dos profissionais envolvidos e alerta quanto à necessidade de divulgação das normativas vigentes e conscientização destes profissionais, afim de evitar ou minimizar a ocorrência de acidentes e/ou doenças ocupacionais (BOLZAN et al., 2011).

Conceitualmente, Teixeira e Valle (2010) descrevem biossegurança como sendo “o conjunto de ações voltadas para a prevenção, minimização ou eliminação de riscos inerentes às atividades de pesquisa, produção, ensino, desenvolvimento tecnológico e prestação de serviços, riscos que podem comprometer a saúde do homem, dos animais, do meio ambiente ou a qualidade dos trabalhos desenvolvidos”. Este conceito reforça a importância de seguir as recomendações propostas pela Anvisa para a manipulação de quimioterápicos, uma vez que envolve a saúde do paciente, a saúde dos tutores e familiares, a saúde dos manipuladores e ainda o risco de contaminação ambiental.

A contaminação pode ocorrer via respiratória pela inalação de aerossóis, contato direto com os medicamentos durante a manipulação ou após contato com as excretas do paciente. A dispersão de gotículas no ambiente durante a manipulação é uma importante forma de contaminação ocupacional. Assim, todos os envolvidos na manipulação, preparo e administração destes fármacos devem ser devidamente treinados e conscientizados em relação aos riscos de contaminação e à citotoxicidade dos fármacos antineoplásicos (RODASKI; De NARDI, 2003).

A RDC 220 (2004) expõem as normas e resoluções em relação a infraestrutura, equipe multiprofissional, equipamentos de proteção individuais e coletivo, armazenamento, preparação, descarte dos resíduos e extravasamento dos agentes antineoplásicos, com o objetivo de manter a estabilidade e esterilidade do fármaco, bem como a segurança do manipulador. Os equipamentos de proteção coletiva (EPC's) e individuais (EPI's) segundo a RDC 220 (2004) para a manipulação de quimioterápicos estão na tabela 10.

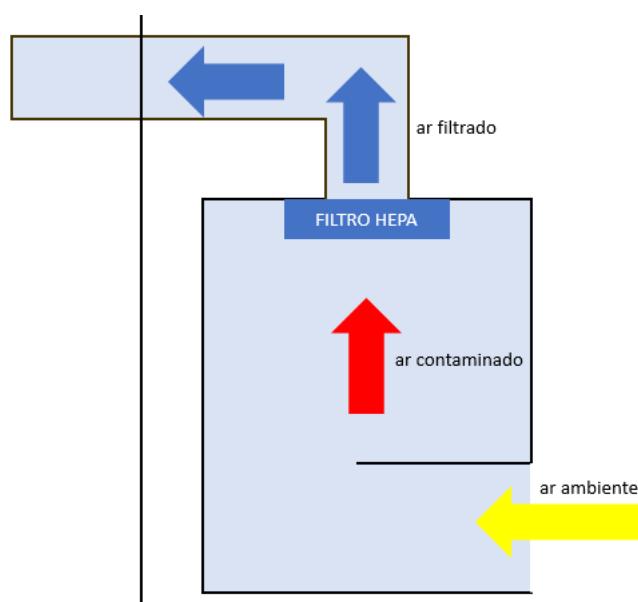
Tabela 10. Equipamentos de proteção coletiva e individuais segundo a RDC 220 para a manipulação de agentes antineoplásicos.

Equipamentos de proteção coletiva
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Cabine de Segurança Biológica Classe II Tipo B2 ✓ Chuveiro e lava-olhos
Equipamentos de proteção individual
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Luvas látex estéril, punho longo, sem talco ✓ Óculos de proteção ✓ Máscara de carvão ativado (9322/ N95/ 8825) – Respirador com filtro ✓ Avental longo, de baixa liberação de partículas e baixa permeabilidade, frente fechada, mangas longas e punho elástico

Em relação à infraestrutura de um serviço de terapia antineoplásica, a RDC 67 (2007) descreve as boas práticas para a correta manipulação dos citotóxicos no anexo III, ítem 2.7 (ANEXO 2). A sala de manipulação e antessala devem ser compostas por um sistema de fluxo de ar controlado que garanta pressão negativa em relação as demais áreas, evitando assim a contaminação do manipulador.

A sala de manipulação deve-se disponibilizar uma área de 5m² para cada cabine de segurança biológica (CSB) Classe II Tipo B2. Este é o principal equipamento de proteção coletiva para a manipulação de fármacos citotóxicos. A cabine de segurança biológica Classe II Tipo B2, não permite a recirculação do ar, garantindo 0% de recirculação do ar e 100% de exaustão (Figura 4). Este equipamento deve possuir certificação semestral e ser higienizada e desinfetada antes e depois de cada sessão de preparação (RDC Nº 220, 2004).

Figura 4. Esquema de circulação do ar na cabine de segurança biológica classe II tipo B2.



Quanto ao armazenamento dos quimioterápicos, faz-se necessário a utilização de geladeira exclusiva para o Setor com rigoroso controle de temperatura e umidade. A maioria dos fármacos devem permanecer em temperatura entre 2-8°C (Tabela 11). O preparo dos fármacos deve seguir rigorosamente as informações contidas em bula em relação a estabilidade dos fármacos. Além disso, o manipulador deve sempre analisar o produto em relação a presença de contaminação (RDC Nº 220, 2004).

Tabela 11. Conservação dos fármacos antineoplásicos antes da diluição.

Fármacos antineoplásicos	Antes da Diluição
ASPARAGINASE	Refrigeração – 2-8°C
BLEOMICINA	Refrigeração – 2-8°C
CARBOPLATINA	Temperatura ambiente
CICLOFOSFAMIDA	Temperatura ambiente
CISPLATINA	Refrigeração – 2-8°C
DOXORRUBICINA	Temperatura ambiente
EPIRRUBICINA	Temperatura ambiente
5-FLUOROURACIL	Temperatura ambiente
IFOSFAMIDA	Temperatura ambiente
METOTREXATO	Temperatura ambiente
VIMBLASTINA	Refrigeração – 2-8°C
VINCRISTINA	Refrigeração – 2-8°C

Adaptado de Rodaski e De Nardi, (2003).

Um serviço de terapia antineoplásica deve conter um kit de derramamento o qual deve ser composto por: EPI's, contêiner para coleta de lixo químico, materiais absorventes, soluções como bicarbonato de sódio 8,4% e hipoclorito de sódio 2%. O kit derramamento e as orientações a serem seguidas em caso de derramamento do fármaco citostático estão descritas na RDC Nº 220, (2004), no anexo V, ítem 1.1.

A equipe multiprofissional envolvida em um serviço de terapia antineoplásia deve passar por exame clínico atendendo ao Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional (PCMSO), recomendando-se ainda que seja adotado sistema de rodízio no trabalho, conforme estabelecido na RDC Nº 67, (2007), anexo III, ítem 2.12.

Os fármacos citostáticos são classificados como grupo B (químico) e o descarte correto deste material deve ser realizado em recipientes devidamente identificados com símbolo específico. O correto descarte do lixo químico deve seguir o Plano de Gerenciamento de Resíduos de Serviços de Saúde (PGRSS) em recipientes específicos de cor laranja (sacos plásticos para materiais que tiveram contato com os fármacos e descarpack para o descarte de material pérfurado cortante). Todo material que teve contato com os fármacos citotóxicos

deve ser incinerado (RDC 220, 2004). É importante salientar que as excretas do paciente, bem como roupas ou cobertas dos cães e gatos que realizaram a quimioterapia, também devem ser descartadas devidamente (RODASKI; De NARDI, 2003).

Embora não haja legislação brasileira específica para médicos veterinários, é de responsabilidade deste profissional informar aos tutores os riscos da quimiotoxicidade. Os tutores devem ser alertados em relação ao risco à exposição e toxicidade dos quimioterápicos, uma vez que parte do medicamento é eliminado via excretas do paciente. Os procedimentos que previnem a quimiotoxicidade devem ser esclarecidos aos tutores de forma rigorosa, enfatizando os riscos de contaminação, bem como os efeitos carcinogênicos, mutagênicos e teratogênicos destes fármacos (DALECK; De NARDI, 2016).

Referências

- ALMEIDA, V. L.; LEITÃO, A.; REINA, L. C. B.; MONTANARI, C. A.; DONNICI, C. L. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: Uma introdução. **Química Nova**, v. 28, n. 28, p. 118-129, 2005. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422005000100021>
- ANDRADE, L. F. S.; OLIVEIRA, D. M.; DANTAS, A. F. M.; SOUZA, A. P.; NOBREGA, NETO, P. I.; RIET-CORREA, F. Tumores de cães e gatos diagnosticados no semiárido da Paraíba. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 32, n. 10, p. 1037-1040, 2012. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2012001000016>
- ANTUNES, M. I. P. P.; MORENO, K.; GRUMADAS, C. E. S. Avaliação e manejo da dor em cães e gatos com câncer – revisão. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da Unipar**, v. 11, n. 2, p. 113-119, 2008. <https://doi.org/10.25110/arqvet.v11i2.2008.2567>
- ARRUDA, J. T.; BORDIN, B. M.; MIRANDA, L. C. B.; MAIA, D. L. M.; MOURA, K. K. V. O. Proteína p53 e o câncer: controvérsias e esperanças. **Estudos**, v. 35, n. 1-2, p. 123-141, 2008. <http://dx.doi.org/10.18224/est.v35i1.564>
- BAI, L.; ZHU, W. p53: Structure, function and therapeutic applications. **Journal of Cancer Molecules**, v. 2, n. 4, p. 141-153, 2006.
- BERNO; M. D. B.; MENDES, A. R. Dor oncológica em pequenos animais – revisão de literatura. **Revista Científica de Medicina Veterinária**, ano XXIV, n. 24, 2015.
- BENTUBO, H. D. L.; TOMAZ, M. A.; BONDAN, E. F.; LALLO, M. A. Expectativa de vida e causas de morte em cães na área metropolitana de São Paulo (Brasil). **Ciência Rural**, v. 37, n. 4, p. 1021-1026, 2007. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782007000400016>
- BOLZAN; M. E. O.; BARROS, S. H. C.; GEBERT, L.; GUIDO, L. A. Serviço de terapia antineoplásica: segurança dos trabalhadores e risco químico. **Revista de Enfermagem da UFSM**, v. 1, n. 1, p. 103-112, 2011. <https://doi.org/10.5902/217976922276>
- BROWDER, T.; BUTTERFIELD, C. E.; KRALING, B. M.; SHI, B.; MARSHALL, B.; O'REILLY, M. S.; FOLKMAN, J. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. **Cancer Research**, v. 60, n. 7, p. 1878-1886, 2000.
- CASSALI, G. D.; LAVALLE, G. E.; FERREIRA, E.; ESTRELA-LIMA, A; DE NARDI, A.B; GHEVER, C.; 14 SOBRAL, R.A; AMORIM, R.L.; OLIVEIRA, L.O.; SUEIRO, F.A.R; BESERRA, H.E.O.; 15 BERTAGNOLLI, A.C.; GAMBA, C. O.; DAMASCENO, K.A., et al. Consensus for the diagnosis, prognosis and

treatment of canine mammary tumors – 2013. **Brazil Journal of Veterinary Pathology**, v. 7, n. 2, p. 38 – 69, 2014.

CHAMMAS, R.; SILVA, D. C. P.; WAINSTEIN, A. J. A.; ABDALLAH, K. A. Imunologia clínica das neoplasias. In: VOLTARELLI, J. C.; DONADI, E. A.; DE CARVALHO, I. F.; ARRUDA, L. K.; LOUZADA JR, P.; SARTI, W.

Imunologia Clínica na Prática Médica. 1 ed. São Paulo: Atheneu, 2009, p. 447- 460.

CHARI, N. S.; PINAIRE, N. L.; THORPE, L.; MEDEIROS, L. J.; ROUTBORT, M. J.; MCDONNELL, T. J. The p53 tumor suppressor network in cancer and the therapeutic modulation of cell death. **Apoptosis**, v. 14, n. 4, p. 336-347, 2009. <https://doi.org/10.1007/s10495-009-0327-9>

CIRILLO, J. V. Tratamento quimioterápico das neoplasias mamárias em cadelas e gatas. **Journal Health Science Institute**, v. 26, n. 3, p. 325-327, 2008.

CORREIA, J. N. C.; ALBACH, L. S.; ALBACH, C. A. Extravasamento de quimioterápicos: conhecimentos da equipe de enfermagem. **Revista Ciência & Saúde**, v. 4, n. 1, p. 22-31, 2011. <https://doi.org/10.15448/1983-652X.2011.1.9151>

COSSI, L. B.; LIMA, S. S. S.; ANDRADE, A. L. Expressão do proteína p53 no carcinoma de células escamosas corneal em cães. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 36, n. 3, p. 1385-1396, 2015. <https://doi.org/10.5433/1679-0359.2015v36n3p1385>

COUSSENS, L. M.; WERB, Z. Inflammation and cancer. **Nature**, v. 420, n. 6917, p. 860–867, 2002. <https://doi.org/10.1038/nature01322>

DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. **Oncologia em cães e gatos**. 2 ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. 746 p.

DE NARDI, A. B.; RODASKI, S.; SOUSA, R. S.; COSTA, T. A.; MACEDO, T. R.; RODIGHERI, S. M.; RIOS, A.; PIEKARZ, C. H. Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamentos em cães, atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná. **Archives of Veterinary Science**, v. 7, n. 2, p.15-26, 2002. <https://doi.org/10.5380/avs.v7i2.3977>

DE NARDI, A.B.; RAPOSO, T. M. M.; HUPPES, R. R.; DALECK, C. R.; AMORIM, R. L. COX-2 Inhibitors for Cancer Treatment in Dogs. **Pakistan Veterinary Journal**, v. 31, n. 4, p. 275-279, 2011.

DONNELLY, L.; MULLIN, C.; BALKO, J.; GOLDSCHMIDT, M.; KRICK, E.; HUME, C.; BROWN, D. C.; SORENMO, K. Evaluation of histological grade and histologically tumour-free margins as predictors of local recurrence in completely excised canine mast cell tumours. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 13, n. 1, p. 70-76, 2013. <https://doi.org/10.1111/vco.12021>

DUDLEY, M. E.; WUNDERLICH, J. R.; ROBBINS, P. F.; YANG, J. C.; HWU, P.; SCHWARTZENTRUBER, D. J.; TOPALIAN, S. L.; SHERRY, R.; RESTIFO, N. P.; HUBICKI, A. M.; ROBINSON, M. R.; RAFFELD, M.; DURAY, P.; SEIPP, C. A.; ROGERS-FREEZER, L.; MORTON, K. E.; MAVROUKAKIS, S. A.; WHITE, D. E.; ROSENBERG, S. A. Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes. **Science**, v. 298, n. 5594, p. 850-854, 2002. <https://doi.org/10.1126/science.1076514>

FIGHERA, R. A.; SOUZA, T. M.; SILVA, M. C.; BRUM, J. S.; GRAÇA, D. L., KOMMERS, G. D., IRIGOYEN, L. F., BARROS, C. S. L. Causas de morte e razões para eutanásia de cães da Mesorregião do Centro Ocidental Rio-Grandense (1965-2004). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 28, n. 4, p. 223-230, 2008. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2008000400005>

GIACOMINI, G.; MENEZES, H. Técnicas e perspectivas em imunoterapia do câncer. **Saúde e Pesquisa**, v. 5, n. 3, 2012.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell**, v.144, n. 5, p. 646-674, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>

HUMPHREY, L. L.; HELFAND, M.; CHAN, B. K. S.; WOOLF, S. H. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. **Annals of Internal Medicine**, v.137, n. 5, p. 347-360, 2002. https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-5_Part_1-200209030-00012

INCA, 2018. **Quimioterapia**.

http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?ID=101, acesso em 04/05/2018.

JARK, P. C.; MACHADO, L. H. A.; LOURENÇO, M. L. G.; SAKATE, M. Uso de inibidores de COX-2 no tratamento do carcinoma de células de transição de bexiga em cães—revisão. **Veterinária e Zootecnia**, v. 18, n. 4, p. 523-530, 2011.

JARK, P. C.; MACHADO, L. H. A.; SAKATE, M.; CALAZANS, S. G.; CÁPUA, M. L. B.; TINUCCI-COSTA, M.; DE NARDI, A. B. Inibidores de tirosina quinase no tratamento de mastocitomas cutâneos em cães – revisão. **Clínica Veterinária**, v. 99, p. 50-56, 2012.

KANAOKA, S.; TAKAI, T.; YOSHIDA, K. Cyclooxygenase-2 and tumor biology. **Advances in Clinical Chemistry**, v. 43, n. 1, p. 59-78, 2007. [https://doi.org/10.1016/S0065-2423\(06\)43002-X](https://doi.org/10.1016/S0065-2423(06)43002-X)

KHANNA, C; LINDBLAD-TOH, K.; VAIL, D.; LONDON, C.; BERGAN, P.; BARBER, L.; BREEN, M.; KITCHELL, B.; MCNEIL, E.; MODIANO, J. F.; NIEMI, S.; COMSTOCK, E. O.; WESTMORELAND, S.; WITHROW, S. The dogs as a cancer model. **Nature Biotechnology**, v. 24, n. 9, p. 1065-1066, 2006. <https://doi.org/10.1038/nbt0906-1065b>

- KNOTTENBELT, C.; CHAMBERS, G.; GAULT, E.; ARGYLE, D. J. The in vitro effects of piroxicam and meloxicam on canine cell lines. **Journal of Small Animal Practice**, v. 47, n. 1, p. 14-20, 2006. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2006.00006.x>
- KUMARAGURUPARAN, R.; PRATHIBA, D.; NAGINI, S. Of humans and canines: Immunohistochemical analysis of PCNA, Bcl-2, p53, cytokeratin and ER in mammary tumours. **Veterinary Science**, v. 81, n. 2, p. 218-224, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2005.08.002>
- LANA, S.; U'REN, L.; PLAZA, S.; ELMSLIE, R.; GUSTAFSON, D.; MORLEY, P.; DOW, S. Continuous low-dose oral chemotherapy for adjuvant therapy of splenic hemangiosarcoma in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, n. 4, p. 764-769, 2007. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2007.tb03019.x>
- LASCELLES, B. D. X.; COURT, M. H.; HARDIE, E. M.; ROBERTSON, S. A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats: a review. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, v. 34, n. 4, p. 228-250, 2007. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2006.00322.x>
- LAVALLE, G. E.; BERTAGNOLLI, A. C.; TAVARES, W. L. F.; CASSALI, G. D. Cox-2 Expression in canine mammary carcinomas: correlation with angiogenesis and overall survival. **Veterinary Pathology**, v. 46, n. 6, p. 1275-1280, 2009. <https://doi.org/10.1354/vp.08-VP-0226-C-FL>
- LEVINE, A. J.; MOMAND, J.; FINLAY, C. A. The p53 tumour suppressor gene. **Nature**, v. 351, n. 6326, p. 453-456, 1991. <https://doi.org/10.1038/351453a0>
- LEWIN, M.; CARLESSO, N.; TUNG, C. H.; TANG, X. W.; CORY, D.; SCADDEN, D. T.; WEISSLEDER, R. Tat peptide-derivatized magnetic nanoparticles allow in vivo tracking and recovery of progenitor cells. **Nature Biotechnology**, v. 18, n. 4, p. 410-414, 2000. <https://doi.org/10.1038/74464>
- LLORET, F.; JULVE, M.; CANO, J.; RUIZ-GARCIA, R.; PARDO, E. Magnetic properties of six-coordinated high-spin cobalt(II) complexes: Theoretical background and its application. **Inorganica Chimica Acta**, v. 361, n. 12-13, p. 3432-3445, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2008.03.114>
- LOURENÇO, S. Q. C.; SCHUELER, A. F.; CAMISASCA, D. R.; LINDENBLATT, R. C.; BERNARDO, V. G. Classificações histopatológicas para o carcinoma de células escamosas da cavidade oral: revisão de sistemas propostos. **Revista brasileira de cancerologia**, v. 53, n. 3, p. 325-333, 2007.
- MACCALLI, C.; SCARAMUZZA, S.; PARMIANI, G. TNK cells (NKG2D⁺ CD8⁺ or CD4⁺ T lymphocytes) in the control of human tumors.

- Cancer Immunology, Immunotherapy**, v. 58, n. 5, p. 801–808, 2009.
<https://doi.org/10.1007/s00262-008-0635-x>
- MALUMBRES, M.; BARBACID, M. Cell cycle, CDKs and cancer: a changing paradigm. **Nature Reviews Cancer**, v. 9, n. 3, p. 153-166, 2009.
<https://doi.org/10.1038/nrc2602>
- MORRISON, W. B. Canine and feline mammary tumors. In: MORRISON, W. E **Cancer in Dogs and Cats**. 1 ed. USA: Baltimore, p. 591-598, 1998.
- NEVILLE, M. J.; JOHNSTONE, E. C.; WALTON, R. T. Identification and characterization of ANKK1: A novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q 23.1. **Human mutation**, v. 23, n. 6, p. 540-545, 2004.
<https://doi.org/10.1002/humu.20039>
- OGINO, A.; YOSHINO, A.; KATAYAMA, Y.; WATANABE, T.; OTA, T.; KOMINE, C.; YOKOYAMA, T.; FUKUSHIMA, T. The p15INK4b/p16INK4a/RB1 Pathway is frequently deregulated in human pituitary adenomas. **Journal of Neuropathology & Experimental Neurology**, v. 64, n. 5, p. 398-403, 2005.
<https://doi.org/10.1093/jnen/64.5.398>
- ONUCHIC, A. C.; CHAMMAS, R. Câncer e o microambiente tumoral. **Revista de Medicina**, v. 89, n. 1, p. 21-31, 2010.
<https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v89i1p21-31>
- OSTRander, E. A.; FRANKLIN, H. Both ends of the leash – the human links to good dogs with bad genes. **The New English Journal of Medicine**, v. 367, n. 7, p. 636-646, 2012. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1204453>
- OWEN, L. N, World Health Organization. Veterinary Public Health Unit & WHO Collaborating Center for Comparative Oncology. **TNM Classification of Tumours in Domestic Animals**. 1 ed. Geneva: World Health Organization, 1980. 52p.
- PASCOLI, A. L.; NEGRÃO, S. L.; OLIVEIRA, L. E.; FERREIRA, M. G. P. A.; FILHO, N. P. R.; DE NARDI, A. B. Campanha de orientação, prevenção e diagnóstico precoce de tumores mamários em cadelas e prevalência desses tumores diagnosticados durante a campanha realizada no município de Blumenau-SC. **Archives of Veterinary Science**, v. 22, n. 2, p. 66-00, 2017.
<https://doi.org/10.5380/avs.v22i2.48223>
- PASQUIER, E.; KAVALLARIS, M.; ANDRÉ, N. Metronomic chemotherapy: new rationale for new directions. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 7, n. 8, p. 455–465, 2010. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2010.82>
- PAULOVICH, A.G.; TOCZYSKI, D. P.; HARTWELL, L. H. When checkpoints fail. **Cell**, v. 88, n. 3, p. 315-321, 1997. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81870-X](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81870-X)

PÉRES ALENZA, D. P.; RUTTEMAN, G. R.; PEÑA, L.; BEYNEN, A. C.; CUESTA, P. Relation between habitual diet and canine mammary tumors in a case-control study. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 12, n. 3, p. 132-139, 1998. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1998.tb02108.x>

PROSCHOWSKY, H.F.; RUGBJERG, H.; ERSBOLL, A. K. Mortality of purebreed and mixed-breed dogs in Denmark. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 58, n. 2, p. 63-74, 2003. [https://doi.org/10.1016/S0167-5877\(03\)00010-2](https://doi.org/10.1016/S0167-5877(03)00010-2)

QUEIROGA, F.; LOPES, C. Tumores mamários caninos, pesquisa de novos fatores de prognóstico. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, v. 97, n. 543, p. 119-127, 2002.

RAMOS, R. S.; VOLPATO, R.; LOPES, M. D. A contribuição da terapia com coxibes na oncologia de pequenos animais. **Veterinária e Zootecnia**, v. 17, n. 4, p. 461-468, 2010.

RODASKI, S.; DE NARDI, A. B. Medidas de proteção em quimioterapia antineoplásica – revisão de literatura. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v. 1, n. 1, p. 44-52, 2003.

Resolução da Diretoria Colegiada - **RDC Nº220**, de 21 de setembro de 2004.

Resolução de Diretoria Colegiada - **RDC Nº67**, de 08 de outubro de 2007.

SANTOS, I. F. C.; CARDOSO, J. M. M.; OLIVEIRA, K. C.; LAISSE, C. J. M.; BESSA, S. A. T. Prevalência de neoplasias diagnosticadas em cães no hospital veterinário da universidade eduardo mondlane, Moçambique. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 65, n. 3, p. 773-782, 2013. <https://doi.org/10.1590/S0102-09352013000300025>

SCHIFFIMAN, J. D.; BREEN, M. Comparative oncology: what dogs and other species can teach us about humans with cancer. **Philosophical Transactions B**, v. 370, n. 1673, p. 1-13, 2015. <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0231>

SILVA, L. F.; REIS, P. E. D. Avaliação do conhecimento da equipe de enfermagem sobre riscos ocupacionais na administração de quimioterápicos. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 56, n. 3, p. 311-320, 2010.

SILVA, M. F.; SANTOS, F. P.; SILVA, K. F.; MELLO, M. S. C.; FIEDRICH, K. Exposição ocupacional a medicamentos antineoplásicos em clínicas veterinárias no município do Rio de Janeiro. **Vigilância Sanitária em Debate**, v. 1, n. 1, p. 34-42, 2013. <https://doi.org/10.3395/vd.v1i1.8>

SOUSA, J.; SAITO, V.; DE NARDI, A. B.; RODASKI, S.; GUÉRIOS, S. D.; BACILA, M. Características e incidências do tumor venéreo transmissível (TVT) em cães e eficiência da quimioterapia e outros tratamentos. **Archives**

of Veterinary Science, v. 5, n. 1, p. 41-48, 2000.

<https://doi.org/10.5380/avs.v5i1.3884>

SORENMO, K. U.; KRISTIANSEN, V. M.; COFONE, M. A.; SHOFER, F. S.; BREEN, A. M.; LANGELAND, M.; MONGIL, C. M.; GRONDAHL, A. M.; TEIGE, J.; GOLDSCHMIDT, M. H. Canine mammary gland tumors; a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence. **Veterinary Comparative Oncology**, v. 7, n. 3, p. 162-172, 2009.

<https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2009.00184.x>

SOARES, N. P.; MEDEIROS, A. A.; SZABÓ, M. P. J.; GUIMARÃES, E. C.; FERNANDES, L. G.; SANTOS, T. R. Hemangiomas e hemangiosarcomas em cães: estudo retrospectivo de 192 casos (2002-2014). **Ciência animal brasileira**, v.18, p. 1-10, 2017.

SPUGNINI, E. P.; CITRO, G.; D'AVINO, A.; BALDI, A. Potential role of electrochemotherapy for the treatment of soft tissue sarcoma: first insights from preclinical studies in animals. **International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 40, n. 2, p. 159-163, 2008.

<https://doi.org/10.1016/j.biocel.2007.10.005>

SPUGININI, E. P.; BALDI, A. Electrochemotherapy in veterinary oncology: From rescue to first line therapy. **Methods in Molecular Biology**, v. 1121, p. 247-256, 2014. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-9632-8_22

TAKALKAR, U. V.; ASEGAONKAR, S. B.; KULKARNI, U.; KODLIKERI, P. R.; KULKARNI, U.; SARAF, M.; ADVANI, S. Clinicopathological profile of breast cancer patients at a tertiary care hospital in marathwada region of western India. **Asian Pacific Journal Cancer Preventive**, v. 17, n. 4, p. 2195-2198, 2016. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2016.17.4.2195>

TEIXEIRA, M. J. D.; SOBRAL, A. P. V.; ABREU E LIMA, M. C.; MAIA, F. C. L.; CHRISTILIS, M.; SOUZA, D. M. B.; ADRIÃO, M.; WISCHRAL. Avaliação da superexpressão da proteína p53 e das mutações no exón 8 do gene TP53 em carcinomas mamários caninos e glândulas normais. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 31, n. 6, p. 521-526, 2011.

<https://doi.org/10.1590/S0100-736X2011000600011>

TEIXEIRA, P.; VALLE, S. **Biossegurança: uma abordagem multidisciplinar**. 2 ed. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2010. 442 p.

<https://doi.org/10.7476/9788575413067>

TORÍBIO, J. M. M. L.; LIMA, A. E.; FILHO, E. F. M.; RIBEIRO, L. G. R.; D'ASSIS, M. J. M. H.; TEIXEIRA, R. G.; DAMASCENO, K. A.; CASSALI, G. D.; NETO, J. M. C.. Caracterização clínica, diagnóstico histopatológico e distribuição geográfica das neoplasias mamárias em cadelas de Salvador, Bahia. **Revista Ceres**, v. 59, n. 4, p. 427-433, 2012.

<https://doi.org/10.1590/S0034-737X2012000400001>

VAIL, D. M. Supporting the veterinary cancer patient on chemotherapy: neutropenia and gastrointestinal toxicity. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 24, n. 3, p. 122-129, 2009.
<https://doi.org/10.1053/j.tcam.2009.02.004>

WATSON, A.D.J. Guidelines for handling antineoplastic and immunosuppressive drugs. **Australian Veterinary Journal**, v.75, n.12, p.868-879, 1997. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1997.tb11254.x>

WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. **Withrow e MacEwen's small animal clinical oncology**. 5 ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2013. 750 p.

YAZBEK, K. V. B. Avaliação da dor e da qualidade de vida em cães com câncer. **Revista Dor**. v. 9, n. 3, p. 1297-1304, 2008.

ZITVOGEL, L.; TESNIERE, A.; KROEMER, G. Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion. **Nature Reviews Immunology**, v. 6, n. 10, p. 715–727, 2006.
<https://doi.org/10.1038/nri1936>

CAPÍTULO 2

**Implantação do Serviço de Clínica e Cirurgia Oncológica no Hospital
Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais**

Artigo a ser submetido no periódico

Semina: Ciências Agrárias (ANEXO 3)

**Implantação do Serviço de Clínica e Cirurgia Oncológica no Hospital Veterinário
da Universidade Federal de Uberlândia**

**Implantation of the Clinical and Oncological Surgery Service at the Veterinary
Hospital of the Universidade Federal de Uberlândia**

Autores.....

Abstract

In an innovative and pioneering way for the municipality of Uberlândia and in general for all Brazilian Colleges of Veterinary Medicine, the present study aimed to plan and implement a Veterinary Oncology Service adapted to National Surveillance Agency (ANVISA) guidelines at Veterinary Hospital of Federal University of Uberlândia (HV-UFU), Uberlândia, Minas Gerais, Brazil. Nominated as "Service of Oncology and Clinical Surgery - SECCON", the structure designed to take care of dogs and cats with the most diverse types of cancer counts on a room of the HV-UFU of 29 m² adapted and subdivided into five rooms: 1 - clinical ambulatory; 2 - antineoplastic chemotherapy administration room; 3 - cleaning room; 4 - paramentation room and 5 - cytotoxic drug manipulation room. The rooms were suitable for an airflow system to guarantee the negative pressure of the handling room in relation to the other areas. The rooms were equipped with individual and collective protective equipment, as well as spill kits and specific containers for the correct disposal of cytotoxic wastes. An specific clinical record form for oncological patients was also created. The present article evidenced that the adjustments of a veterinary oncology service to the Brazilian legislative norms is possible and feasible.

Key words: Biosafety, cancer in animals, manipulation, chemotherapy.

Resumo

O presente estudo trata-se de um projeto pioneiro e inovador para o município de Uberlândia e em geral para todas as Faculdades de Medicina Veterinária do Brasil, cujo objetivo foi a implantação de um Serviço de Oncologia Veterinária adaptado as normas vigentes da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia em Uberlândia (HV-UFU), Minas Gerais, Brasil. Denominada “Serviço de Clínica e Cirurgia Oncológica – SECCON”, a estrutura de atendimento aos pacientes portadores dos mais diversos tipo de câncer conta com uma sala do HV-UFU de 29 m² adaptada e subdivida em cinco salas, assim nomeadas: A- ambulatório; B- sala de administração de quimioterapia antineoplásica; C- sala de higienização; D- sala de paramentação e E- sala de manipulação de drogas citotóxicas. As salas foram adequadas a um sistema de fluxo de ar, para garantir a pressão negativa da sala de manipulação em relação as demais áreas. As salas foram equipadas com os equipamentos de proteção individual e coletiva, bem como kits de derramamento e contêineres específicos para o correto descarte de resíduos citotóxicos. Uma ficha oncológica do paciente foi criada com o objetivo de padronizar o atendimento. O presente artigo evidenciou que as adequações de um serviço de oncologia veterinária as normas legislativas brasileiras são possíveis.

Palavras-chave: Biossegurança. Câncer. Manipulação Quimioterapia.

Introdução

A prevalência de câncer em cães e gatos tem aumentado consideravelmente. Dentre as razões para este aumento está a maior longevidade, principalmente devido à nutrição baseada em dietas balanceadas, vacinações visando a prevenção de doenças infectocontagiosas, além da dedicação e exigência do tutor, bem como o avanço em recursos técnicos na medicina veterinária que levaram a possibilidade de métodos de diagnósticos mais precisos (MORRISON, 1998; WITHROW; VAIL, 2013).

Em cães de países desenvolvidos, como a Dinamarca, o câncer é a principal causa de óbitos (PROSCHOWSKY et al., 2003). Já no Brasil, as neoplasias estão em segundo lugar como causa de morte em animais (BENTUBO et al., 2007) e em primeiro lugar no caso de cães idosos (FIGHERA et al., 2008).

A alta prevalência, aliada a alta morbidade e mortalidade do câncer em seres humanos e animais, leva à necessidade da criação de centros de diagnósticos e de tratamento especializados, tanto na medicina humana como na veterinária que possam favorecer o desenvolvimento de pesquisas voltadas a epidemiologia, biologia e tratamento do câncer. Ressalta-se que várias neoplasias em caninos possuem características biológicas e epidemiológicas semelhantes com a doença em seres humanos, sendo o cão um excelente modelo experimental para o estudo do câncer em humanos. Além disso, a oncologia comparada está em expansão e visa o avanço da saúde humana e animal, uma vez que busca estudar o risco de desenvolvimento do câncer e o comportamento tumoral entre as espécies (SHIFFMAN; BREEN, 2015).

A criação de um Serviço de Oncologia Veterinária oferece o planejamento desde a abordagem do paciente oncológico até o diagnóstico e tratamento, possibilitando o acompanhamento da evolução do quadro clínico, bem como alimentação de um banco de

dados para pesquisas futuras envolvendo a epidemiologia do câncer. Além disso, no âmbito de um Hospital Escola, o Serviço de Oncologia Veterinária impulsiona docentes e discentes no desenvolvimento de pesquisas nesta área e estimula a interdisciplinaridade, com vistas ao bem-estar e qualidade de vida do paciente.

O presente estudo é inovador e pioneiro no município de Uberlândia e Faculdades de Medicina Veterinária do Brasil e tem como objetivo implantar o Serviço de Oncologia Veterinária no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia em Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

Materiais e Métodos

Para o desenvolvimento deste estudo, seguiu-se o delineamento proposto no fluxograma abaixo (Figura 1).

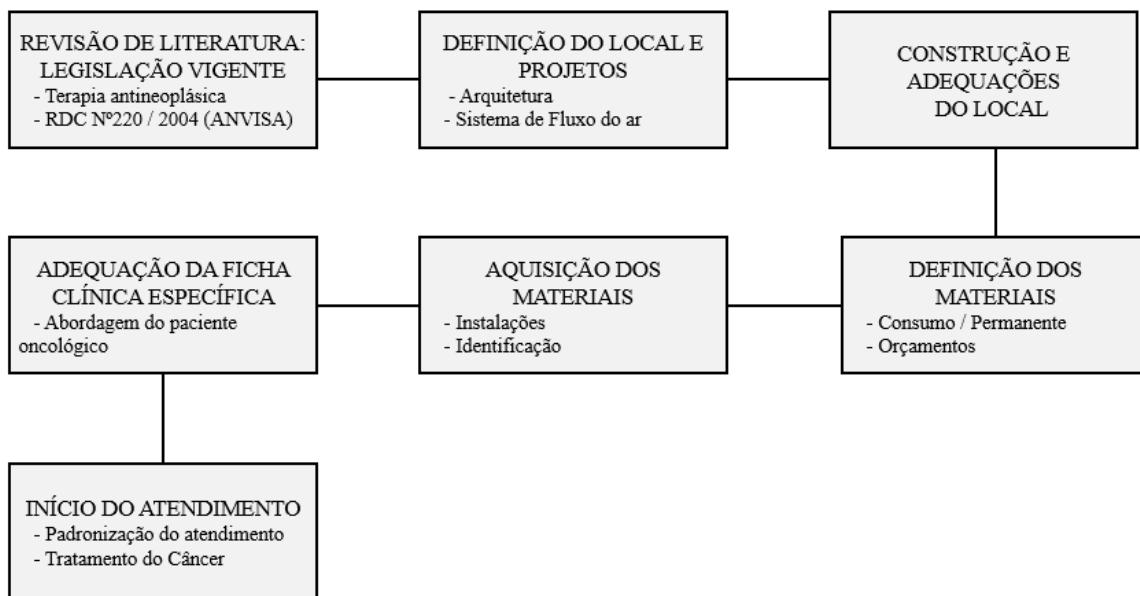


Figura 1. Fluxograma contendo as etapas para a Implantação do Serviço de Oncologia Veterinária no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

Local, infraestrutura e legislação aplicada

Foi proposto a implantação de um Serviço de Oncologia Veterinária no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia (HV/UFU), em Uberlândia, Minas Gerais, Brasil, de acordo com as normas vigentes pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) Nº 220, de 21 de setembro de 2004, referente ao regulamento técnico de funcionamento dos serviços de terapia antineoplásica (ANEXO 1).

Decidiu-se por adaptar uma área já existente no HV/UFU de 29 m². Após a escolha do local, foram feitas adaptações para que o local contemplasse cinco salas assim nomeadas: A- ambulatório; B- sala de administração de quimioterapia antineoplásica; C- sala de higienização; D- sala de paramentação e E- sala de manipulação de drogas citotóxicas. As adaptações foram estruturais, contemplando as divisórias entre os ambientes (alvenaria e vidros), elétrica e hidráulica.

Material permanente e de consumo

Os materiais permanentes e de consumo que foram solicitados para compor o Serviço de Oncologia Veterinária estão listados na Tabelas 1. A aquisição dos materiais foi obtida após descrição detalhada de cada item e a realização de orçamentos em diferentes empresas, seguindo normas padronizadas e já estabelecidas pela Instituição.

Os fármacos citostáticos foram solicitados de acordo com os protocolos quimioterápicos validados e utilizados no tratamento de diversos cânceres na medicina veterinária (SOUSA et al., 2000; CASSALI et al., 2014; DALECK; De NARDI, 2016).

Tabela 1. Materiais permanentes e de consumo para o Serviço de Oncologia Veterinária do HV/UFU, Uberlândia, 2018.

Material Permanente	
Equipamentos de Proteção Coletiva – EPC's	
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Cabine de Segurança Biológica Classe II Tipo B2 ✓ Chuveiro e lava-olhos 	
Geladeira	
Paquímetro digital 150mm	
Material de Consumo	
Equipamentos de Proteção individual – EPI's	
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Luvas látex estéril, punho longo, sem talco ✓ Óculos de proteção ✓ Máscara de carvão ativado (9322/ N95/ 8825) – Respirador com filtro ✓ Avental longo, de baixa liberação de partículas e baixa permeabilidade, frente fechada, mangas longas e punho elástico 	
Fármacos Citostáticos	
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Carboplatina – 50 e 150mg ✓ Ciclofosfamida – 50mg ✓ Cloridrato de Doxorrbucina – 50mg ✓ Gencitabina – 200mg ✓ Lomustina – 10 e 40mg ✓ Sulfato de Vinblastina – 1mg ✓ Sulfato de Vincristina – 1mg/ml ✓ Tartarato de Vineroubina – 10mg/ml 	
Outros fármacos	
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Cloridrato de difenidramina – 50mg/ml ✓ Filgrastim – 300mcg ✓ Infervac 	
Outros materiais	
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Luvas de procedimento ✓ Touca descartável ✓ Containers para descarte de resíduo citotóxico ✓ Recipientes para descarte de resíduo citotóxico perfurocortante 	

Sistema de fluxo do ar

Uma empresa de engenharia foi contratada por meio de licitação para a realização do projeto do sistema de fluxo do Setor. O propósito deste projeto era de garantir a pressão negativa da sala de manipulação em relação as demais áreas, segundo a RDC Nº 67 de 2007 no anexo III intitulado: Boas práticas na manipulação de citostáticos (ANEXO 2).

Abordagem do paciente oncológico

A ficha específica para o atendimento do paciente oncológico foi criada para obtenção dos dados e avaliação clínica do paciente, permitindo a padronização do

atendimento desde a abordagem, diagnóstico e planejamento terapêutico, bem como o acompanhamento da evolução da doença (ANEXO 4).

Para a criação da ficha clínica do paciente oncológico, seguiu-se o sistema TNM para o estadiamento clínico do paciente, proposto pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1968, e adaptado para o uso em animais domésticos em 1980 (OWEN, 1980). O sistema TNM é baseado na avaliação de três componentes: T: extensão e característica do tumor primário / *tumor*; N: ausência ou presença de metástases em linfonodos regionais / *node*; M: ausência ou presença de metástase a distância / *metástase*.

Os pacientes submetidos ao tratamento quimioterápico serão monitorados com exames laboratoriais anteriormente a cada sessão e acompanhados semanalmente para avaliação da evolução do quadro clínico. A avaliação da resposta ao tratamento de tumores sólidos será realizada de acordo com o consenso para avaliação de tumores sólidos proposto por Nguyen et al. (2013).

Resultados e Discussão

Infraestrutura

O serviço de oncologia veterinária do HV/UFU foi denominado de Serviço de Clínica e Cirurgia Oncológica – SECCON e se concretizou em março de 2018 (Figura 2). O SECCON foi o primeiro Serviço de Oncologia Veterinária no estado de Minas Gerais, bem como foi pioneiro nas Universidades do Brasil, seguindo as orientações técnicas de funcionamento dos Serviços de Terapia Antineoplásica recomendadas pela ANVISA (RDC N°220, 2004).

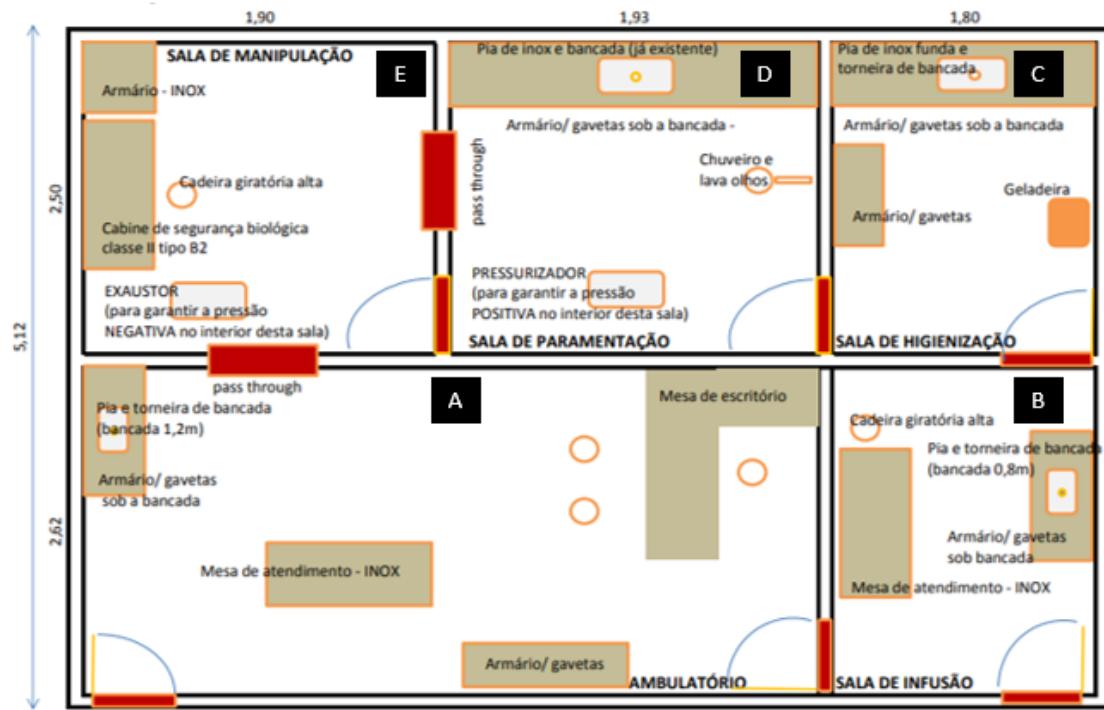


Figura 2. Projeto inicial do Serviço de Clínica e Cirurgia Oncológica do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia. Área total de 29m² dividida em cinco salas: A: ambulatório; B: sala de quimioterapia; C: sala de higienização; D: sala de paramentação; E: sala de manipulação.

A área destinada ao SECCON, embora previamente construída, foi suficiente para a realização das adequações propostas pela Legislação brasileira (RDC Nº220, 2004). O espaço do ambulatório foi de 10m² (sala A) alocado com mesa de inox para atendimento do paciente, mesa de escritório em L para o médico veterinário, gavetas, armários e bancada com lavatório e frascos do tipo almotolia contendo clorexidina 4%, álcool 70% e papel toalha.

A sala de administração da quimioterapia antineoplásica foi de 4,7m² (sala B) alocada com mesa de inox para o paciente, bancada com gavetas, armário, lavatório e frascos do tipo almotolia para clorexidina 4%, álcool 70% e papel toalha. A sala de higienização foi de 4,5m² (sala C) alocada com bancada com lavatório, frascos contendo sabão, álcool 70% e papel toalha, além de gavetas e armários para o armazenamento de

drogas citotóxicas. Também se alocou nesta sala uma geladeira para os medicamentos que necessitarem de refrigeração.

A sala de paramentação foi de 4,8m² (sala D) alocada com bancada com lavatório e frascos do tipo almotolia para clorexidina 4%, álcool 70% e papel toalha, gavetas sob a bancada contendo os equipamentos de proteção individual (EPI's), chuveiro e lava-olhos e uma geladeira para o armazenamento de drogas que foram previamente abertas.

A sala de manipulação de drogas citotóxicas foi de 5m² (sala E), com todos os cantos arredondados, para evitar o acúmulo de partículas. Esta sala tem o controle de pressão, umidade e temperatura e deve receber certificação segundo as normas estabelecidas pela RCD Nº220 (2004). A sala foi alocada com cabine de segurança biológica classe 2 tipo B2 (marca: BECNER, modelo: EAB B2 G, Colombo, Paraná) para a manipulação dos fármacos, com protocolo específico de utilização da cabine fixado na parte frontal da janela da cabine, facilmente visualizado pelo operador habilitado para trabalhar com a manipulação destes fármacos. De acordo com a RCD Nº220 de 2004, item 7.4, a cabine de segurança biológica deve ser validada semestralmente.

Foram alocados dois passadores (*pass throw*) na sala de manipulação. Trata-se uma estrutura quadrada, de vidro, de 40cm², comunicando a sala de manipulação com o ambulatório (Figura 3A) e o outro passador comunicando a sala de manipulação com a sala de paramentação (Figura 3B). Estes devem permanecer fechados para não alterar a pressão negativa da sala de manipulação. A alocação do *pass throw* permite que o operador permaneça na sala de manipulação, sem precisar deixar o ambiente para obter o frasco da droga a ser manipulada, bem como permite que o médico veterinário, tenha acesso a droga somente após a manipulação e preparo da mesma. Na porta da sala de manipulação foi alocado um adesivo de acesso restrito e risco biológico, para melhor

identificação dos riscos e garantindo o baixo fluxo de pessoas. Desta forma evita interrupções e minimiza os riscos de acidentes e de contaminação.



Figura 3. Serviço de Clínica e Cirurgia Oncológica do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia – SECCON. A: Ambulatório; as setas apontam para dois *pass throw*; 1- *pass throw* comunicando o ambulatório com a sala de manipulação. 2- *pass throw* comunicando a sala de manipulação com a sala de paramentação. B: *Pass throw*.

O *kit* de derramamento, conforme exigido no Anexo V da normativa RDC Nº220 (2004), foi alocado em cada área. O *Kit* de derramamento é composto por: luvas de procedimento, avental de baixa permeabilidade, compressas absorventes, máscara de proteção respiratória, óculos de proteção, sabão, descrição padronizada do procedimento de limpeza e desinfecção, formulário para registro do acidente e recipiente para descarte dos resíduos.

Para o correto descarte dos resíduos citotóxicos seguiu-se o plano de gerenciamento de resíduos de serviços de saúde (PGRS) conforme orientações da RDC Nº220 (2004). Os contêiners para o lixo citotóxico foram devidamente identificados com adesivo indicando risco biológico. Além disso, portas e gavetas dos armários em cada

sala foram devidamente etiquetados para facilitar o acesso aos materiais de consumo como seringa, gaze, agulhas, bem como o acesso aos equipamentos de proteção individual. Etiquetas de alerta à toxicidade foram alocados nas geladeiras e armário onde as drogas foram armazenadas.

Os medicamentos citotóxicos foram alocados em geladeira e armário na sala de higienização, separados das demais medicações e devidamente etiquetados, de acordo com a RDC Nº220 (2004). Medicamentos que poderão ser utilizados por mais de 24 horas após a manipulação, deverão ser alocados em geladeira na sala de paramentação, também separadamente das demais medicações e devidamente etiquetados com informações referentes ao número do lote, data de abertura e data de validade. Estas informações devem obedecer às particularidades e características físico-químicas de cada droga, de acordo com a bula de cada medicamento.

Os tutores terão acesso único apenas às áreas destinadas ao ambulatório, desta forma reduzindo os riscos de contaminação pelas drogas citotóxicas. A sala de higienização, paramentação e manipulação serão utilizadas por uma equipe multiprofissional treinada e capacitada. A equipe deve receber treinamento e capacitação permanente, de acordo com o anexo II da RDC Nº 220 (2004). Além disso, ressalta-se a necessidade da realização de exames periódicos nos profissionais envolvidos na manipulação e administração das drogas antineoplásicas. De acordo com Silva et al. (2013) verificou-se que estes procedimentos são negligenciados na medicina veterinária.

Esta falta de conscientização e capacitação frequente da equipe, bem como o conhecimento dos profissionais em relação aos riscos de exposição ocupacional a estes fármacos e à legislação vigente é uma realidade tanto na medicina humana quanto na medicina veterinária (SOUZA et al., 2000; SILVA; REIS, 2010; CORREIA et al., 2011; BOLZAN et al., 2011; SILVA et al., 2013).

No Brasil a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), nas Resoluções - RDC Nº 220 (2004), regulamenta normativas para o funcionamento dos serviços de terapia antineoplásica. No entanto, o médico veterinário não é citado nas normas vigentes para a manipulação de quimioterápicos. Por outro lado, esta resolução, no item 3.1 especifica que trata-se de uma normativa a ser seguida por todas as Instituições públicas ou privadas do Brasil que utilizam drogas antineoplásicas. Ressalta-se que a legislação foi criada visando a esterilidade do fármaco, bem como a segurança do manipulador, uma vez que os fármacos citotóxicos possuem efeitos mutagênicos, carcinogênicos e teratogênicos que não devem ser negligenciados (INCA, 2018).

A contaminação do manipulador ocorre por meio do contato com a droga através de aerossóis, inalação, ingestão ou contato direto com a pele. A contaminação e os efeitos carcinogênicos ocorrem por caráter cumulativo (INCA, 2018). Por isso a equipe multiprofissional deve estar alerta às normas de biossegurança no armazenamento, transporte e manipulação de drogas antineoplásicas (BOLZAN et al., 2011).

Sistema de fluxo de ar

A empresa contratada para a realização do projeto e implantação do sistema de fluxo de ar, após cálculos de carga térmica sobre o projeto de arquitetura desenvolvido e estudo de viabilidade técnica e econômica, optou pelo sistema de ar condicionado do tipo expansão direta, com utilização de climatizadores de ar tipo “Split System”, com acessórios inclusos: válvulas de serviço, resistência de desumidificação, caixa de mistura, filtro grosso G4 e filtro fino F8 tipo bolsa (modelo DLPA050/TRAЕ050, Trane/Ingersoll Rand).

Este sistema foi desenvolvido para a climatização das salas de manipulação, paramentação e higienização, distribuindo o fluxo de ar através de rede de dutos com

isolamento térmico e bocas de ar e complementado por filtro tipo HEPA (A3) no insuflamento de ar. Fazem parte ainda do sistema de climatização destes ambientes, o sistema de umidificação (marca Tork modelo TDUR de 2,5litros e 1,5kW) e as interligações elétricas entre quadros e equipamentos. O sistema de climatização é controlado através de um termostato para o controle de temperatura e de umidostato para o controle da umidade relativa dos ambientes.

Além disso, na sala de manipulação há um sistema de exaustão com dutos e outros materiais aplicados na instalação do mesmo (ANEXO 5). Este sistema de fluxo de ar foi projetado para garantir a pressão negativa da sala de manipulação em relação as demais áreas, impedindo o lançamento de partículas nas áreas adjacentes e no meio ambiente, evitando a contaminação cruzada e protegendo o manipulador, de acordo com a RDC Nº 67 de 2007, no anexo III, intitulado: Boas práticas na manipulação de citostáticos.

No ambulatório e sala de administração de quimioterapia antineoplásica optou-se pela instalação de “mini-splits” convencionais tipo hi-wall (Carrier®) com capacidade de 12.000 btu/h e 18.000 btu/h, respectivamente, para o controle de temperatura.

Abordagem do paciente oncológico

Para a organização da rotina clínica dos pacientes oncológicos, optou-se por padronizar a abordagem do paciente por meio da criação de ficha clínica específica. Dessa maneira, os dados dos tutores, pacientes, anamnese, exame físico geral e específico, exames complementares e proposta terapêutica podem ser colhidos e catalogados. Além da ficha oncológica, criou-se a ficha clínica específica para pacientes com neoplasia mamária e aqueles com linfoma e a ficha específica de acompanhamento do tratamento quimioterápico.

Estas informações formarão um banco de dados que servirá futuramente para levantamentos epidemiológicos e nas tomadas de decisão mais assertivas quanto ao diagnóstico e tratamento dos pacientes oncológicos, além de contribuírem para a obtenção de informações e características locais, como por exemplo, o efeito do clima, ambiente, presença de infecções virais concomitantes à neoplasia e hábito dos tutores e verificar se tais fatores influenciam no desenvolvimento do câncer nestes pacientes. A criação de um banco de dados poderá elucidar se realmente as neoplasias estão entre as principais causas de morte entre os caninos no Brasil (BENTUBO et al., 2007; FIGHERA et al., 2008).

Para padronização do atendimento, todos os pacientes oncológicos no SECCON, passam por exame físico completo, com a realização de uma anamnese minuciosa e exame físico geral. No exame físico específico da neoplasia, a mensuração do tamanho do tumor no é determinada com a utilização de um paquímetro digital. Nódulos em cavidades torácica e/ou abdominal são mensurados após exames de imagem. Após exame físico do paciente, exames laboratoriais devem ser solicitados (hemograma completo, função renal e hepática, citologia, ultrassonografia abdominal, radiografia torácica, tomografia computadorizada e histopatológico) para obtenção do diagnóstico, bem como o estadiamento clínico da neoplasia, corroborando com a abordagem correta do paciente oncológico descrita na literatura (VAIL, 2009; WITHROW; VAIL 2013; CASSALI et al., 2014; DALECK; De NARDI, 2016).

A anamnese é parte fundamental do exame clínico que permitirá ao médico veterinário obter informações que possam esclarecer a possível etiologia do câncer naquele paciente, bem como alertar o tutor sobre os fatores de risco envolvidos no desenvolvimento do câncer, como por exemplo o uso de anticoncepcional na neoplasia mamária em cadelas e o envolvimento da radiação ultravioleta no carcinoma espinocelular em caninos e felinos (MORRISON, 1998). Além disso, um exame físico

minucioso do paciente oncológico associados à exames complementares como citologia, ultrassonografia abdominal, radiografia torácica, tomografia computadorizada e histopatologia definem o diagnóstico e fundamentam a terapia (De NARDI et al., 2002).

Segundo Nguyen et al. (2013), os pacientes oncológicos devem ser monitorados (*follow up*) por meio da realização de exame físico e de imagem para avaliar a resposta ao tratamento, saber se o câncer está controlado ou se há recidiva ou o aparecimento de novas lesões.

Biossegurança na oncologia veterinária

Pouco se sabe em relação à biossegurança na manipulação de quimioterápicos na medicina veterinária (SILVA et al., 2013), um exemplo disso é a não inclusão do médico veterinário na equipe multiprofissional que envolve um serviço de terapia antineoplásica (RDC Nº220, 2004). No entanto, os autores acreditam que este cenário deve modificar-se nos próximos anos, devido essencialmente ao aumento do número de casos oncológicos bem como ao incremento do número de especialistas veterinários nesta área, os quais devem buscar capacitação e entender os riscos que estão sendo expostos ao lidar com os fármacos citostáticos e, posteriormente exigir a criação de Normas que incluam o profissional médico veterinário.

Embora não haja legislação brasileira específica para médicos veterinários, é de responsabilidade deste profissional informar aos tutores os riscos da quimiotoxicidade. Os tutores devem ser alertados em relação ao risco à exposição e toxicidade dos quimioterápicos, uma vez que parte do medicamento é eliminado via excretas do paciente. Os procedimentos que previnem a quimiotoxicidade devem ser esclarecidos aos tutores de forma rigorosa, enfatizando os riscos de contaminação, bem como os efeitos

carcinogênicos, mutagênicos e teratogênicos destes fármacos (DALECK; De NARDI, 2016).

Ressalta-se a necessidade de pesquisas na área evidenciando os riscos ocupacionais e riscos à saúde dos profissionais envolvidos nos serviços de oncologia veterinária, bem como traçar estratégias para promover a educação continuada e capacitação em relação às normas de biossegurança vigentes.

Conclusões

O Serviço de Clínica e Cirurgia Oncológica (SECCON) foi o primeiro serviço de oncologia veterinária no estado de Minas Gerais e pioneiro nas Universidades do Brasil que se adaptou às orientações técnicas de funcionamento dos Serviços de terapia antineoplásica recomendadas pela ANVISA na RDC Nº220 (2004). O presente artigo evidenciou que as adequações de um serviço de oncologia veterinária as normas legislativas brasileiras são possíveis e de extrema importância na biossegurança dos profissionais envolvidos, além dos tutores e pacientes.

Agradecimentos

À Fundação CAPES pela bolsa de Doutorado fornecida à autora.

À direção do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia pelo apoio financeiro para a execução do projeto.

Referências

BENTUBO, H. D. L.; TOMAZ, M. A.; BONDAN, E. F.; LALLO, M. A. Expectativa de vida e causas de morte em cães na área metropolitana de São Paulo (Brasil). *Ciência Rural*, v. 37, n. 4, p.1021-1026, 2007. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782007000400016>

BOLZAN; M. E. O.; BARROS, S. H. C.; GEBERT, L.; GUIDO, L. A. Serviço de terapia antineoplásica: segurança dos trabalhadores e risco químico. *Revista de Enfermagem da UFSM*, v. 1, n. 1, p. 103-112, 2011. <https://doi.org/10.5902/217976922276>

CASSALI, G. D.; LAVALLE, G. E.; FERREIRA, E.; ESTRELA-LIMA, A; DE NARDI, A.B; GHEVER, C.; 14 SOBRAL, R.A; AMORIM, R.L.; OLIVEIRA, L.O.; SUEIRO, F.A.R; BESERRA, H.E.O.; 15 BERTAGNOLLI, A.C.; GAMBA, C. O.; DAMASCENO, K.A., et al. Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors – 2013. *Brazil Journal Veterinary Pathology*, v. 7, n. 2, p. 38 – 69, 2014.

CORREIA, J. N. C.; ALBACH, L. S.; ALBACH, C. A. Extravasamento de quimioterápicos: conhecimentos da equipe de enfermagem. *Revista Ciência & Saúde*, v. 4, n. 1, p. 22-31, 2011. <https://doi.org/10.15448/1983-652X.2011.1.9151>

DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. *Oncologia em cães e gatos*. 2 ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. 746 p.

DE NARDI, A. B.; RODASKI, S.; SOUSA, R. S.; COSTA, T. A.; MACEDO, T. R.; RODIGHERI, S. M.; RIOS, A.; PIEKARZ, C. H. Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamentos em cães, atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná. *Archives of Veterinary Science*, v. 7, n. 2, p.15-26, 2002. <https://doi.org/10.5380/avs.v7i2.3977>

FIGHERA, R. A.; SOUZA, T. M.; SILVA, M. C.; BRUM, J. S.; GRAÇA, D. L., KOMMERS, G. D., IRIGOYEN, L. F., BARROS, C. S. L. Causas de morte e razões para eutanásia de cães da Mesorregião do Centro Ocidental Rio-Grandense (1965-2004). *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 28, n. 4, p. 223-230, 2008. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2008000400005>

INCA, 2018. *Quimioterapia*. http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?ID=101, acesso em 04/05/2018.

MORRISON, W. B. Canine and feline mammary tumors. In: MORRISON, W. B. *Cancer in Dogs and Cats*. 1 Ed. USA: Baltimore, p. 591-598, 1998.

NGUYEN; S. M.; THAMM, D. H.; VAIL, D. M.; LONDON, C. A. Response evaluation criteria for solid tumours in dogs (v1.0): a Veterinary Cooperative Oncology Group (VCOG) consensus document. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 13, n. 3, p. 176-183, 2013.

OWEN, L. N, World Health Organization. Veterinary Public Health Unit & WHO Collaborating Center for Comparative Oncology. *TNM Classification of Tumours in Domestic Animals*. 1 ed. Geneva: World Health Organization, 1980. 52 p.

PROSCHOWSKY, H.F.; RUGBJERG, H.; ERSBOLL, A. K. Mortality of purebreed and mixed-breed dogs in Denmark. *Preventive Veterinary Medicine*, v. 58, n. 2, p. 63-74, 2003. [https://doi.org/10.1016/S0167-5877\(03\)00010-2](https://doi.org/10.1016/S0167-5877(03)00010-2)

Resolução da Diretoria Colegiada - *RDC N°220*, de 21 de setembro de 2004.

Resolução de Diretoria Colegiada - *RDC N°67*, de 08 de outubro de 2007.

SCHIFFIMAN, J. D.; BREEN, M. Comparative oncology: what dogs and other species can teach us about humans with cancer. *Philosophical Transactions B*, v. 370, n. 1673, p. 1-13, 2015. <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0231>

SILVA, L. F.; REIS, P. E. D. Avaliação do conhecimento da equipe de enfermagem sobre riscos ocupacionais na administração de quimioterápicos. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 56, n. 3, p. 311-320, 2010.

SILVA, M. F.; SANTOS, F. P.; SILVA, K. F.; MELLO, M. S. C.; FIEDRICH, K. Exposição ocupacional a medicamentos antineoplásicos em clínicas veterinárias no município do Rio de Janeiro. *Vigilância Sanitária em Debate*, v. 1, n. 1, p. 34-42, 2013. <https://doi.org/10.3395/vd.v1i1.8>

SOUSA, J.; SAITO, V.; DE NARDI, A. B.; RODASKI, S.; GUÉRIOS, S. D.; BACILA, M. Características e incidências do tumor venéreo transmissível (TVT) em cães e eficiência da quimioterapia e outros tratamentos. *Archives of Veterinary Science*, v. 5, n. 1, p. 41-48, 2000. <https://doi.org/10.5380/avs.v5i1.3884>

VAIL, D. M. Supporting the veterinary cancer patient on chemotherapy: neutropenia and gastrointestinal toxicity. *Topics in Companion Animal Medicine*, v. 24, n. 3, p. 122-129, 2009. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2009.02.004>

WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. *Withrow e MacEwen's small animal clinical oncology*. 5 ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2013. 750 p.

CAPÍTULO 3

Fatores de risco para tumores mamários em cadelas de Uberlândia e Patos de Minas, Minas Gerais

Artigo a ser submetido no periódico

Pesquisa Veterinária Brasileira (ANEXO 6)

Fatores de risco para tumores mamários em cadelas de Uberlândia e Patos de Minas, Minas Gerais

Autores.....

ABSTRACT.- Santos T.R., et al., 2017. [Risk factors for breast tumors in bitches in Uberlândia and Patos de Minas, Minas Gerais.] Fatores de risco para tumores mamários em cadelas de Uberlândia e Patos de Minas, Minas Gerais. Pesquisa Veterinária Brasileira 00(0):00-00. Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Campus Umuarama, Bloco 2T. Avenida Pará, 1720, Bairro Umuarama, Uberlândia, MG 38400-902, Brazil. E-mail: thaisareis.vetufu@gmail.com

Cancer is considered a multifactorial pathology involving genetic and environmental factors. In bitches the breast cancer is the most frequent and it corresponds to half of the tumors. The objectives of this study were to determine the risk factors involved in the occurrence of breast tumors in bitches and to evaluate the macroscopic characteristics of these neoformations, using 386 bitches of the "Outubro Rosa Pets" event in the cities of Uberlândia and Patos de Minas, Minas Gerais State-Brazil, in 2015 (n=194), 2016 (n=105) and 2017 (n=87). For the determination of risk factors, the binary logistic regression test ($P < 0.05$) was performed. The occurrence of breast tumors was 23.6% (91/386). The significant risk factors identified were increased age ($P < 0.001$), overweight ($P = 0.048$) and non-castration ($P < 0.001$) with a chance of, respectively, 1.6, 2.3 and 9.3 times the development of breast tumors. In bitches with breast tumors (n=91), 153 lesions were present, of which 39 bitches had two or more lesions (42.8%). Most of the lesions were in the caudal abdominal (M4) and inguinal (M5) mammary glands (60.13%; 92/153). In relation to the size of the lesions, it was observed that 78% of the bitches were T1 (<3cm), 16.5% were T2 (3-5cm) and 5.5% T3 (>5cm). At least 15.4% (14/91) of the bitches had one of the increased regional lymph nodes. In conclusion, the occurrence of breast tumors in the evaluated population was 23.6% and that age, overweight and non-ovariohysterectomy are risk factors for the development of breast tumors.

INDEX TERMS: Breast tumors, ovariohysterectomy, overweight, prevention.

RESUMO.- O câncer é considerado uma patologia multifatorial que envolve fatores genéticos e ambientais. Em cadelas o câncer de mama é o mais frequente e corresponde a metade dos tumores. Este estudo teve os objetivos de determinar os fatores de risco envolvidos na ocorrência de tumores mamários em cadelas e avaliar as características macroscópicas destas neoformações, utilizando 386 cadelas do evento "Outubro Rosa Pets" nos municípios de Uberlândia e Patos de Minas, Minas Gerais-Brasil, em 2015 (n=194), 2016 (n=105) e 2017 (n=87). Para a determinação dos fatores de risco utilizou-se o teste de Regressão logística binária ($P < 0,05$). A ocorrência de tumores mamários foi de 23,6% (91/386). Os fatores de risco significativos identificados foram aumento da idade ($P < 0,001$), sobrepeso ($P = 0,048$) e não-castração ($P < 0,001$) com a chance de, respectivamente, 1,6, 2,3 e 9,3 vezes de desenvolvimento de tumores mamários. Nas cadelas com tumores mamários (n=91), constatou-se a presença de 153 lesões, sendo que 39 cadelas apresentaram duas ou mais lesões (42,8%). A maioria das lesões localizaram-se nas mamas abdominais caudais (M4) e inguinais (M5) (60,13%; 92/153). Em relação ao tamanho das lesões, observou-se que 78% das cadelas eram T1 (< 3cm), 16,5% T2 (3-5cm) e 5,5% T3 (> 5cm). Pelo menos 15,4% (14/91) das cadelas apresentaram um dos linfonodos regionais aumentados. Conclui-se que a ocorrência dos tumores mamários na população avaliada foi de 23,6% e que a idade, sobrepeso e não ovariohisterectomia são fatores de risco para o desenvolvimento de tumores mamários.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Ovariohysterectomy, prevenção, sobrepeso, tumor de mama.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama trata-se do neoplasma mais frequentemente diagnosticado em fêmeas caninas, correspondendo a cerca de 52% de todas as neoplasias (Queiroga & Lopes 2002, Kumaraguruparan et al. 2006). Tanto na medicina veterinária quanto na medicina humana, o câncer de mama tem incentivado inúmeros estudos que visam a prevenção e o diagnóstico precoce, principalmente, porque esta patologia está associada à alta morbidade e mortalidade dos pacientes acometidos (Humphrey et al. 2002, Cassali et al. 2014, Pascoli et al. 2017).

Os tumores mamários em caninos servem como modelos experimentais apropriados e válidos ao estudo da biologia do câncer em humanos. Isto porque possuem características epidemiológicas, clínicas, biológicas e genéticas semelhantes (Cassali 2000, Silva et al. 2004). A obesidade, idade, sexo, nutrição e atividade hormonal estão associados à etiologia das neoplasias mamárias em cães e em mulheres (Pérez Alenza et al. 1998, Cassali et al. 2014, Takalkar et al. 2016).

Nas cadelas, o câncer de mama acomete qualquer uma das cadeias mamárias, sendo comum a presença de múltiplos nódulos com padrões histológicos semelhantes ou diferentes (Queiroga & Lopes 2002, Oliveira et al. 2003, Helmlén 2005, Cassali et al. 2014). O exame físico criterioso das mamas bem como a avaliação dos linfonodos regionais, a pesquisa de metástase em órgãos distantes e a realização do exame histopatológico são essenciais na definição do diagnóstico, prognóstico e tratamento. Além disso, preconiza-se a definição da gravidade da doença através do estadiamento do paciente, com base no tamanho do tumor (T), presença de metástases em linfonodos regionais (N) e presença de metástases distantes (M), de acordo com o sistema TNM estabelecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (Owen 1980).

A metástase pulmonar é frequentemente observada em cadelas com neoplasias mamárias, ocorrendo também em linfonodos, coração, baço, adrenais, ossos e encéfalo (Misdorp 2002, Cassali et al. 2014). O diagnóstico tardio dificulta o tratamento e reduz a sobrevida dos animais acometidos (Silva et al. 2004, Cavalcanti & Cassali 2006, Estrela-Lima et al. 2010, Toríbio et al. 2012). Por outro lado, a realização de ovariohisterectomia (OSH) precoce, ou seja, até o terceiro cio, impacta positivamente na redução do desenvolvimento de neoplasias mamárias em cadelas, sendo importante forma de prevenção (Sonnenschein et al. 1991, Fonseca & Daleck 2000).

Desde 1990 são realizadas ações no mês de outubro para alertar mulheres quanto a prevenção do câncer de mama (INCA 2016). Nos últimos anos, a medicina veterinária aproveita este mês para também promover ações na tentativa de prover orientações quanto à prevenção da neoplasia mamária e a conscientização dos tutores em relação aos sinais clínicos, diagnóstico e tratamento, bem como coletar dados referentes à epidemiologia e fatores de risco desta doença (Pascoli et al. 2017). Objetivou-se com este trabalho determinar os fatores de risco envolvidos na ocorrência de tumor de mama em cadelas e avaliar as características macroscópicas destas neoformações, utilizando a base de dados dos eventos “Outubro Rosa Pets” realizados nos municípios de Uberlândia e Patos de Minas em Minas Gerais (MG), nos anos de 2015 a 2017.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi conduzido conforme os princípios éticos de experimentação do Comitê de Ética de Uso em Animais (CEUA) do Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM), sob número de protocolo 50/17 e prévia autorização dos responsáveis dos animais, conforme o termo de consentimento livre e esclarecido disponibilizado e firmado.

Delineamento do estudo e caracterização da população. Delineou-se um estudo retrospectivo transversal, com o levantamento e análise das fichas clínicas de atendimento preenchidas durante as edições do evento de prevenção do câncer de mamas em cadelas. Estes eventos ocorreram em Uberlândia e Patos de Minas, MG, nos anos 2015, 2016 e 2017.

A campanha “Outubro Rosa Pets” foi realizada por discentes de graduação em Medicina Veterinária, assistidos por docentes e médicos veterinários da Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Centro Universitário do Triângulo (UNITRI) e Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM). A campanha foi promovida em local público e de livre acesso da população em ambos os municípios. Todos os animais compareceram voluntariamente ao evento e passaram por exame clínico específico das cadeias mamárias, conforme recomendado por Feitosa (2014). Os linfonodos axilares e inguinais foram palpados e avaliados quanto ao tamanho, mobilidade, consistência, formato, regularidade da superfície e temperatura. Os tetos das glândulas mamárias foram massageados e drenados para avaliar a presença de secreções (Cassali et al. 2014).

Critérios de Inclusão e inquérito epidemiológico. Os critérios de inclusão estabelecidos para o presente estudo foram cães com diferentes pesos e portes, fêmeas, independente do padrão racial e idade que participaram voluntariamente da campanha de prevenção de câncer de mama, sendo selecionadas no local do *stand* (Figura 1).

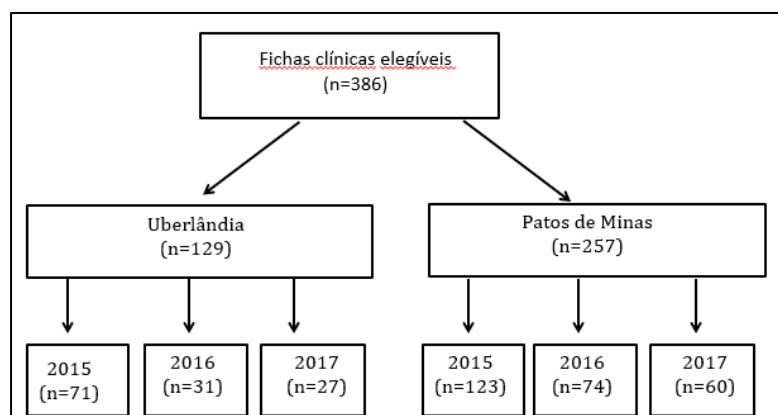


Fig. 1. Fluxograma dos animais participantes do estudo clínico retrospectivo para determinar fatores de risco e a ocorrência de tumores mamários, no evento “Outubro Rosa Pets”, realizado nos municípios de Uberlândia e Patos de Minas, MG, nos anos de 2015, 2016 e 2017.

As variáveis independentes analisadas para estabelecer possíveis previsores do desenvolvimento de tumores mamários em cadelas foram: a) idade (anos); b) padrão racial, classificadas em sem raça definida – SRD e raças puras; c) realização de ovariohisterectomia – OSH (não/sim); d) histórico de pseudogestação (não/sim); e) identificação da dieta, sendo considerada ração quando o fornecimento era exclusivo de rações comerciais e mista quando a dieta era composta por alimentação caseira com ou sem rações comerciais; f) histórico do uso de anticoncepcionais (não/sim); g) histórico de parição (não/sim); h) sobrepeso, avaliado por meio do escore de condição corporal, sendo considerado sobrepeso cadelas apresentando escore maior que 3 na escala de 1 a 5, de acordo com Edney e Smith (1986).

Foram obtidas informações referentes à avaliação clínica da cadeia mamária dos animais, as quais incluíram: presença ou ausência de aumento de volume nas mamas, características do tumor (tamanho, consistência, formato, superfície, aderência e ulceração), avaliação dos linfonodos regionais (axilares e inguinais), presença ou ausência de secreção e localização da lesão (M1: mama torácica cranial direita ou esquerda, M2: mama torácica caudal direita ou esquerda, M3: mama abdominal cranial direita e esquerda, M4: mama abdominal caudal direita e esquerda e M5: mama inguinal direita ou esquerda) (Cassali et al. 2014). Para a mensuração do tamanho da lesão, utilizou-se um paquímetro em milímetros, seguindo o sistema de estadiamento clínico TNM (T: tumor, N: linfonodo/ do inglês *node* e M: mestástase) (Owen 1980, Cassali et al. 2014). Considerou-se a medida do maior comprimento da lesão em cm, e as lesões foram classificadas em T1 (quando o tumor apresentou comprimento menor que 3cm), T2 (3 a 5cm) e T3 (>5cm). Cadelas que possuíam mais de um tumor mamário, considerou-se a medida do maior tumor observado.

Análise estatística. Para a análise estatística utilizou-se o modelo de Regressão logística binária, com o auxílio do Programa Estatístico IBM SPSS 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Para tanto foi selecionado como variável dependente (binária) os resultados (sim/não) para presença de tumores mamários ao exame físico proposto, e como variáveis independentes as seguintes: a) quantitativa: IN1- idade (anos); b) qualitativas: IN2- padrão racial (0-SRD/ 1-raça pura), IN3- dieta (0-ração/ 1-mista), IN4- uso de anticoncepcional (0-não/ 1-sim), IN5- ovariohisterectomia (0-sim/ 1-não), IN6- pseudogestação (0-não/ 1-sim), IN7- histórico de parição (0-sim/ 1-não); IN8- sobrepeso (0-não/ 1-sim). A apresentação da análise estatística descritiva dos dados foi feita por meio da frequência absoluta e relativa de cada uma das variáveis independentes (n=8) em relação à variável dependente (tumor de mama).

Utilizou-se o teste de Qui-quadrado e exato de Fisher para verificar se houve diferença na frequência de animais acometidos por tumores mamários entre os anos estudados e o momento da OSH, respectivamente. As variáveis contínuas foram submetidas ao teste de Shapiro-Wilk, como teste de distribuição de normalidade ($P>0,05$). As variáveis entre os três anos do estudo foram analisadas pelo teste Mann Whitney (variáveis não paramétricas) e ANOVA (variáveis paramétricas). Considerou-se como significativo para todas as análises o $P<0,05$ e tendência $0,05<P<0,1$.

RESULTADOS

Foram examinadas o total de 386 cadelas recrutadas no evento “Outubro Rosa Pets” nas cidades de Uberlândia e Patos de Minas, MG, nos anos de 2015 (n=194), 2016 (n=105) e 2017 (n=87). Os dados epidemiológicos da população avaliada, conforme os anos de estudo, encontram-se descritos no Quadro a. A ocorrência de tumores mamários nas fêmeas avaliadas foi de 23,6% (91/386). Não houve diferença ($P=0,346$) entre o número de animais acometidos por lesões mamárias entre os anos de 2015, 2016 e 2017, respectivamente, de 26,3%, 22,8% e 18,4%.

Quadro a. Dados epidemiológicos das fêmeas caninas atendidas no “Outubro Rosa Pets” e presença de tumores em glândula mamária, conforme ao ano de estudo, nos municípios de Uberlândia e Patos de Minas, MG, 2015, 2016 e 2017.

	ANO DE AVALIAÇÃO		
	2015 (n=194)	2016 (n=105)	2017 (n=87)
Nº de raças	20	21	19
Definição racial predominante	SRD (45,9%); Dachshund (11,8%); Shitzu (8,8%); Poodle (8,2%); Yorkshire (4,6%)	SRD (43,8%); Poodle (9,5%); Shitzu (8,6%); Border Collie (6,7%); Pinscher (4,8%); Dachshund (4,8%)	SRD (45,9%); Shitzu (10,3%); Pinscher (8,0%); Yorkshire (4,6%); Border Collie (4,6%)
Definição racial predominante em cadelas com neoplasia mamária	SRD (49,9%); Poodle (17,6%); Pinscher (13,7%); Basset Hound (5,9%); Shitzu (3,9%); Yorkshire (3,9%)	SRD (54,2%); Poodle (20,8%); Dachshund (8,3%); Boxer (4,2%); Basset Hound (4,2%); Pinscher (4,2%); Pitbull (4,2%)	SRD (81,2%); Poodle (6,2%); Chow Chow (6,2%); Cocker Spaniel (6,2%)
Idade geral *	4 ^a ($P_{25\%-75\%}=1,6-7$)	4 ^a ($P_{25\%-75\%}=1,5-8$)	3,5 ^a ($P_{25\%-75\%}=1-7$)
Idade - cadelas com neoplasia mamária	8,2 ^a ($\pm 3,24$)	8,5 ^a ($\pm 2,48$)	8,79 ^a ($\pm 4,53$)
% neoplasia mamária	26,3% (56/194)	22,8% (21/105)	18,4% (19/87)

Nota- SRD: sem raça definida. Medianas ($P_{25\%-75\%}$) para dados de distribuição não paramétrica, médias ($\pm DP$) para dados de distribuição paramétrica e número (n) ou porcentagem (%) para os dados de frequência. Letras sobrescritas semelhantes na mesma linha indicam não haver diferença estatística ($P>0,05$).

Em relação às 91 cadelas com tumor de mama, constatou-se a presença de 153 lesões, sendo que 39 cadelas apresentaram duas ou mais lesões (42,8%). A maioria das lesões localizaram-se nas mamas abdominais caudais (M4) e inguinais (M5) (60,1%; n=92/153). Em relação ao tamanho das lesões observou-se que 78,0% (71/91) das cadelas eram T1, 16,5% (15/91) eram T2 e 5,5% T3 (Figura 2). Pelo menos 15,4% (14/91) das cadelas apresentaram um dos linfonodos regionais aumentados à palpação.

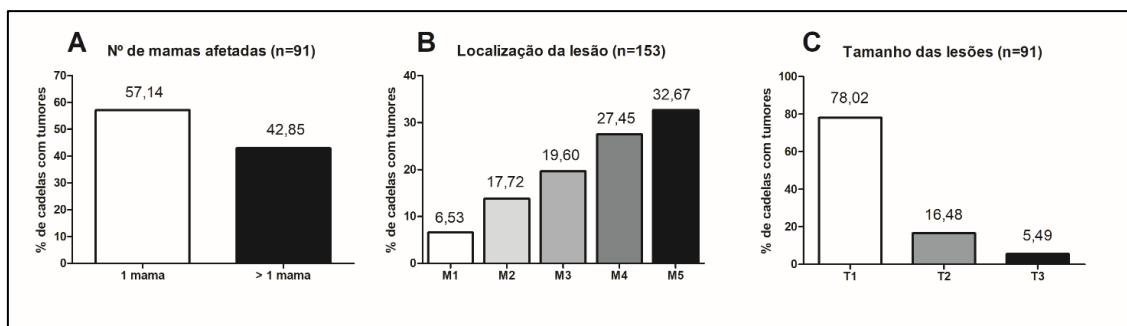


Fig. 2. Cadelas acometidas por tumores mamários avaliadas no “Outubro Rosa Pets” em Uberlândia e Patos de Minas, 2015-2017. A: Número de mamas acometidas. B: Localização dos tumores mamários (M1: mama torácica cranial direita ou esquerda, M2: mama torácica caudal direita ou esquerda, M3: mama abdominal cranial direita ou esquerda, M4: mama abdominal caudal direita ou esquerda e M5: mama inguinal direita ou esquerda). C: Tamanho das lesões (T1: tumores <3cm de diâmetro, T2: 3-5cm e T3>5cm).

Do total de 386 cadelas inseridas no projeto, 96,4% (n=372) foram elegíveis para a regressão logística binária, pois apresentavam todos os dados das variáveis independentes coletados, sendo que cadelas com pelo menos uma das informações faltantes foram eliminadas (n=14). Foram avaliados oito possíveis previsores ou fatores de risco ao desenvolvimento de tumores mamários em cadelas e suas frequências relativas e absolutas estão apresentadas no Quadro b.

Quadro b. Distribuição das frequências relativas e absolutas dos possíveis previsores ou fatores de risco qualitativos associados ao desenvolvimento de neoplasias mamárias em cadelas, no “Outubro Rosa Pets”, nos municípios de Uberlândia e Patos de Minas, MG, 2015, 2016 e 2017.

Variáveis independentes - IN (qualitativas)	CADELAS			
	Total (n - %)	Tumores (n)	Frequência (%)	
IN 2 - Padrão racial	SRD (0)	169 (45,4%)	49	28,9 %
	Raça pura (1)*	203 (54,6%)	37	18,2 %
IN3 - Dieta	Mista (1)	117 (31,5%)	39	33,3 %
	Raça (0)	255 (68,5%)	47	18,4 %
IN4 - Uso de anticoncepcional	Sim (1)	26 (7,0%)	14	53,8 %
	Não (0)	346 (93%)	72	20,8 %
IN 5 - Ovariohisterectomia	Sim (0)	79 (21,2%)	16	20,2 %
	Não (1)	293 (78,8%)	70	23,9 %
IN 6 - Histórico- Pseudogestação	Sim (1)	101 (27,2%)	41	40,6 %
	Não (0)	271 (72,8%)	45	16,6 %
IN 7 - Histórico- Parição	Sim (0)	100 (26,9%)	39	39,0 %
	Não (1)	272 (73,1%)	47	17,3 %
IN 8 - Sobrepeso (4-5/5)	Sim (1)	68 (18,3%)	25	36,8 %
	Não (0)	304 (81,7%)	61	20,0 %

Nota: A variável IN1 – idade não entrou por ser uma variável independente quantitativa. * (1) identifica a categoria de referência utilizada para o teste de Regressão Logística Binária ($P<0,05$).

O modelo contendo todas as oito variáveis independentes foi significativo [χ^2 (G.L.8)= 163,134; $p<0,001$; R^2 Nagelkerke= 0,537] e o teste de Hosmer e Lemeshow igual a χ^2 (G.L.8)= 7,011 ($P=0,535$). Neste modelo foram identificados três previsores ou fatores de risco significativos ($P<0,05$) ao desenvolvimento de tumores mamários em cadelas (Quadro c). Os fatores aumento da idade (anos), a não realização de OSH e o sobrepeso (escores > 3) foram considerados previsores ou fatores de risco significativos.

Houve tendência para o aumento da frequência de tumores mamários nas cadelas que realizaram OSH após o terceiro cio ($P=0,0848$ – Teste Exato de Fisher), em relação aquelas que realizaram a OSH antes do terceiro cio, respectivamente, de 27,6% (13/47) e 9,4% (3/32).

Quadro c. Fatores de risco associados ao desenvolvimento de neoplasias mamárias em cadelas, no “Outubro Rosa Pets”, nos municípios de Uberlândia e Patos de Minas, MG, 2015, 2016 e 2017.

Fatores de risco	Coeficiente	P-valor	Exp (B) Odds ratio	95% I.C.
Constante	-5,758	0,000	0,003	
IN1 – Idade	0,486	0,000*	1,625	(1,448 – 1,824)
IN2 – Raça (1)	0,370	0,284	1,447	(0,736 – 2,847)
IN3 – Dieta (1)	-0,339	0,333	0,713	(0,359 – 1,414)
IN4 – Anticoncepcional (1)	0,843	0,105	2,324	(0,838 – 6,443)
IN5 – Ovariohisterectomia (1)	2,235	0,000*	9,344	(3,480 – 25,09)
IN6 – Pseudogestação (1)	0,029	0,936	1,029	(0,508 – 2,087)
IN7 – Parição (1)	-0,517	0,136	0,596	(0,302 – 1,178)
IN8 - Sobre peso (>3/1-5) (1)	0,846	0,048*	2,331	(1,006 – 5,400)

Nota: * Fator de risco significativo ($P<0,05$) para o desenvolvimento de tumores mamários em cadelas. (1) identifica a categoria de referência utilizada para o teste de Regressão Logística Binária ($P<0,05$), conforme descrito no Quadro b.

DISCUSSÃO

Neste estudo foi possível reforçar a importância dos tumores mamários na população canina, a partir do banco de dados coletado durante as campanhas de prevenção contra o câncer de mama em cadelas nos municípios de Uberlândia e Patos de Minas (MG), entre 2015 e 2017. Apesar dos animais participarem por meio da adesão voluntária dos tutores, sendo este estudo de observação exploratória e dependente de casuística, verificou-se uma ocorrência relevante de tumores mamários (23,6%), bem superior ao levantamento realizado em evento semelhante no município de Blumenau, Santa Catarina, em 2014, onde foram avaliadas 111 cadelas com prevalência de 15,3% (Pascoli et al. 2017). Interessantemente, os resultados foram similares aos de Toríbio et al. (2012) que relataram prevalência de 24,7% em uma população de 1.359 cadelas atendidas no Hospital Veterinário da Universidade Federal da Bahia.

Na literatura consultada observou-se que a prevalência dos tumores mamários normalmente é referenciada a partir da população geral dos animais atendidos em Hospitais Veterinários ou em uma população específica portadora de neoplasias (De Nardi et al. 2002, Oliveira et al. 2003, Filho et al. 2010, Toríbio et al. 2012). Entretanto, a prevalência de tumores de mama na população canina de uma determinada região não foi encontrada, assim como já se tem bem estabelecido em humanos. Desta forma, a ocorrência encontrada neste trabalho retrata a importância

dessa patologia na população de cadelas nos municípios de Uberlândia e Patos de Minas e alerta quanto a deficiência de estudos epidemiológicos para se determinar a real prevalência dos tumores de mama na população canina.

Dentre os fatores de risco avaliados, destacou-se o previsor idade, que a cada ano a mais aumenta o risco de tumor de mama em 1,625 vezes, corroborando com estudos que apontam maior predisposição de fêmeas idosas para o acometimento de neoformações em glândula mamária (Rutteman et al. 2001, Egenval et al. 2005, Stratmann et al. 2008, Sorenmo et al. 2009).

Além da idade, a castração foi identificada como um fator protetivo para a ocorrência de tumores mamários, pois cadelas não castradas tiveram 9,344 vezes mais chance de tumores mamários comparado com as que realizaram o procedimento cirúrgico de OSH. Fonseca & Daleck (2000) relataram que a castração precoce influencia positivamente na redução da ocorrência desta patologia, atingindo 99,5% de redução caso seja realizada anterior ao primeiro cio, entretanto, ainda não é consenso e vários autores (Kristiansen et al. 2016, Pascoli et al. 2017) têm relatado não haver essa relação. No presente estudo, observou-se que dentro do grupo de cadelas castradas, houve tendência de redução dos tumores mamários naquelas castradas antes do terceiro cio, quando comparado com cadelas castradas após o terceiro cio, 9,4% e 27,6%, respectivamente, sinalizando que a castração precoce seria mais efetiva na redução do risco de tumores mamários.

No entanto, A OSH mesmo após o terceiro estro, quando associada à mastectomia, está associada à redução de recidiva de lesões mamárias benignas, e ainda na prevenção da ocorrência de doenças uterinas e ovarianas (Kristiansen et al. 2013). Para Sorenmo et al. (2000), a realização da OSH influência na sobrevida de cadelas com carcinoma mamário. No presente estudo, observou-se que parte majoritária (78,8%, 293/372) das fêmeas avaliadas não eram ovariohisterectomizadas, demonstrando assim a necessidade de campanhas de esterilização na população canina dos municípios estudados, visto os benefícios associados a este procedimento.

O uso de anticoncepcional e a pseudogestação nesse estudo não foram considerados fatores de risco na carcinogênese mamária, semelhante ao descrito por Pascoli et al. (2017) que não observaram associação entre o uso de anticoncepcional e tumor mamário e diferindo de Fonseca e Daleck (2000) e Silva et al. (2004). O uso de anticoncepcionais foi baixo na população estuda, de 7,0%, semelhante aos de Toríbio et al. (2012) que citaram o uso em 11,6% das cadelas avaliadas, sendo mais prevalente (41%) entre tutores menos alfabetizados e de baixa renda.

Ressalta-se que a progesterona exógena estimula a síntese de hormônio do crescimento na glândula mamária com proliferação lóbulo-alveolar e consequente hiperplasia de elementos mioepiteliais e secretórios, induzindo a formação de nódulos benignos ou malignos em animais jovens e pode aumentar o número de receptores de estrógeno (Silva et al. 2004). Além disso, estrógeno e prolactina estão envolvidos no crescimento da neoplasia mamária (Fonseca e Daleck 2000). Receptores para estrógeno, progesterona, andrógenos, prolactina e para o fator de crescimento epidermal já foram demonstrados nos tumores de mama de cadelas e acredita-se que exista relação entre o número desses receptores e a capacidade proliferativa das células neoplásicas (Silva et al. 2004).

O sobrepeso do animal aumentou a chance em até 2,331 vezes para o desenvolvimento de tumor de mama, sem, no entanto, ser influenciado pelas raças neste estudo, as quais não foram consideradas um fator de risco, segundo o agrupamento proposto (SRD e raças definidas). Estes resultados corroboram com Pascoli et al. (2017) que verificaram associação entre excesso de peso e obesidade com a presença de tumores mamários. Toríbio et al. (2012) observaram obesidade em 26,8% das pacientes, sendo que 80% destas pacientes obesas e portadoras de neoplasia mamárias recebiam alimentação caseira na dieta. No presente estudo, o número de cadelas com sobrepeso e tumor mamário foi superior (36,8%) e, destas cadelas, 64% (16/25) recebiam dieta mista, significativamente ($P=0,0261$) maior do que as cadelas não obesas e com tumores (37,7%), corroborando com Toríbio et al. (2012) que também observaram relação direta entre o tipo de alimentação e a condição corporal do animal.

Em mulheres é descrito que a obesidade altera a expressão dos receptores de progesterona e interfere no curso da doença, podendo influenciar na sobrevida da paciente (Sparano et al. 2012). Yoo et al. (2001), observaram que mulheres obesas apresentavam elevadas concentrações de estrógeno proveniente da transformação, no tecido adiposo, da androstenediona em estrona e posteriormente em estrógeno. Assim como obesidade está relacionada ao pior prognóstico do câncer de mama em mulheres (Widschwendter et al. 2015, Choi et al. 2016), os fatores nutricionais podem ter importância na etiologia da doença no canino (Sonnenschein et al. 1991). De acordo com Perez Alenza et al. (1998), assim como foi demonstrado neste estudo, fatores de risco como a idade avançada e obesidade demonstram ter associação com o desenvolvimento de tumores mamários caninos. Além disso, embora os mecanismos fisiopatológicos ainda sejam pouco conhecidos, há uma relação entre obesidade, inflamação e câncer (Argolo et al. 2015).

Em relação ao tamanho das lesões, 78,0% das fêmeas apresentaram nódulos menores T1, diferindo de Toríbio et al. (2012), que observaram maior prevalência de cadelas com neoplasia mamária em estádio III (36,6%) (T3N0M0). Sugere-se que nos municípios estudados os tutores parecem preocupados em relação à doença e aderiram à campanha de maneira positiva, comparecendo com seus animais em uma fase ainda inicial da doença. Além disso, estes resultados reforçam a importância da detecção precoce para melhor prognóstico e resposta ao tratamento, uma vez que existe correlação positiva entre o tamanho do tumor e malignidade, bem como com a presença de metástases distantes (Sorenmo 2003, Toríbio et al. 2012, Cassali et al. 2014).

As mamas abdominais caudais e inguinais foram as mais acometidas (60,1%), corroborando com Cassali et al. (2014) e Pascoli et al. (2017). Este fato deve-se à maior quantidade de parênquima mamário nestas mamas e, consequentemente maior estímulo hormonal (Rutteman et al. 2001).

Os linfonodos regionais estavam aumentados em 15,4% das pacientes. Ressalta-se que os linfonodos axilares e inguinais podem ser acometidos pela neoplasia mamária, tornando-se uma importante via de metástases distantes, as quais acometem cerca de 5 a 10% dos pacientes nos primeiros três anos após o diagnóstico (Bloom et al. 1962, Cassali et al. 2014). Além disso, a presença de metástase em linfonodo regional determina fator prognóstico desfavorável (Hellmén et al. 1993, Toríbio et al. 2012). No entanto, não se pode afirmar neste trabalho que o aumento dos linfonodos

foi relacionado a metástase, já que exames complementares como a citologia e/ou a histopatologia não foram realizados.

Neste trabalho, o número de raças puras foi expressivo (n=28), o que dificultou a avaliação individual de cada raça, que seria o ideal. Conforme a divisão proposta neste estudo (SRD e raça pura), a raça não foi fator de risco para neoformações mamárias. Segundo Misdorp (2002), há uma predisposição genética para o desenvolvimento de neoplasias mamárias em Poodles. Em contrapartida, Cavalcanti e Cassali (2006), afirmam não haver predisposição racial para o câncer de mama, mesmo que em determinadas raças sejam mais frequentemente diagnosticados.

Os resultados obtidos neste estudo reforçam que a idade, obesidade e a não-OSH influenciam no aumento do risco para tumores mamários em cadelas. Entretanto, alerta quanto a falta de estudos com delineamentos direcionados à população canina de uma determinada região para se estabelecer a ocorrência dos tumores mamários nesta espécie e verificar o real impacto destes fatores. Na medicina humana, são relevantes no âmbito da saúde pública, os estudos para determinar os riscos de câncer no Brasil, com necessidade contínua de realização de pesquisas sobre este tema para o desenvolvimento de políticas de saúde adequadas que visam o controle do câncer no país (Guerra et al. 2005).

Conhecendo a influência destes fatores de risco no tumor de mama em cadelas em uma determinada população canina, será possível traçar estratégias reais e melhor fundamentadas para prevenir e reduzir a ocorrência desta neoplasia.

CONCLUSÕES

Conclui-se que a ocorrência dos tumores mamários na população avaliada foi de 23,6% e que a idade, sobrepeso e a não-OSH são fatores de risco para o desenvolvimento de tumores mamários.

AGRADECIMENTOS

A fundação CAPES pela bolsa de doutorado fornecida à autora. A Liga Acadêmica de Oncologia Veterinária do Centro Universitário de Patos de Minas, ao Programa de Educação Tutorial da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia, ao Grupo de Estudo de Pequenos Animais do Centro Universitário do Triângulo, pelo empenho, participação e dedicação na realização da Campanha “Outubro Rosa Pets”.

REFERÊNCIAS

- Argolo D.F., Iyengar N.M. & Hudis C.A. 2015. Obesity and cancer: concepts and challenges. Indian J. Surg. Oncol. 6 (4): 390-398. <https://doi.org/10.1007/s13193-015-0483-z>
- Bloom H.J., Richardson W W. & Harries E. J. 1962. Natural history of untreated breast cancer (1805-1933). Comparison of untreated and treated cases according to histological grade of malignancy. Br. Med. J. 2: 213-221. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5299.213>

- Cassali G.D. Estudo morfológico, imuno-histoquímico e citométrico de tumores mamários da cadela - Aspectos comparativos com neoplasias da mama humana. 2000. Tese (Doutorado). Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- Cassali G.D., Lavalle G.E., Ferreira E., Estrela-Lima A., De Nard, A.B., Ghever C., Sobral R.A., Amorim R.L., Oliveira L.O., Sueiro F.A.R.; Beserra H.E.O., Bertagnoli A.C., Gamba C.O., Damasceno K.A., Campos C.B., Araujo M.R., Campos L.C., Monteiro L.N., Nunes F.C., Horta R.S., Reis D.C., Luvizotto M.C.R., Magalhães G.M., Raposo J.B., Ferreira A.M.R., Tanaka N.M., Grandi F., Ubukata R., Batschinski K., Terra E.M., Salvador R.C.L., Jark P.C., Delecrodi J.E.R., Nascimento N.A., Silva D.N., Silva L.P., Ferreira K.C.R.S., Frehse M.S., Di Santis G.W., Silva E.O., Guim T.N., Kerr B., Cintra P.P., Silva F.B.F., Leite J.S., Mello M.F.V., Ferreira M.L.G., Fukumasu H., Salgado B.S. & Torres R. 2014. Consensus for the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Mammary Tumors – 2013. *Braz. J. Vet. Pathol.* 7 (2): 38 – 69.
- Cavalcanti M. F. & Cassali G. D. 2006. Fatores prognósticos no diagnóstico clínico e histopatológico dos tumores de mama em cadelas – revisão. *Revista Clínica Veterinária.* 61: 56-63. Ano XI.
- Choi Y., Park S. K., Ahn K.J., Cho H., Kim T.H., Yoon H. K. & Lee Y.H. 2016. Being overweight or obese increases the risk of progression in triple-negative breast cancer after surgical resection. *J. Korean Med. Sci.* 31 (6): 886-91. <https://doi.org/10.3346/jkms.2016.31.6.886>
- De Nardi A.B., Rodaski S., Sousa R.S., Costa T.A., Macedo T.R., Rodigheri S.M., Rios A. & Piekarz C.H. 2002. Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamentos em cães, atendidos no hospital veterinário da Universidade Federal do Paraná. *Arch. of Vet. Scien.* 7 (2): 15-26. <https://doi.org/10.5380/avs.v7i2.3977>
- Edney A.T.B. & Smith P.M. 1986. Study of obesity in dogs visiting veterinary practices in the United Kingdom. *Veterinary Record.* 118 (14): 391-396. <https://doi.org/10.1136/vr.118.14.391>
- Egenval A., Bonnett B.N., Öhagen P., Olson P., ÅkeHedhammar Å. & vonEuler H. 2005. Incidence of and survival after mammary tumors in a population of over 80,000 insured female dogs in Sweden from 1995 to 2002. *Preventive Veterinary Medicine.* 69 (1-2): 109-127. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2005.01.014>
- Estrela-Lima A., Araújo M. S. S., Costa-Neto J. M., Teixeira-Carvalho A., Barrouin-Melo S. M., Cardoso S. V., Martins-Filho O. A., Serakides R. & Cassali G. D. 2010. Immunophenotypic features of tumor infiltrating lymphocytes from mammary carcinomas in female dogs associated with prognostic factors and survival rates. *BioMed Central Cancer.* 10 (256): 1-14. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-256>
- Feitosa F.L.F. Semiologia Veterinária: a arte do diagnóstico. 3^a ed. Roca, São Paulo. 2014. 627p.
- Filho J.C.O., Kimmers G.D., Masuda E.K., Marques B.M.F.P.P., Fighera R.A., Irigoyen L.F. & Barros C.S.L. 2010. Estudo retrospectivo de 1647 tumores mamários em cães. *Pesq. Vet. Bras.* 30 (2):177-185. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2010000200014>
- Fonseca C.S. & Daleck C.R. 2000. Neoplasias mamárias em cadelas: influência hormonal e efeitos da ovariectomia como terapia adjuvante. *Ciência Rural.* 30 (4): 731-735. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782000000400030>
- Guerra M. R., Moura Gallo C. V. & Mendonça G. A. S. 2005. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. *Revista Brasileira de Cancerologia.* 51(3): 227-234.
- Hellmén E., Bergstrom R., Holmberg L., Spångberg I.B., Hansson K. & Lindgren A. 1993. Prognostic factors in canine mammary tumors: A multivariate study of 202 consecutive cases. *Vet. Pathol.* 30 (1): 20-27. <https://doi.org/10.1177/030098589303000103>
- Hellmén E. 2005. Complex mammary tumors in the female dog: a review. *Journal of Dairy Research.* 72 (S1): 90-97. <https://doi.org/10.1017/S002202990500124X>
- Humphrey L. L., Helfand M., Chan B. K. S. & Woolf S. H. 2002. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Intern Med.*137 (5_Part_1): 347-360.
- Inca 2016. Outubro Rosa 2016. Disponível em <http://www.inca.gov.br/outubro-rosa/> Acesso em 10 dez, 2017.
- Kristiansen V. M., Nedtvedt A., Breen A. M., Langeland M., Teige J., Goldschmidt M., Jonasdottir T. J., Grotmol T. & Sorenmo K. 2013. Effect of ovariectomy at the time of tumor removal in

- dogs with benign mammary tumors and hyperplastic lesions: A randomized controlled clinical trial. *J. Vet. Intern. Med.* 27(4): 935-42. <https://doi.org/10.1111/jvim.12110>
- Kristiansen V.M., Peña L., Díez Córdova L., Illera J.C., Skjerve E., Breen A.M., Cofone M.A., Langeland M., Teige J., Goldschmidt M. & Sorenmo K.U. 2016. Effect of ovariohysterectomy at the time of tumor removal in dogs with mammary carcinomas: A randomized controlled trial. *J. Vet. Intern. Med.* 30 (1): 230-41. <https://doi.org/10.1111/jvim.13812>
- Queiroga F. & Lopes C. 2002. Tumores mamários caninos, pesquisa de novos fatores de prognósticos. *Revista Brasileira de Ciências Veterinárias.* 97 (543): 119-127.
- Oliveira L. O., Oliveira R. T., Loretta A. P., Rodrigues R. & Driemeier D. 2003. Aspectos epidemiológicos da neoplasia mamária canina. *Acta Scientiae Veterinariae.* 31(2): 105 – 110.
- Owen LN (1980) TNM Classification of tumors in domestic animals. Geneva, World Health Organization, 53p.
- Kumaraguruparan R., Karunagaran R., Balachandran C., Manoar B. M. & Nagini S. 2006. Of humans and canines: A comparative evaluation of Heat shock and apoptosis-associated proteins in mammary tumors. *Clinica Chimica Acta.* 365 (1-2): 168-176. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2005.08.018>
- Misdorp W. 2002. Tumors of the mammary gland, p.575-606. In: Meuten, D. J. (Ed.), *Tumors in Domestic Animals.* 4th ed. Iowa State Press, Ames. <https://doi.org/10.1002/9780470376928.ch12>
- Pascoli A.L., Negrão S.L., Oliveira L.E., Ferreira M.G.P.A., Filho N.P.R. & De Nardi A.B. 2017. Campanha de orientação, prevenção e diagnóstico precoce de tumores mamários em cadelas e prevalência desses tumores diagnosticados durante a campanha realizada no município de Blumenau-SC. *Archives of Veterinary Science.* 22 (2): 66-00. <https://doi.org/10.5380/avs.v22i2.48223>
- Pérez Alenza D., Rutteman G.R., Peña L., Beyney A.C. & Cuesta P. 1998. Relation between habitual diet and canine mammary tumors in a case-control study. *J. Vet. Intern. Med.* 12 (3): 132-9. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1998.tb02108.x>
- Rutteman G.R., Withrow S.J. & Macewen E.G. 2001. Tumors of the mammary gland. In: Withrow S. J. & Macewen E. G. (Eds), *Small Animal Clinical Oncology.* 3rd ed. W. B. Saunders, Philadelphia. p. 455-477.
- Silva A.E., Serakides R. & Cassali G.D. 2004. Carcinogênese hormonal e neoplasias hormônio-dependentes. *Revista Ciência Rural,* 34 (2): 625-633. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782004000200048>
- Sonnenschein E.G., Glickman L.T., Goldschmidt M.H. & McKee L.J. 1991. Body conformation, diet, and risk of breast cancer in pet dogs: a case-control study. *Am. J. Epidemiol.* 133 (7): 694-703. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a115944>
- Sorenmo K.U., Shofer F.S. & Goldschmidt M.H. 2000. Effect of spaying and timing of spaying on survival of dog with mammary carcinoma. *J. Vet. Intern. Med.* May-Jun. 14 (3): 266-70.
- Sorenmo, K.U. 2003. Canine mammary gland tumors. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 33 (3): 573-596. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(03\)00020-2](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(03)00020-2)
- Sorenmo K.U., Kristiansen V.M., Cofone M.A., Shofer F.S., Breen A.M., Langeland M., Mongil C.M., Grondahl A.M., Teige J. & Goldschmidt M.H. 2009. Canine mammary gland tumors; a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence. *Vet. Comp. Oncol.* 7(3):162-172. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2009.00184.x>
- Sparano A.J., Wang M., Zhao F., Stearns V., Martino S., Ligibel A.J., Perez E.A., Saphner T., Wolff A.C., Sledge J.G.W., Wood W.C., Fetting J. & Davidson N. E. 2012. Obesity at diagnosis is associated with inferior outcomes in hormone receptor-positive operable breast cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 118 (23): 5937-5946.
- Stratmann N., Failing K., Richter A. & Wehrend A. 2008. Mammary tumor recurrence in bitches after regional mastectomy. *Veterinary Surgery.* 37 (1): 82-86. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2007.00351.x>
- Takalkar U.V., Asegaonkar S.B., Kulkarni U., Saraf M. & Advani S. 2016. Clinicopathological profile of breast cancer patients at a Tertiary Care Hospital in Marathwada region of western India. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 17 (4): 2195-2198. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2016.17.4.2195>
- Toróbio J. M. M. L., Lima A. E., Filho E. F. M., Ribeiro L. G. R., D'Assis M. J. M. H., Teixeira R. G., Damasceno K. A., Cassali G. D. & Neto J. M. C. 2012. Caracterização clínica, diagnóstico histopatológico e

- distribuição geográfica das neoplasias mamárias em cadelas de Salvador, Bahia. Rev. Ceres, Viçosa. 59 (4): 427-433. <https://doi.org/10.1590/S0034-737X2012000400001>
- Widschwendter P., Friedl T.W.P., Schwentner L., DeGregorio N., Jaeger B., Schramm A., Bekes I., Deniz M., Lato K., Weissenbacher T., Kost B., Andergassen U., Jueckstock J., Neugebauer J., Trapp E., Fasching P.A., Beckmann M.W., Schneweiss A., Schrader I., Rack B., Janni W. & Scholz C. 2015. The influence of obesity on survival in early, high-risk breast cancer: results from the randomized SUCCESS trial. *Breast Cancer Research*. 17 (1):129. <https://doi.org/10.1186/s13058-015-0639-3>
- Yoo K., Tajima K., Park S., Kang D., Kim S., Hirose K., Takeuchi T. & Miura S. 2001. Postmenopausal obesity as a breast cancer risk factor according to estrogen and progesterone receptor status (Japan). *Cancer Lett*, 167 (1): 57-63. [https://doi.org/10.1016/S0304-3835\(01\)00463-3](https://doi.org/10.1016/S0304-3835(01)00463-3)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Serviço de Clínica e Cirurgia Oncológica do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia – SECCON, implantado neste projeto foi pioneiro nas Universidades e Faculdades de Medicina Veterinária no Brasil. O Serviço permitiu padronizar a abordagem ao paciente oncológico nesta Instituição e irá corroborar com pesquisas em relação a epidemiologia do câncer, por meio da criação de bancos de dados, bem como o desenvolvimento de pesquisas envolvendo a oncologia comparada. É importante salientar que o câncer em animais possui aspectos biológicos e moleculares semelhantes aos processos neoplásicos em humanos. Além disso, cães e gatos estão expostos aos mesmos fatores carcinogênicos que os humanos, uma vez que dividem o mesmo ambiente e, muitas vezes, compartilham os mesmos hábitos dos tutores (alimentação, tabagismo, atividade física, etc).

Em relação às drogas citotóxicas para o controle e tratamento do câncer, foi evidenciado nesta tese, o risco ocupacional da equipe envolvida devido aos efeitos carcinogênicos, mutagênicos e teratogênicos destes fármacos. Também se evidenciou a falta de conhecimento dos médicos veterinários a estes efeitos, bem como às normas vigentes em relação à manipulação de quimioterapia antineoplásica. A não inclusão do médico veterinário na equipe multidisciplinar, descrita pela Legislação brasileira para os Serviços de Terapia Antineoplásica (RDC Nº 220, 2004), alerta a importância de uma revisão na Legislação, com a inclusão deste profissional na equipe multiprofissional descrita.

Semelhante ao que é observado em humanos, o sobrepeso e a idade avançada foram identificados como fatores de risco para neoformações mamárias em fêmeas caninas. Pesquisas semelhantes, que visam conhecer os fatores de risco envolvidos no desenvolvimento dos variados tipos de câncer em uma população devem ser incentivadas e realizadas para, neste cenário, conhecer os mecanismos epidemiológicos envolvidos, bem como propor medidas eficazes de prevenção.

Por fim, ressalta-se que a motivação para a realização desta tese foi a possibilidade de oferecer aos tutores e pacientes oncológicos um local para a realização do tratamento do câncer, visando o aumento da sobrevida com

qualidade de vida. No entanto, salienta-se que a melhor maneira de combater essa doença continua sendo a prevenção e o diagnóstico precoce.

ANEXO 1

Resolução de Diretoria Colegiada Nº 220 / 2004

RESOLUÇÃO - RDC Nº 220, DE 21 DE SETEMBRO DE 2004

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária no uso de sua atribuição que lhe confere o art. 11, inciso IV, do Regulamento da ANVISA aprovado pelo Decreto 3.029, de 16 de abril de 1999, c/c o art. 111, inciso I, alínea “b”, §1º do Regimento Interno aprovado pela Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, republicada no DOU de 22 de dezembro de 2000, em reunião realizada em 20 de setembro de 2004, considerando as disposições constitucionais e a Lei Federal nº 8080, de 19/09/90 que trata das condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, como direito fundamental do ser humano; considerando os riscos inerentes à Terapia Antineoplásica a que fica exposto o paciente que se submete a tais procedimentos; considerando a necessidade de atendimento adequado e imediato ao paciente que se submete ao procedimento de Terapia Antineoplásica, adotou a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Aprovar o Regulamento Técnico de funcionamento dos Serviços de Terapia Antineoplásica;

Art. 2º O descumprimento das determinações deste Regulamento Técnico constitui infração de natureza sanitária sujeitando o infrator a processo e penalidades previstas na Lei Federal nº 6437, de 20 de agosto de 1977, suas atualizações ou instrumento legal que venha a substituí-la, sem prejuízo das responsabilidades penal e civil cabíveis;

Art. 3º As secretarias estaduais e municipais de saúde devem implementar os procedimentos para adoção do Regulamento Técnico estabelecido por esta RDC, podendo adotar normas de caráter suplementar, com a finalidade de adequá-lo às especificidades locais;

Art. 4º Estabelecer que a construção reforma ou adaptação na estrutura física dos Serviços de Terapia Antineoplásica deve ser precedida de aprovação do projeto junto à autoridade sanitária local em conformidade com a RDC/ANVISA nº 50, de 21 de fevereiro de 2002, e suas atualizações ou instrumento legal que venha a substituí-la.

Art. 5º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

CLAUDIO MAIEROVITCH PESSANHA HENRIQUES

ANEXO I

REGULAMENTO TÉCNICO DE FUNCIONAMENTO PARA OS SERVIÇOS DE TERAPIA ANTINEOPLÁSICA

1. Histórico

O Regulamento Técnico de Funcionamento para os Serviços de Terapia Antineoplásica foi elaborado a partir de trabalho conjunto de técnicos da ANVISA e profissionais de entidades representativas da área, que foram convidadas para elaborar o documento inicial. A proposta de Regulamento Técnico elaborada foi levada à Consulta Pública em novembro de 2003. As sugestões à Consulta Pública foram enviadas por entidades representativas e ainda técnicos e especialistas de diferentes áreas. As sugestões enviadas foram consolidadas pelos técnicos da Gerência-Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde da ANVISA, que contaram com consultoria específica sobre o tema. Após amplas discussões, as sugestões pertinentes foram incorporadas ao texto do Regulamento Técnico, tendo sido produzido assim documento final consensual sobre o assunto. O presente documento é o resultado das discussões que definiram os requisitos necessários ao funcionamento dos Serviços de Terapia Antineoplásica.

2. Objetivo

2.1. Este Regulamento Técnico fixa os requisitos mínimos exigidos para o funcionamento dos Serviços de Terapia Antineoplásica (STA).

3. Abrangência

3.1. Esta norma é aplicável a todos os estabelecimentos públicos e privados do país que realizam atividades de Terapia Antineoplásica (TA).

4. Definições

4.1. Acidente Ambiental em Terapia Antineoplásica: contaminação do ambiente gerada pelo derramamento dos medicamentos da terapia antineoplásica.

4.2. Acidente Pessoal em Terapia Antineoplásica: contaminação pessoal gerada por contato ou inalação dos medicamentos da terapia antineoplásica em qualquer das etapas do processo.

4.3. Cabine de Segurança Biológica (CSB): equipamento de proteção coletiva, com insuflamento e exaustão completa de ar para proteção do produto, das pessoas e do ambiente.

4.4. Controle da Qualidade em Terapia Antineoplásica: conjunto de operações (programação, coordenação e execução) com o objetivo de verificar a conformidade dos processos e produtos da Terapia Antineoplásica.

4.5. Equipamento de proteção individual (EPI): dispositivo ou produto de uso individual utilizado pelo trabalhador, destinado à proteção de riscos suscetíveis de ameaçar a segurança e a saúde no trabalho.

4.6. Equipe Multiprofissional de Terapia Antineoplásica (EMTA): grupo constituído, no mínimo, de profissional farmacêutico, enfermeiro e médico especialista.

- 4.7. Evento Adverso Grave: qualquer ocorrência clínica desfavorável que resulte em morte, risco de morte, hospitalização ou prolongamento de uma hospitalização preexistente, incapacidade significante, persistente ou permanente, ou ocorrência clínica significativa.
- 4.8. Manipulação: ato de misturar, conforme preceitos técnicos, os diversos componentes de uma prescrição médica.
- 4.9. Serviço de Terapia Antineoplásica (STA): serviço de saúde composto por equipe multiprofissional especializada na atenção à saúde de pacientes oncológicos que necessitem de tratamento medicamentoso.
- 4.10. Terapia Antineoplásica (TA): conjunto de procedimentos terapêuticos medicamentosos aplicados ao paciente oncológico ou a quem deles necessitar.

5. Condições Gerais

- 5.1. A Terapia Antineoplásica (TA) deve abranger, obrigatoriamente, as seguintes etapas:
- 5.1.1. Observação clínica e prescrição médica.
- 5.1.2. Preparação: avaliação da prescrição, manipulação, controle de qualidade e conservação.
- 5.1.3. Transporte.
- 5.1.4. Administração.
- 5.1.5. Descarte.
- 5.1.6. Documentação e registros que garantam rastreabilidade em todas as etapas do processo.
- 5.2. O Serviço de Terapia Antineoplásica (STA) deve contar com:
- 5.2.1. Alvará Sanitário atualizado, expedido pelo órgão sanitário competente, conforme estabelecido na Lei Federal nº 6437, de 20/08/77, suas atualizações ou outro instrumento legal que venha substituí-la.
- 5.2.2. Equipe Multiprofissional em Terapia Antineoplásica (EMTA) constituída.
- 5.2.3. Responsável Técnico (RT) habilitado em Cancerologia Clínica, com titulação reconhecida pelo CFM.
- 5.2.3.1. Nos STA que atendam somente pacientes com doenças Hemolinfopoiéticas, o responsável técnico deve ser habilitado em hematologia, com titulação reconhecida pelo CFM.
- 5.2.3.2. Nos STA que atendam, somente, crianças e adolescentes, o responsável técnico deve ser habilitado em Cancerologia Pediátrica, com titulação reconhecida pelo CFM.
- 5.2.4. Médicos que prescrevem a TA habilitados em Cancerologia Clínica, Pediátrica ou Hematologia, com titulação reconhecida pelo CFM.
- 5.2.5. Enfermeiro responsável técnico pelas atividades de enfermagem, com Registro no COREN.
- 5.2.6. Médico durante o período de funcionamento do STA para atendimento das intercorrências clínicas da TA.
- 5.2.7. Farmacêutico responsável técnico pelas atividades de farmácia, com registro no CRF, podendo ser este profissional vinculado à Farmácia contratada.
- 5.3. A admissão de funcionários deve ser precedida de exames médicos, sendo obrigatória, também, a realização de avaliações periódicas, conforme estabelecido pela NR nº 7 do Ministério do Trabalho - Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional - PCMSO - MT, suas atualizações, ou outro instrumento legal que venha substituí-la.
- 5.4. O STA deve contar com Farmácia para a preparação de medicamentos para TA, que atenda às Boas Práticas de Preparação da TA (Anexo III).
- 5.4.1. O Responsável Técnico deve ser Farmacêutico, com registro no CRF.
- 5.4.2. Produtos manipulados para utilização em até 48h, do início da preparação até o término de sua administração, devem atender as disposições estabelecidas neste regulamento, de maneira a reduzir o risco de contaminação inerente ao procedimento.
- 5.4.3. Produtos manipulados para utilização em período que ultrapasse 48 horas, do início da preparação até o término de sua administração, além das disposições contidas neste Regulamento Técnico, devem atender às exigências da RDC/ANVISA nº 33, de 25/02/2000, suas atualizações ou outro instrumento legal que venha substituí-la.
- 5.5. O STA pode contratar Farmácia para o fornecimento de preparações para TA, desde que estas atendam as disposições contidas neste Regulamento Técnico e as exigências da RDC/ANVISA nº 33, de 25/02/2000, suas atualizações ou outro instrumento legal que venha substituí-la.
- 5.5.1. A Farmácia contratada deve possuir Alvará Sanitário atualizado, expedido pelo órgão sanitário competente, conforme estabelecido na Lei Federal nº 6437, de 20/08/77, suas atualizações ou outro instrumento legal que venha substituí-la.
- 5.5.2. Deve ser apresentado contrato formal de prestação de serviços de Farmácia.
- 5.6. O STA deve atender às Boas Práticas de Administração da TA (Anexo IV).
- 5.7. A preparação e administração da TA são de responsabilidade de profissionais com formação superior na área da saúde, em conformidade com as competências legais, estabelecidas pelos respectivos Conselhos de Classe Profissionais.

6. Condições Específicas

6.1. Todos os medicamentos, produtos farmacêuticos e produtos para a saúde utilizados pelo STA devem estar regularizados junto a ANVISA/MS, conforme legislação vigente.

6.2. A EMTA deve definir especificação técnica detalhada de todos os medicamentos, produtos farmacêuticos e produtos para a saúde necessários à TA, de modo a garantir que a aquisição atenda corretamente aos padrões de qualidade estabelecidos.

6.3. Os medicamentos, produtos farmacêuticos e produtos para a saúde devem ser adquiridos somente de fornecedores qualificados quanto aos critérios de qualidade.

6.3.1. A qualificação do fornecedor de medicamentos, produtos farmacêuticos e produtos para a saúde deve abranger os seguintes critérios:

6.3.1.1. Atender às especificações estabelecidas pela EMTA.

6.3.1.2. Fornecer somente medicamentos, produtos farmacêuticos e produtos para a saúde regularizados junto a ANVISA/MS, conforme a legislação vigente.

6.3.1.3. Fornecer certificado de análise dos lotes fornecidos, quando aplicável.

6.3.2. A qualificação de fornecedores deve ser documentada quanto ao procedimento utilizado, com os respectivos registros.

6.4. Todos os medicamentos, produtos farmacêuticos e produtos para a saúde devem ser submetidos à verificação de recebimento documentada, observando a integridade da embalagem, a correspondência entre o pedido, a nota de entrega e os rótulos do material recebido.

6.4.1. Deve ser avaliada qualquer divergência que possa afetar a qualidade do produto.

6.4.2. Quando uma única remessa de medicamentos, produtos farmacêuticos e produtos para a saúde contiver lotes distintos, cada lote deve ser levado em consideração separadamente para inspeção e liberação.

6.5. Todos os medicamentos destinados a TA devem ser separados dos demais, armazenados sob condições apropriadas, de modo a preservar a identidade e integridade dos mesmos.

6.5.1. No caso de medicamentos que exijam condições especiais de temperatura, deve existir registro e controle de temperatura que comprovem o atendimento as exigências.

6.6. O STA deve garantir a conservação e o transporte das preparações da TA.

7. Infra Estrutura

7.1. A infra-estrutura física deve atender aos requisitos contidos na RDC/ANVISA nº 50, de 21/02/2002, suas atualizações, ou outro instrumento legal que venha substituí-la.

7.2. Quando o STA contar com Farmácia própria, esta deve atender os seguintes requisitos mínimos:

7.2.1 Área destinada a paramentação: provida de lavatório para higienização das mãos.

7.2.2. Sala exclusiva para preparação de medicamentos para TA, com área mínima de 5 (cinco) m² por cabine de segurança biológica.

7.2.2.1. Cabine de Segurança Biológica (CSB) Classe II B2 que deve ser instalada seguindo as orientações contidas na RDC/ANVISA n.º50, de 21/02/2002.

7.2.3. Área de armazenamento exclusiva para estocagem de medicamentos específicos da TA.

7.3. Todos os equipamentos devem ser submetidos à manutenção preventiva e corretiva, de acordo com um programa formal, obedecendo às especificações do manual do fabricante.

7.3.1. Deve existir registro por escrito das manutenções preventivas e corretivas realizadas.

7.3.2. As etiquetas com datas referentes à última e à próxima verificação devem estar afixadas nos equipamentos.

7.4. A CSB deve ser validada com periodicidade semestral e sempre que houver movimentação ou reparos, por pessoal treinado, e o processo registrado.

7.5. O STA deve dispor para atendimento de emergência médica, no próprio local ou em área contígua e de fácil acesso, e em plenas condições de funcionamento, no mínimo, os seguintes materiais e equipamentos:

a) Eletrocardiógrafo

b) Carro de emergência com monitor cardíaco e desfibrilador

c) Ventilador pulmonar manual (AMBU com reservatório)

d) Medicamentos de emergência

e) Ponto de oxigênio

f) Aspirador portátil

g) Material de entubação completo (tubos endotraqueais, cânulas, guias e laringoscópios com jogo completo de lâminas)

8. Limpeza e Desinfecção

8.1. O STA deve manter atualizado e disponibilizar, a todos os funcionários, procedimentos escritos de limpeza, desinfecção e esterilização, quando aplicável, das superfícies, instalações, equipamentos, artigos e materiais em conformidade com o Manual de Processamento de Artigos e Superfícies em Estabelecimentos de Saúde do Ministério da Saúde/1994, suas atualizações ou outro instrumento legal que venha a substituí-lo.

8.2. Os saneantes e os produtos usados nos processos de limpeza e desinfecção devem ser utilizados segundo as especificações do fabricante e estar regularizados junto a ANVISA/MS, de acordo com a legislação vigente.

8.3. Todas as superfícies de trabalho, inclusive as internas da cabine de segurança biológica, devem ser limpas e desinfetadas antes e depois de cada sessão de preparação, com produtos regularizados junto a ANVISA/MS, de acordo com a legislação vigente.

9. Descarte de Resíduos

9.1. O STA deve implantar o Plano de Gerenciamento de Resíduos de Serviços de Saúde (PGRSS) atendendo aos requisitos da RDC/ANVISA nº 33 de 25/02/2003, suas atualizações, ou outro instrumento legal que venha a substituí-la.

10. Disposições Finais

10.1. Todo STA deve implantar e implementar ações de Prevenção e Controle de Infecção e Eventos Adversos (PCIEA), subsidiado pela Portaria GM/MS n.º 2616, de 12/05/1998, suas atualizações ou outro instrumento legal que venha a substituí-la.

10.1.1. As ações de PCIEA devem ser elaboradas com a participação dos profissionais do STA sob a responsabilidade do médico ou enfermeiro do serviço.

10.2. O STA terá um prazo de trezentos e sessenta e cinco (365) dias para adequar-se aos requisitos deste Regulamento Técnico.

ANEXO II

ATRIBUIÇÕES GERAIS

1. Atribuições da Equipe Multiprofissional de Terapia Antineoplásica (EMTA):

1.1. Executar, supervisionar e avaliar permanentemente todas as etapas da TA;

1.2. Criar mecanismos para o desenvolvimento da farmacovigilância, tecnovigilância e biossegurança em todas as etapas da TA;

1.3. Estabelecer protocolos de prescrição e acompanhamento da TA;

1.4. Assegurar condições adequadas de indicação, prescrição, preparação, conservação, transporte, administração e descarte da TA;

1.5. Capacitar os profissionais envolvidos, direta ou indiretamente, com a aplicação do procedimento, por meio de programas de educação permanente, devidamente registrados.

2. Atribuições do Responsável Técnico do STA:

2.1. Assegurar condições para o cumprimento das atribuições gerais da equipe, constante neste Regulamento Técnico;

2.2. Representar a equipe em assuntos relacionados com as atividades do STA;

2.3. Promover, incentivar e assegurar programas de educação permanente;

2.4. Estabelecer com a EMTA os indicadores e métodos de qualidade do STA;

2.5. Estabelecer com a EMTA protocolos de avaliação, indicação, prescrição e acompanhamento da TA.

ANEXO III

BOAS PRÁTICAS DE PREPARAÇÃO DE TERAPIA ANTINEOPLÁSICA - BPPTA

1. Considerações Gerais

1.1. As Boas Práticas de Preparação da Terapia Antineoplásica (BPPTA) estabelecem as orientações gerais para aplicação nas

operações de: análise da prescrição médica, preparação, transporte e descarte da TA.

2. Organização e Pessoal

2.1. As atribuições e responsabilidades individuais devem estar formalmente descritas e disponíveis a todos os envolvidos no processo.

2.2. O profissional envolvido no preparo da TA deve receber treinamento inicial e continuado, garantindo a sua capacitação e atualização, devidamente documentados.

2.3. O acesso à sala de preparo da TA deve ser restrito aos profissionais diretamente envolvidos.

3. Funcionamento da CSB

3.1. A CSB deve estar em funcionamento no mínimo por 30 minutos antes do início do trabalho de manipulação e permanecer ligada por 30 minutos após a conclusão do trabalho.

3.2. Qualquer interrupção do funcionamento da CSB implica na paralisação imediata das atividades de manipulação dos medicamentos da TA.

4. Equipamentos de Proteção Individual (EPI)

- 4.1. Luvas (tipo cirúrgica) de látex, punho longo, sem talco e estéreis;
- 4.2. Avental longo ou macacão de uso restrito a área de preparação, com baixa liberação de partículas, baixa permeabilidade, frente fechada, com mangas longas e punho elástico;
- 4.2.1. A paramentação, quando reutilizável, deve ser guardada separadamente, em ambiente fechado, até que seja lavada. O processo de lavagem deve ser exclusivo a este vestuário.

5. Controle do Processo de Preparação:

- 5.1. Deve existir procedimento operacional escrito para todas as etapas do processo de preparação.

5.2. O responsável pela preparação deve avaliar a prescrição médica observando:

- 5.2.1. Adequação da mesma aos protocolos estabelecidos pela EMTA.
- 5.2.2. Legibilidade e sua respectiva identificação de registro no CRM, conforme resolução do CFM.
- 5.2.3. Viabilidade, estabilidade e compatibilidade físico-química dos componentes entre si, antes da sua manipulação.

5.3. Manipulação da TA:

- 5.3.1. Deve ser efetuado o registro do número seqüencial de controle de cada um dos produtos utilizados na manipulação dos medicamentos da TA, indicando inclusive os seus fabricantes.
- 5.3.2. Antes do processo de desinfecção para entrada na área de manipulação, os produtos devem ser inspecionados visualmente para verificar a sua integridade física, ausência de partículas e as informações dos rótulos de cada unidade do lote (100%).
- 5.3.3. Todos os produtos e recipientes devem ser limpos e desinfetados antes da entrada na sala de preparo da TA.
- 5.3.4. O transporte interno dos materiais limpos e desinfetados para a sala de preparo deve ser efetuado de maneira a preservar o material e o ambiente.
- 5.3.5. Durante o processo de manipulação, devem ser usados dois pares de luvas estéreis, trocados a cada hora ou sempre que sua integridade estiver comprometida.
- 5.3.6. Deve ser conferida a identificação do paciente e sua correspondência com a formulação prescrita, antes, durante e após a manipulação da TA.
- 5.3.7. Deve ser feita a inspeção visual do produto final, observando a existência de perfurações e/ou vazamentos, corpos estranhos ou precipitações na solução.

5.4. Rotulagem e Embalagem

- 5.4.1. Os frascos e equipos devem atender às recomendações da RDC/ANVISA nº 45, de 12/03/2003 suas atualizações, ou outro instrumento legal que venha a substitui-la, observando critérios específicos de fotossensibilidade dos produtos.
- 5.4.2. Toda TA deve apresentar rótulo com as seguintes informações: nome do paciente, n.º do leito e registro hospitalar (se for o caso), composição qualitativa e quantitativa de todos os componentes, volume total, data e hora da manipulação, cuidados na administração, prazo de validade, condições de temperatura para conservação e transporte, identificação do responsável pela manipulação, com o registro do conselho profissional.
- 5.4.3. A TA rotulada deve ser acondicionada em embalagem impermeável e transparente para manter a integridade do rótulo e permitir a sua perfeita identificação durante a conservação e transporte.
- 5.4.4. Toda TA deve apresentar no rótulo prazo de validade e indicação das condições para sua conservação.
- 5.4.4.1. A determinação do prazo de validade deve ser baseada em informações da estabilidade físico-química das drogas, desde que garantida sua esterilidade.
- 5.4.4.2. Todas as fontes de informações sobre a estabilidade físico-química das drogas devem estar baseadas em referências de compêndios oficiais, recomendações dos fabricantes e pesquisas publicadas.

6. Conservação e Transporte

- 6.1. Toda TA deve ser conservada e transportada em temperatura que garanta estabilidade físico-química.
- 6.2. O transporte da TA deve ser feito em recipientes isotérmicos exclusivos, protegida de intempéries e da incidência direta da luz solar.
- 6.2.1. O responsável pelo transporte da TA deve receber treinamento específico de biossegurança em caso de acidentes e emergências.
- 6.2.2. Para casos de contaminação accidental no transporte da TA, é compulsória a notificação do ocorrido ao responsável pela preparação, assim como, as providências de descontaminação e limpeza, adotadas de acordo com protocolos estabelecidos.

7. Controle da Qualidade da Terapia Antineoplásica

- 7.1. O Controle da Qualidade deve avaliar todos os aspectos relativos aos produtos farmacêuticos, produtos para a saúde, materiais de embalagem, procedimentos de limpeza, desinfecção, conservação e transporte da TA, garantindo as especificações e critérios estabelecidos por este Regulamento Técnico.
- 7.2. Deve ser verificado e monitorado, o cumprimento dos procedimentos de limpeza e desinfecção das áreas, instalações, equipamentos e materiais empregados na preparação da TA.
- 7.3. A TA pronta para uso deve ser submetida aos seguintes controles:

7.3.1. Inspeção visual em 100% das amostras, para assegurar a integridade física da embalagem, ausência de partículas, precipitações e separação de fases.

7.3.2. Verificação da exatidão das informações do rótulo.

8. Garantia da Qualidade

8.1. O STA deve possuir um Sistema de Garantia da Qualidade (SGQ) que incorpore as BPPTA e um efetivo controle de qualidade documentado e monitorado.

8.2. O Sistema de Garantia da Qualidade para a preparação da TA deve assegurar que:

8.2.1. Os controles de qualidade necessários para avaliar os produtos, o processo de preparação e a TA sejam realizados de acordo com procedimentos escritos.

8.2.2. Os pontos críticos do processo sejam periodicamente avaliados e registrados.

8.2.3. As ações corretivas e processos de melhoria contínua sejam implementados.

9. Queixa Técnica

9.1. A notificação referente ao desvio de qualidade da TA ou das atividades relacionadas à TA deve ser feita por escrito e analisada pela EMTA.

9.1.1. A notificação deve incluir informações do paciente, do produto, natureza do desvio de qualidade e do notificador.

9.2. A EMTA, ao analisar a notificação deve estabelecer as investigações a serem efetuadas e os responsáveis pelas mesmas.

9.3. Todas as etapas do processo investigativo e as ações corretivas implantadas devem ser registradas.

9.4. A EMTA, com base nas conclusões da investigação, deve prestar esclarecimentos por escrito ao notificador.

ANEXO IV

BOAS PRÁTICAS DE ADMINISTRAÇÃO DA TERAPIA ANTINEOPLÁSICA - BPATA

1. Considerações Gerais

1.1. As BPATA estabelecem os critérios a serem seguidos pelos STA na administração da TA, a nível hospitalar, ambulatorial ou domiciliar.

2. Organização e Pessoal

2.1. O STA deve contar com um quadro de pessoal de enfermagem, qualificado e que permita atender aos requisitos deste Regulamento Técnico.

2.2. O responsável pela administração deve atender a Resolução COFEN nº 210, de 01 de julho de 1998, suas atualizações ou outro instrumento legal que venha a substitui-la.

2.3. As atribuições e responsabilidades individuais devem estar formalmente descritas, disponíveis a todos os envolvidos no processo.

2.4. O profissional envolvido na administração da TA deve receber treinamento inicial e permanente, garantindo a sua capacitação e atualização profissional.

2.5. Devem ser utilizadas luvas de procedimentos e aventais durante a administração da TA.

3. Operacionalização da Administração

3.1. Todos os procedimentos pertinentes à administração da TA devem ser realizados de acordo com procedimentos operacionais escritos e que atendam às diretrizes deste Regulamento Técnico.

3.2. Deve existir protocolo escrito para o atendimento de acidentes de punção e extravasamento de drogas.

3.3. Deve ser feita avaliação da prescrição médica, observando adequação da mesma aos protocolos estabelecidos pela EMTA.

3.4. A prescrição médica deve ser avaliada pelo enfermeiro quanto à viabilidade, interações medicamentosas, medicamentos adjuvantes e de suporte, antes da sua administração.

3.5. Deve ser conferida a identificação do paciente e sua correspondência com a formulação prescrita, antes da sua administração.

3.6. A notificação de reação adversa deve ser encaminhada ao médico assistente, ao responsável pela EMTA e ao órgão sanitário competente, conforme item 9.1 do Anexo I.

3.7. As queixas técnicas devem seguir as determinações do item 9 do ANEXO III.

3.8. Deve ser feita a inspeção visual da TA.

3.8.1. Na existência de perfurações, vazamentos, corpos estranhos, precipitações ou outras irregularidades na solução, comunicar ao responsável pela manipulação.

3.9. Deve haver no prontuário o registro dos eventos adversos à administração, da ocorrência de extravasamentos e da evolução de enfermagem dos pacientes submetidos à TA.

ANEXO V

BIOSSEGURANÇA

1. Considerações gerais

1.1. O STA deve manter um “Kit” de Derramamento identificado e disponível em todas as áreas onde são realizadas atividades de manipulação, armazenamento, administração e transporte.

1.1.1. O Kit de Derramamento deve conter, no mínimo, luvas de procedimentos, avental de baixa permeabilidade, compressas absorventes, proteção respiratória, proteção ocular, sabão, descrição do procedimento e o formulário para o registro do acidente, recipiente identificado para recolhimento dos resíduos de acordo com RDC/ANVISA nº 33, de 25/02/2003, suas atualizações ou outro instrumento legal que venha substituí-la.

1.2. Devem existir normas e rotinas escritas, revisadas anualmente, para a utilização da Cabine de Segurança Biológica (CSB) e dos Equipamentos de Proteção Individual (EPI).

1.3. Cuidados com excretas e fluidos corpóreos do paciente.

1.3.1. Quando do manuseio de excretas dos pacientes que receberam TA nas últimas 48 horas os funcionários devem vestir aventais e luvas de procedimento.

1.3.2. Acondicionar as roupas contaminadas com excretas e fluidos corporais do paciente para encaminhamento à lavanderia, segundo Norma da ABNT NBR - 7.500 - Símbolos de Risco e Manuseio para o Transporte e Armazenamento de Material, de março de 2000.

1.4. Em caso de Acidente

1.4.1. Todos os acidentes devem ser registrados em formulário específico.

1.4.2. Pessoal:

1.4.2.1. O vestuário deve ser removido imediatamente quando houver contaminação.

1.4.2.2. As áreas da pele atingidas devem ser lavadas com água e sabão.

1.4.2.3. Quando da contaminação dos olhos ou outras mucosas lavar com água ou solução isotônica em abundância, providenciar acompanhamento médico.

1.4.3. Na Cabine:

1.4.3.1. Promover a descontaminação de toda a superfície interna da cabine.

1.4.3.2. Em caso de contaminação direta da superfície do filtro HEPA, a cabine deverá ser isolada até a substituição do filtro.

1.4.4. Ambiental:

1.4.4.1. O responsável pela descontaminação deve paramentar-se antes de iniciar o procedimento.

1.4.4.2. A área do derramamento, após identificação e restrição de acesso, deve ser limitada com compressas absorventes.

1.4.4.3. Os pós devem ser recolhidos com compressa absorvente umedecida.

1.4.4.4. Os líquidos devem ser recolhidos com compressas absorventes secas.

1.4.4.5. A área deve ser limpa com água e sabão em abundância.

1.4.4.6. Quando da existência de fragmentos, estes devem ser recolhidos e descartados conforme RDC/ANVISA nº 33, de 25/02/2003 suas atualizações ou outro instrumento que venha substituí-la.

ANEXO VI

1. REFERÊNCIAS NORMATIVAS E BIBLIOGRÁFICAS:

1.1. ASHP Guidelines on Quality Assurance for Pharmacy-Prepared Sterile Products. Am. J. Hosp. Pharm. 2000;57: 1150-69.

1.2. ASHP Guidelines on Preventing Medication Errors with Antineoplastic Agents, American Journal of Health-System Pharmacy,
AMERICAN SOCIETY OF HOSPITAL PHARMACISTS. Bethesda, v. 59, p.1648-68, 2002.

1.3. ASHP Technical Assistance Bulletin Handling Cytotoxic and Hazardous Drugs. Am. J. Hosp. Pharm. 1990;47: 1033-49.

1.4. ASHP Technical Assistance Bulletin on Quality Assurance for Pharmacy-Prepared Sterile Products. Am. J. Hosp. Pharm. 1993;50:2386-98.

1.5. Ayoub, A Bases da Enfermagem em Quimioterapia. Lemar: São Paulo, 2000.

1.6. Bonassa, E. Enfermagem em Quimioterapia. Atheneu: São Paulo, 1992.

1.7. Bonassa, E. Enfermagem em Terapêutica Oncológica. Atheneu: São Paulo, 2000.

1.8. BRASIL. Decreto nº 2181, de 20 de março de 1997. Regulamenta o Código de Defesa do Consumidor. Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília, 21 mar. 1997.

1.9. BRASIL. Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977. Configura Infrações à Legislação Sanitária Federal, Estabelece as Sanções Respectivas, e dá outras Providências. Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília, 24 ago. 1977.

1.10. BRASIL. Lei nº 8.078, de 11 de setembro de 1990. Código de Defesa do Consumidor. Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília, v.128, n 176, supl., p.1, 12 set. 1990.

1.11. BRASIL. Lei nº 9.431, de 6 de janeiro de 1996. Dispõe sobre a obrigatoriedade do Programa de Controle de Infecções Hospitalares nos hospitais do país. Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília, v.134, n. 4, p. 265, 07 jan. 1996.

1.12. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 33, de 19 de abril de 2000. Aprova o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Preparação de Medicamentos em farmácias e seus Anexos. Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília, 06 jun. 2001.

1.13. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de vigilância Sanitária. RDC nº 46 de 20 de fevereiro de 2002. Regulamento Técnico para álcool etílico hidratado, em todas as graduações, e álcool etílico amidro comercializados por atacadistas e varejistas. Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília, 21 fev. 2002.

1.14. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de vigilância Sanitária. RDC nº 50, 21 de fevereiro de 2002. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para planejamento, programação, elaboração e avaliação de projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde. Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília, 20 mar. 2002.

1.15. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de vigilância Sanitária. RDC nº 219 de 02 agosto de 2002. Altera a RDC nº 46 de 20 de fevereiro de 2002. Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília, 16 ago. 2002.

1.16. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de vigilância Sanitária. RDC nº 33, de 25 de fevereiro de 2003, Dispõe sobre o Regulamento Técnico para o gerenciamento de resíduos de serviços de saúde. Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília, 05 mar. 2003.

1.17. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de vigilância Sanitária. RDC nº 45, de 12 de março de 2003. Aprova o Regulamento Técnico de Boas Práticas de Utilização das Soluções Parenterais (SP) em Serviços de Saúde e seus anexos. Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília, 13 mar. 2003.

1.18. BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 2.616, de 12 de maio de 1998. Estabelece diretriz e normas para a prevenção e o controle das infecções hospitalares. Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília, 13 mai. 1998.

1.19. BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 3.535, de 02 de setembro de 1998. Aprova as normas específicas para o cadastramento de Centros de Alta Complexidade em Oncologia. Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília, 03 set. 1998.

1.20. BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 1.289 de 16 de julho de 2002. Altera os subitens 3.2.4, 3.3.3, 3.3.3.2, 3.3.3.3, 3.4.5 e 4.1.2, das Normas Específicas para Cadastramento de Centros de Alta Complexidade em Oncologia, constantes do Anexo I, da Portaria nº 3.535, de 02/09/1998. Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília, 17 jul. 2002.

1.21. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria nº 113 de 31 de março de 1999. A abertura de qualquer Serviço de Radioterapia e/ou Quimioterapia, isolado, deverá ser precedida de consulta ao gestor do SUS, em níveis local e estadual, sobre as normas vigentes. Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília, 01 abr. 1999.

1.22. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Vigilância Sanitária. Portaria nº 3, de 07 de fevereiro de 1986. Estabelece que todo produto correlato estéril deve ser registrado e conter, em rótulo, o número, o número do lote, a data da esterilização, o processo de esterilização usado e o prazo máximo de validade da esterilização. Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília, 12 fev. 1986.

1.23. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Vigilância Sanitária. Portaria nº 4, de 07 de fevereiro de 1986. Define o material médico-hospitalar de uso único, descartáveis, e proíbe seu reaproveitamento em todo o Território Nacional, em qualquer tipo de serviço de saúde. Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília, 12 fev. 1986.

1.24. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Vigilância Sanitária. Portaria nº 15, de 23 de agosto de 1988. Estabelece normas para registro dos saneantes domissantários com ação antimicrobiana. Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília, 05 ago. 1998.

- 1.25. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 500, de 09 de outubro de 1997. Regulamento técnico de soluções parenterais de grande volume. Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília, v. 135, nº197, p. 22996, 13 out. 1997.
- 1.26. BRASIL. Ministério do Trabalho. Portaria nº 8, de 08 de maio de 1996 NR 07. Altera Norma Regulamentadora NR-7 – Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional. Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília, v. 134, n. 91, p. 8202, 13 mai. 1996.
- 1.27. CFF. Resolução nº 288 de 21 de março de 1996. Dispõe sobre a competência legal para o exercício da preparação de drogas antineoplásicas pelo farmacêutico.
- 1.28. COFEN. Resolução n.º 146, de 01 de junho de 1992, Normatiza em âmbito Nacional a obrigatoriedade de haver Enfermeiro, em todas as unidades de serviço onde são desenvolvidas ações de Enfermagem durante todo o período de funcionamento da instituição de saúde.
- 1.29. COFEN. Resolução nº 210, de 01 de julho de 1998 Dispõe sobre a atuação dos profissionais de Enfermagem que trabalham com quimioterápico antineoplásico.
- 1.30. COFEN. Resolução nº 257 de 12 de julho de 2001 Acrescenta dispositivo ao Regulamento aprovado pela Resolução COFEN nº.210/98, facultando ao Enfermeiro o preparo de drogas Quimioterápicas Antineoplásicas.
- 1.31. FARMACOPÉIA Americana. ed. vigente. [S.l.] : [s.n.], 1.997.
- 1.32. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual de Processamento de Artigos e Superfícies em Estabelecimentos de Saúde. Brasília. 2º. ed., 1994.
- 1.33. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Centro de documentação. Lavar as Mão. Série A: Normas e Manuais Técnicos, Brasília, 1989.
- 1.34. OSHA Technical Manual Section VI: Chapter 2 -Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs - U.S. Department of Labor - Occupacional Safety and Health Administration - 1999.

Retificação:

Publicado no D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 02 de março de 2005. Publicada no Diário Oficial da União nº. 184, de 23 de setembro de 2004, seção 1, página 72. Onde se lê:"5.4.3...RDC/ANVISA nº 33, de 25/02/2000"...."5.5.... RDC/ANVISA nº 33, de 25/02/2000"....Leia-se:"5.4.3...RDC/ANVISA nº 33, de 19/04/2000"...."5.5.... RDC/ANVISA nº 33, de 19/04/2000"....

ANEXO 2

Resolução de Diretoria Colegiada Nº 67 / 2007 – ANEXO III

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC N° 67, DE 8 DE OUTUBRO DE 2007

Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficinais para Uso Humano em farmácias.

ANEXO III**BOAS PRÁTICAS DE MANIPULAÇÃO DE HORMÔNIOS, ANTIBIÓTICOS, CITOSTÁTICOS E SUBSTÂNCIAS SUJEITAS A CONTROLE ESPECIAL****1. OBJETIVO**

Este anexo fixa os requisitos mínimos exigidos para a manipulação de medicamentos à base de hormônios, antibióticos, citostáticos e substâncias sujeitas a controle especial, complementando os requisitos estabelecidos no Regulamento Técnico de Boas Práticas de Manipulação em Farmácias e no ANEXO I.

2. CONDIÇÕES GERAIS

2.1. A prescrição de substância sujeita a controle especial deve obedecer a Portaria SVS/MS 344/98, suas atualizações ou outra norma que a complemente ou substitua. Caso se trate de substância de baixo índice terapêutico deve obedecer ainda às disposições do Anexo II.

2.2. Para a manipulação de hormônios, antibióticos, citostáticos e substâncias sujeitas a controle especial, em todas as formas farmacêuticas de uso interno devem ser observadas as seguintes condições:

- a) observância aos padrões técnicos mínimos de Boas Práticas de Manipulação de Hormônios, Antibióticos, Citostáticos e Substâncias Sujeitas a Controle Especial, em complementação aos requisitos estabelecidos no Regulamento Técnico e no Anexo I.
- b) atendimento à legislação específica no caso de manipulação de substâncias sujeitas a controle especial;
- c) dispensação mediante orientação farmacêutica;
- d) No caso de dispensação de antibióticos, deve ser salientada a necessidade de uso do medicamento pelo período mínimo de tratamento preconizado pelo prescritor, mesmo que os sintomas tenham desaparecido.

2.3. A farmácia que pretenda manipular hormônios, antibióticos, citostáticos e substâncias sujeitas a controle especial, deve notificar a Vigilância Sanitária local de que se encontra apta a realizar esta atividade.

2.3.1. As farmácias que já desenvolvem as atividades de que trata este item devem notificar a vigilância sanitária local que manipulam tais substâncias, dentro do prazo de até 60 (sessenta) dias a partir da vigência da norma.

2.3.2. A Autoridade Sanitária deve observar na inspeção para concessão de Licença Sanitária, na sua renovação e nas demais ações de fiscalização, se a farmácia que apresentou a Notificação disposta nos itens 2.3 e 2.3.1., atende aos requisitos das Boas Práticas de Manipulação de hormônios, antibióticos, citostáticos e substâncias sujeitas a controle especial.

2.4. Somente poderá ser iniciada a manipulação de substâncias sujeitas a controle especial após a publicação em Diário Oficial da Autorização Especial emitida pela ANVISA.

2.5. Para a manipulação de preparações estéreis contendo substâncias de que trata este anexo, devem ser atendidas, ainda, as disposições do Anexo IV.

2.6. Considera-se que as disposições constantes deste Anexo são requisitos sanitários IMPRESCINDÍVEIS para o cumprimento das Boas Práticas de Manipulação de hormônios, antibióticos, citostáticos e substâncias sujeitas a controle especial.

2.7. As farmácias devem possuir salas de manipulação dedicadas, dotadas cada uma com antecâmara, para a manipulação de cada uma das três classes terapêuticas a seguir - hormônios, antibióticos e citostáticos, com sistemas de ar independentes e de eficiência comprovada.

2.7.1. Para fins de atendimento às disposições deste Anexo, é permitida a manipulação de medicamentos à base de hormônios, antibióticos e citostáticos, em formas líquidas de uso interno, nas salas correspondentes de que trata o item 2.7.

2.7.2. Tais salas devem possuir pressão negativa em relação às áreas adjacentes, sendo projetadas de forma a impedir o lançamento de pós no laboratório ou no meio ambiente, evitando contaminação cruzada, protegendo o manipulador e o meio ambiente.

2.8. A pesagem dos hormônios, citostáticos e antibióticos deve ser efetuada na respectiva sala de manipulação.

2.8.1. Devem ser adotados procedimentos para evitar contaminação cruzada.

2.9. As balanças e bancada devem ser submetidas a processo rigoroso de limpeza antes e após cada pesagem.

2.10. Todos os utensílios utilizados na manipulação de substâncias constantes deste anexo devem ser separados e identificados por classe terapêutica.

2.11. Deve ser assegurado o uso de equipamentos de proteção individual apropriados, condizentes com os riscos, os controles e o volume de trabalho, visando proteção e segurança dos manipuladores.

2.12. Os funcionários diretamente envolvidos na manipulação de substâncias e produtos de que trata este anexo devem ser submetidos a exames médicos específicos, atendendo ao Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional (PCMSO), recomendando-se ainda que seja adotado sistema de rodízio no trabalho.

2.12.1. Os responsáveis pela elaboração do PCMSO devem ser comunicados sobre a manipulação de substâncias constantes deste anexo.

2.13. Deve haver procedimento operacional específico para evitar contaminação cruzada.

2.14. Os excipientes devem ser padronizados de acordo com a compatibilidade das formulações descrita em compêndios oficiais/farmacopéias/publicações científicas indexadas.

2.15. Os procedimentos operacionais relativos às etapas descritas a seguir devem ser adotados e registrados.

2.15.1. A aquisição deve ser precedida da qualificação de fornecedores baseada em critérios pré-definidos, podendo ser adquiridas somente matérias-primas que estejam em conformidade com as especificações descritas no Anexo I.

2.15.2. O armazenamento das matérias-primas contempladas neste anexo, deve ser realizado em local distinto, de acesso restrito, sob guarda do farmacêutico, com especificação de cuidados especiais de armazenamento que garantam suas especificações e integridade. O armazenamento de substâncias sujeitas a controle especial deve seguir as disposições da regulamentação específica.

2.15.3. Na pesagem para diluição, quando for o caso, deve haver dupla checagem - operador e farmacêutico, com registro dessa operação.

2.15.4. No processo de diluição e homogeneização deve ser utilizada a metodologia de diluição geométrica com escolha e padronização de excipientes.

2.15.5. O armazenamento de diluídos de substâncias sujeitas a controle especial deve seguir as disposições da regulamentação específica.

2.15.6. Na pesagem para manipulação deve haver dupla checagem, sendo uma realizada pelo farmacêutico, com registro dessa operação.

2.15.7. No processo de encapsulamento devem ser utilizadas cápsulas com o menor tamanho, de acordo com a dosagem.

2.15.8. O envase e a rotulagem devem seguir as disposições constantes do Anexo I.

2.16. Para o monitoramento do processo de manipulação de formas farmacêuticas de uso interno, a farmácia deve realizar uma análise completa de formulação manipulada de cada uma das classes terapêuticas - antibióticos, hormônios e citostáticos.

2.16.1. O monitoramento deve ser realizado por estabelecimento, de forma a serem analisadas no mínimo uma amostra a cada três meses de cada uma das classes terapêuticas elencadas no item 2.16.

2.16.2. As amostras devem contemplar diferentes manipuladores, fármacos e dosagens e formas farmacêuticas, podendo ser adotado sistema de rodízio.

2.17. Deve estar estabelecida em procedimento operacional toda a metodologia para a execução do monitoramento de que trata o item 2.16 e seus sub-itens.

2.18. Os resultados de todas as análises devem ser registrados e arquivados no estabelecimento à disposição da Autoridade Sanitária, por no mínimo 2 (dois) anos.

2.19. A farmácia deve estabelecer, registrar e avaliar a efetividade das medidas adotadas, por meio de uma nova análise, em caso de resultado de análise insatisfatório.

ANEXO 3

Normas Revista Semina: Ciências Agrárias

Normas editoriais para publicação na Semina: ciências agrárias

A revista Semina: Ciências Agrárias, com periodicidade trimestral, é uma publicação de divulgação científica do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Estadual de Londrina. Tem como objetivo publicar artigos, comunicações, relatos de casos e revisões relacionados às Ciências Agronômicas, Ciência e Tecnologia de Alimentos, Medicina Veterinária, Zootecnia e áreas afins.

Categorias dos Trabalhos

- a) Artigos científicos: no máximo 25 páginas incluindo figuras, tabelas e referências bibliográficas;
- b) Comunicações científicas: no máximo 12 páginas, com referências bibliográficas limitadas a 16 citações e no máximo duas tabelas ou duas figuras ou uma tabela e uma figura;
- b) Relatos de casos: No máximo 10 páginas, com referências bibliográficas limitadas a 12 citações e no máximo duas tabelas ou duas figuras ou uma tabela e uma figura;
- c) Artigos de revisão: no máximo 35 páginas incluindo figuras, tabelas e referências bibliográficas.

Apresentação dos Trabalhos

Os originais completos dos artigos, comunicações, relatos de casos e revisões podem ser escritos em português, inglês ou espanhol e devem ser enviados em três cópias impressas em papel A4, com espaçamento duplo, elaborado no editor de texto Word for Windows, fonte Times New Roman, tamanho 12 normal, com margens esquerda e direita de 2,5 cm e superior e inferior de 2 cm, respeitando-se o número de páginas, devidamente numeradas, de acordo com a categoria do trabalho. Figuras (desenhos, gráficos e fotografias) e tabelas serão numeradas em algarismos arábigos e devem estar separadas no final do trabalho. As figuras e tabelas deverão ser apresentadas nas larguras de 8 ou 16 cm com altura máxima de 22 cm, lembrando que se houver a necessidade de dimensões maiores, no processo de editoração haverá redução para as referidas dimensões. As legendas das figuras deverão ser colocadas em folha separada obedecendo à ordem numérica de citação no texto. Fotografias devem ser identificadas no verso e desenhos e gráfico na parte frontal inferior pelos seus respectivos números do texto e nome do primeiro autor. Quando necessário deve ser indicado qual é a parte superior da figura para o seu correto posicionamento no texto.

Preparação dos manuscritos

Artigo científico:

Deve relatar resultados de pesquisa original das áreas afins, com a seguinte organização dos tópicos: Título; Título em inglês; Resumo com Palavras-chave (no máximo seis palavras); Abstract com Key-words (no máximo seis palavras); Introdução; Material e Métodos; Resultados e Discussão com as conclusões no final ou Resultados, Discussão e Conclusões separadamente; Agradecimentos; Fornecedores, quando houver e Referências Bibliográficas. Os tópicos devem ser escritos em letras maiúsculas e minúsculas e destacados em negrito, sem numeração. Quando houver a necessidade de subitens dentro dos tópicos, os mesmos devem receber números arábigos. O trabalho submetido não pode ter sido publicado em outra revista com o mesmo conteúdo, exceto na forma de resumo de congresso, nota prévia ou formato reduzido.

Na primeira página do manuscrito devem constar as seguintes informações:

1. *Título do trabalho:* O título, acompanhado de sua tradução para o inglês, deve ser breve e suficientemente específico e descriptivo, contendo palavras que permitam ao leitor ter uma idéia do conteúdo do artigo.
2. *Nomes dos autores:* Deverão ser escritos por extenso, separados por ponto e vírgula, logo abaixo do título do trabalho. A instituição, os órgãos de fomento e a identificação dos autores deverão ser feitos por inserção numérica de notas de rodapé ao final do título e dos nomes. O autor para correspondência com endereço completo, telefone, fax e E-mail deverá ser destacado com um asterisco sobrescrito junto ao seu número de identificação.

A partir da segunda página do manuscrito a apresentação do trabalho deve obedecer à seguinte ordem:

1. *Título do trabalho*, acompanhado de sua tradução para o inglês.
2. *Resumo e Palavras-chave:* Deve ser incluído um resumo informativo com um mínimo de 150 e um máximo de 300 palavras, na mesma língua que o artigo foi escrito, acompanhado de sua tradução para o inglês (*Abstract e Key words*).
3. *Introdução:* Deverá ser concisa e conter revisão estritamente necessária à introdução do tema e suporte para a metodologia e discussão.
4. *Material e Métodos:* Poderá ser apresentado de forma descriptiva contínua ou com subitens, de forma a permitir ao leitor a compreensão e reprodução da metodologia citada com auxílio ou não de citações bibliográficas.
5. *Resultados e discussão com conclusões ou Resultados, Discussão e Conclusões:* De acordo com o formato escolhido, estas partes devem ser apresentadas de forma clara, com auxílio de tabelas, gráficos e figuras, de modo a não deixar dúvidas ao leitor, quanto à autenticidade dos resultados, pontos de vistas discutidos e conclusões sugeridas.
6. *Agradecimentos:* As pessoas, instituições e empresas que contribuíram na realização do trabalho deverão ser mencionadas no final do texto, antes do item Referências Bibliográficas.

Observações:

Quando for o caso, antes das referências, deve ser informado que o artigo foi aprovado pela comissão de bioética e foi realizado de acordo com as normas técnicas de biosegurança e ética.

Notas: Notas referentes ao corpo do artigo devem ser indicadas com um símbolo sobrescrito, imediatamente depois da frase a que diz respeito, como notas de rodapé no final da página.

Figuras: Quando indispensáveis figuras poderão ser aceitas e deverão ser assinaladas no texto pelo seu número de ordem em algarismos arábicos. Se as ilustrações enviadas já foram publicadas, mencionar a fonte e a permissão para reprodução.

Tabelas: As tabelas deverão ser acompanhadas de cabeçalho que permita compreender o significado dos dados reunidos, sem necessidade de referência ao texto.

Grandezas, unidades e símbolos: Deverá obedecer às normas nacionais correspondentes (ABNT).

7. Citações dos autores no texto: Deverá seguir o sistema de chamada alfabética escrita com letras maiúsculas seguidas do ano de publicação de acordo com os seguintes exemplos:

Os resultados de DUBEY (2001) confirmam que o.....

De acordo com SANTOS et al. (1999), o efeito do nitrogênio.....

Beloti et al. (1999b) avaliaram a qualidade microbiológica.....

.....e inibir o teste de formação de sincício (BRUCK et al., 1992).

.....comprometendo a qualidade de seus derivados (AFONSO; VIANNI, 1995).

8. Referências Bibliográficas: As referências bibliográficas, redigidas segundo a norma NBR 6023, ago. 2000, da ABNT, deverão ser listadas na ordem alfabética no final do artigo. Todos os autores participantes dos trabalhos deverão ser relacionados, independentemente do número de participantes (única exceção à norma – item 8.1.1.2). A exatidão e adequação das referências a trabalhos que tenham sido consultados e mencionados no texto do artigo, bem como opiniões, conceitos e afirmações são da inteira responsabilidade dos autores.

As outras categorias de trabalhos (Comunicação científica, Relato de caso e Revisão) deverão seguir as mesmas normas acima citadas, porém, com as seguintes orientações adicionais para cada caso:

Comunicação científica

Uma forma concisa, mas com descrição completa de uma pesquisa pontual ou em andamento (nota prévia), com documentação bibliográfica e metodologia completas, como um artigo científico regular. Deverá conter os seguintes tópicos: Título (português e inglês); Resumo com Palavras-chave; Abstract com Key-words; Corpo do trabalho sem divisão de tópicos, porém seguindo a seqüência – introdução, metodologia, resultados (podem ser incluídas tabelas e figuras), discussão, conclusão e referências bibliográficas.

Relato de caso

Descrição sucinta de casos clínicos e patológicos, achados inéditos, descrição de novas espécies e estudos de ocorrência ou incidência de pragas, microrganismos ou parasitas de interesse agronômico, zootécnico ou veterinário. Deverá conter os seguintes tópicos: Título (português e inglês); Resumo com Palavras-chave; Abstract com Key-words; Introdução com revisão da literatura; Relato do (s) caso (s), incluindo resultados, discussão e conclusão; Referências Bibliográficas.

Artigo de revisão bibliográfica

Deve envolver temas relevantes dentro do escopo da revista. O número de artigos de revisão por fascículo é limitado e os colaboradores poderão ser convidados a apresentar artigos de interesse da revista. No caso de envio espontâneo do autor (es), é necessária a inclusão de resultados próprios ou do grupo envolvido no artigo, com referências bibliográficas, demonstrando experiência e conhecimento sobre o tema.

O artigo de revisão deverá conter os seguintes tópicos: Título (português e inglês); Resumo com Palavras-chave; Abstract com Key-words; Desenvolvimento do tema proposto (com subdivisões em tópicos ou não); Conclusão; Agradecimentos (se for o caso) e Referências Bibliográficas.

Outras informações importantes

1. O autor principal deverá enviar, junto com o original, autorização para publicação do trabalho na Semina Ciências Agrárias, comprometendo-se a não publicá-lo em outro periódico.
2. A publicação dos trabalhos depende de pareceres favoráveis da assessoria científica “*Ad hoc*” e da aprovação do Comitê Editorial da Semina Ciências Agrárias, UEL.
3. Não serão fornecidas separatas aos autores, uma vez que os fascículos estarão disponíveis no endereço eletrônico da revista (<http://www.uel.br/proppg/semina>).
4. Os trabalhos não aprovados para publicação serão devolvidos ao autor.

5. Transferência de direitos autorais: Os autores concordam com a transferência dos direitos de publicação do referido artigo para a revista. A reprodução de artigos somente é permitida com a citação da fonte e é proibido o uso comercial das informações.

6. As questões e problemas não previstos na presente norma serão dirimidos pelo Comitê Editorial da área para a qual foi submetido o artigo para publicação.

7. Os trabalhos devem ser enviados para:

Universidade Estadual de Londrina
Centro de Ciências Agrárias
Departamento de Medicina Veterinária Preventiva
Comitê Editorial da Semina: Ciências Agrárias
Campus Universitário - Caixa Postal 6001
86051-990, Londrina, Paraná, Brasil.
Informações: Fone: 0xx43 33714709
Fax: 0xx43 33714714
E-mails: vidotto@uel.br; csvjneve@uel.br

Universidade Estadual de Londrina
Coordenadoria de Pesquisa e Pós-graduação
Conselho Editorial das revistas Semina
Campus Universitário - Caixa Postal 6001
86051-990, Londrina, Paraná, Brasil.
Informações: Fone: 0xx43 33714105
Fax: 0xx43 3328 4320
E-mail: eglema@uel.br
Home page: www.uel.br

ANEXO 4

**Ficha oncológica proposta para o Serviço de Clínica e Cirurgia
Oncológica do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia
– SECCON**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
SERVIÇO DE CLÍNICA E CIRURGIA ONCOLÓGICA – SECCON
HOSPITAL VETERINÁRIO



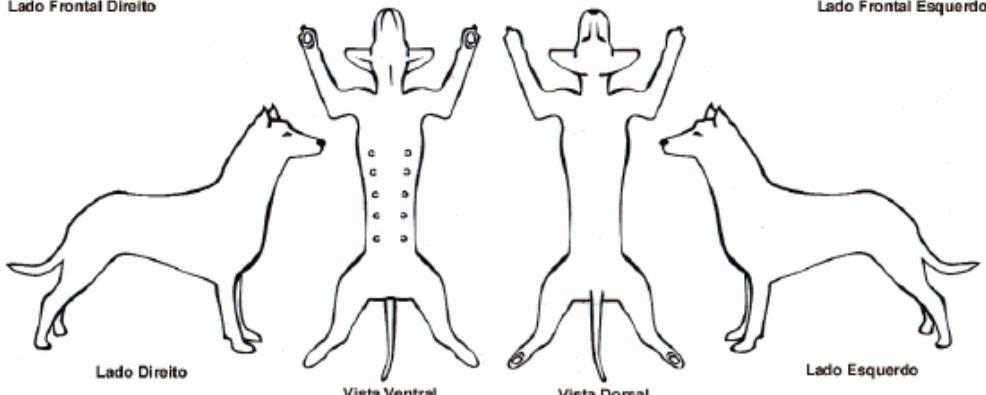
Nome do Paciente:		Peso:	Idade:
Espécie: <input type="checkbox"/> Canina <input type="checkbox"/> Felina	Raça:		Sexo: <input type="checkbox"/> Macho <input type="checkbox"/> Fêmea
Proprietário:		Médico Veterinário:	
Ficha:		Data:	<input type="checkbox"/> Consulta <input type="checkbox"/> Retorno



Lado Frontal Direito



Lado Frontal Esquerdo



Lado Direito

Vista Ventral

• Vista Dorsal

Lado Esquerdo

Mucosas: () Normo () Hipo () Hiper TPC: () 2" () > 2" () < 2"

THE JOURNAL OF CLIMATE

ECC: ()1/5 ()2/5 ()3/5 ()4/5 ()5/5

Tempo de Evolução:

Alimentação: () Ração () Comida caseira () Mista

Outros sinais clínicos?

O paciente apresenta síndrome paraneoplásica? () SIM () NÃO

() Caquexia () Hipercalcemia () Hipergamaglobulinemia Outros:
() Úlcera gastroduodenal () Hipoglicemia () Anemia

Exames Complementares: () Hemo () Creatinina () ALT () Urinálise () Bioquímica
() RX () US () Citologia () Histopatologia () Outros:

() RX () US ()

T	Massa	Descrição macroscópica (tamanho, superfície, consistência, aderância, ulceração e formato)	Laudo citologia () SIM () NÃO
	1		



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
SERVIÇO DE CLÍNICA E CIRURGIA ONCOLÓGICA – SECCON
HOSPITAL VETERINÁRIO



N	Nódulo Linfático	NO / NE / NA	Descrição macroscópica (tamanho, superfície, consistência, formato, temperatura, etc.)	Laudo citologia () SIM () NÃO
	Submandibular	() D () E		
	Cervical superficial	() D () E		
	Popliteo	() D () E		
	Inguinal	() D () E		
	Axilar	() D () E		
	Torácicos			
	Abdominais			
Avaliação Ultrassonográfica () SIM () NÃO				

M	Avaliação	NO / NE / NA	Avaliação Radiografia, Ultrassonografia, Hemograma, Tomografia Computadorizada, Ressonância, Biópsia óssea
	Torácica		
	Abdominal		
	Sangue		
	Medula óssea		

Outros exames complementares:	<input type="checkbox"/> Imunohistoquímica <input type="checkbox"/> Outros
Diagnóstico final:	
Tratamento: () SIM () NÃO	<input type="checkbox"/> Cirurgia <input type="checkbox"/> Criocirurgia <input type="checkbox"/> Controle da dor <input type="checkbox"/> AINE'S <input type="checkbox"/> Quimioterapia* <input type="checkbox"/> Quimioterapia Metronômica <input type="checkbox"/> Eletroquimioterapia <input type="checkbox"/> Outro:
Resposta ao tratamento:	Cirúrgico: <input type="checkbox"/> Margens livres <input type="checkbox"/> Margens exigüas <input type="checkbox"/> Margens comprometidas Resposta a QT: <input type="checkbox"/> Remissão completa <input type="checkbox"/> Remissão Parcial <input type="checkbox"/> Doença estável <input type="checkbox"/> Doença progressiva

*Ficha tratamento quimioterápico

Legenda/ Abreviações: T: Tumor; N: Nódulo linfático; M: Metástase; NO: Normal; NE: Não examinado; NA: Anormal; N0: sem metástase (após confirmação cito ou histopatológica); N1: linfonodo comprometido; M0: sem metástase em órgão distante (após RX;US;TC); M1 metástase em órgãos distantes

SERVIÇO DE CLÍNICA E CIRURGIA ONCOLÓGICA – SECCON/HV-UFU
FICHA CLÍNICA PARA NEOPLASIA MAMÁRIA

FC:	Proprietário:	Data:
Nome do animal:	() Can () Fel () F () M RAÇA:	Idade: _____ Peso: _____

1. Utiliza anticoncepcional? () Sim () Não Tipo: () Injetável () Oral
 Qual a frequência? () 1xano () 2xano Há quanto tempo utiliza? _____
 Sabe que o uso de anticoncepcional aumenta o risco de desenvolver câncer de mama em cadelas e gatas?
 () Sim () Não
2. Já teve cria? () Sim () Não Quantas? _____ Já teve aborto? () Sim () Não
3. Já teve pseudogestação? () Sim () Não
4. Já teve neoplasia mamária? () Sim () Não
5. Castrado: () Sim () Não Qual idade: _____
6. Sabia que a castração precoce reduz a chance de câncer de mama em cadelas e gatas? () Sim () Não
7. Frequência cio: () Regular (a cada 6 meses) () Irregular () Não sabe
8. Já fez mastectomia? () Sim () Não Há quanto tempo? _____ Diagnóstico? _____
9. Alimentação: () Ração () Comida Caseira () Mista
10. Escore corporal: () Muito magro () Magro () Bom () Excesso de peso () Obeso
11. Tempo de Evolução da massa mamária _____
12. Pseudogestação no momento da consulta: () Sim () Não

Observações: _____

LOCALIZAÇÃO DA NEOPLASIA

T1 - menor que 3 cm	Cadeia Direita	Cadeia Esquerda
T2 - de 3 a 5 cm	M1 () _____	M1 () _____
T3 - maior que 5 cm	M2 () _____	M2 () _____
NC - não consta	M3 () _____	M3 () _____
T: Tamanho do tumor	M4 () _____	M4 () _____
	M5 () _____	M5 () _____

CARACTERÍSTICAS DA NEOPLASIA

Consistência () Firme () Macia () Dura	Ulceração () Sim () Não
Superfície () Lisa () Irregular	Formato () Pedunculado () Não pedunculado () Cístico () Sólido
() Aderido () Não aderido	

Descrever quando há presença de nódulos entre mamas: _____

AVALIAÇÃO DOS LINFONODOS

() Reativo () Não reativo

() Inguinal Direito () Inguinal Esquerdo
 () Axilar Direito () Axilar Esquerdo
 () outro _____

PESQUISA DE METÁSTASE A DISTÂNCIA

RX tórax: () Sim () Não

Resultado RX:

US abdominal: () Sim () Não

Resultado US:

Outro _____

EXAMES COMPLEMENTARES

Citologia: () Sim () Não

Resultado da citologia:

() Carcinoma () Adenoma () Inconclusivo
 () Outro _____

Biópsia incisional: () Sim () Não

() Hemograma () Creatinina () ALT

() Urinálise () ECO

() Outros _____

Tratamento

Cirurgia: () Sim () Não

Qual:

() Mastectomia unilateral direita
 () Mastectomia unilateral esquerda
 () Mastectomia total
 () Bloco caudal
 () Lumpectomia

Data da mastectomia _____

Enviou nódulo para histopatológico:

() Sim () Não

Enviou linfonodo regional histopatológico:

() Sim () Não

Resultado Histopatológico: _____

Quimioterapia*: () Sim () Não

Outro: _____

* Ficha tratamento quimioterápico

CONCLUSÃO
ESTADIMANETO CLÍNICO:
SISTEMA TNM

T:
N:
M:

T: Tamanho do tumor: T1; T2; T3; T4; T5

N: Nódulo linfático: N0; N1

M: Metástases: M0; M1

Estadio I, II, III, IV ou V

Acompanhamento do paciente: () Sim () Não

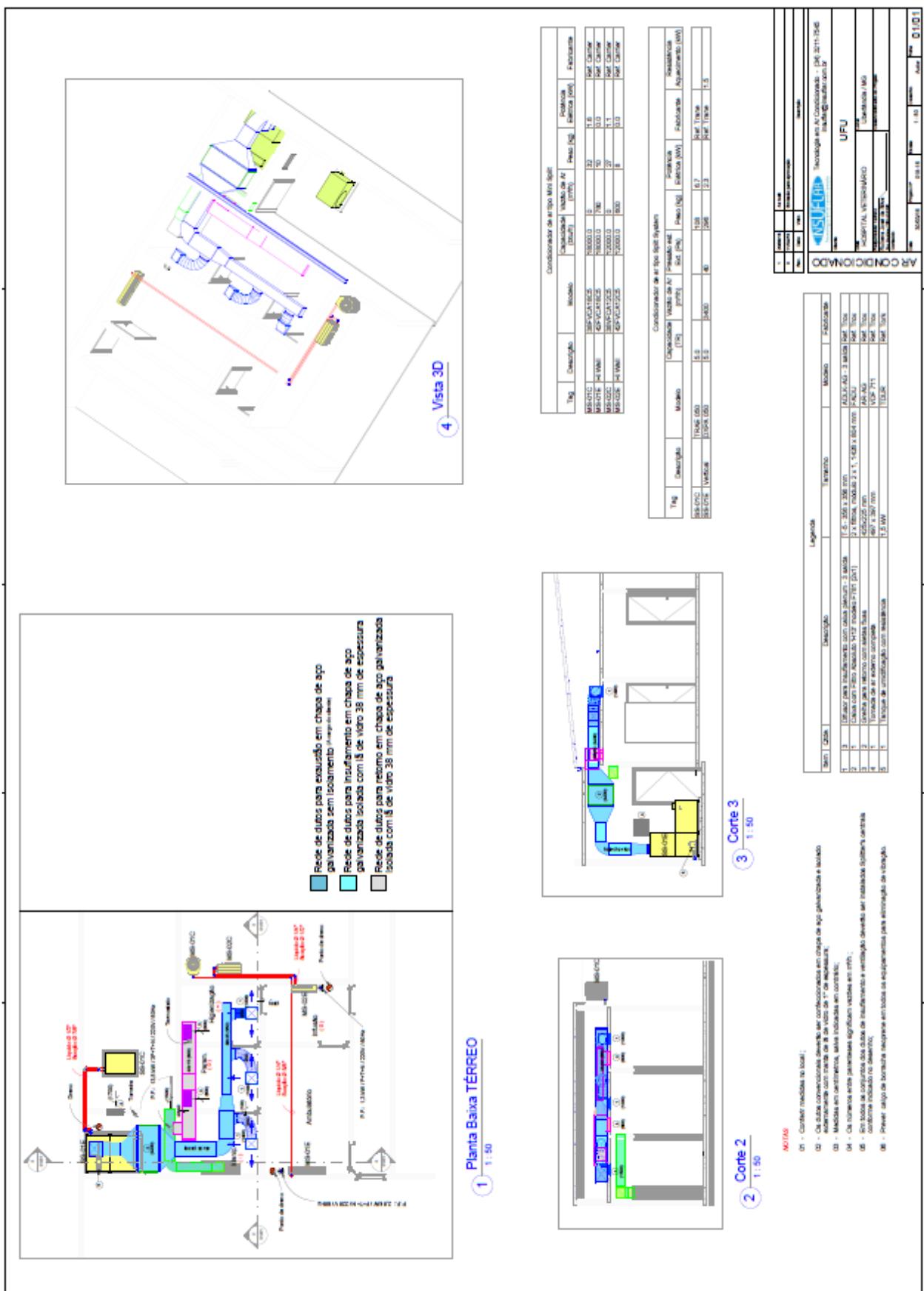
() Mensal () Trimestral

() Semestral () Outro

Assinatura Médico Veterinário Responsável

ANEXO 5

Projeto do Sistema de Fluxo de Ar proposto pela empresa INSUFLAR



ANEXO 6**Normas Revista Pesquisa Veterinária Brasileira**

INSTRUÇÕES AOS AUTORES – PESQUISA VETERINÁRIA BRASILEIRA

Os artigos devem ser submetidos através do Sistema Scholar One, link <<https://mc04.manuscriptcentral.com/pvb-scielo>>, com os arquivos de texto na versão mais recente do Word e formatados de acordo com o modelo de apresentação disponíveis no ato de submissão e no site da revista (www.pvb.com.br). Devem constituir-se de resultados de pesquisa ainda não publicados e não considerados para publicação em outro periódico.

Apesar de não serem aceitas comunicações (Short communications) sob a forma de “Notas Científicas”, não há limite mínimo do número de páginas do artigo enviado.

Embora sejam de responsabilidade dos autores as opiniões e conceitos emitidos nos artigos, o Conselho Editorial, com a assistência da Assessoria Científica, reserva-se o direito de sugerir ou solicitar modificações aconselháveis ou necessárias. Os artigos submetidos são aceitos através da aprovação pelos pares (peer review).

NOTE: Em complementação aos recursos para edição da revista é cobrada taxa de publicação (paper charge) no valor de R\$ 2.000,00 por artigo editorado, na ocasião do envio da prova final, ao autor para correspondência.

1. Os artigos devem ser organizados em Título, ABSTRACT, RESUMO, INTRODUÇÃO, MATERIAL E MÉTODOS, RESULTADOS, DISCUSSÃO, CONCLUSÕES, Agradecimentos e REFERÊNCIAS:

a) o **Título** deve ser conciso e indicar o conteúdo do artigo; pormenores de identificação científica devem ser colocados em MATERIAL E MÉTODOS.

b) **O(s) Autor(es) deve(m) sistematicamente abreviar seus nomes quando compridos**, mas mantendo o primeiro nome e o último sobrenome por extenso, como por exemplo:

Paulo Fernando de Vargas Peixoto escreve Paulo V. Peixoto (inverso, Peixoto P.V.); Franklin Riet-Correa Amaral escreve Franklin Riet-Correa (inverso, Riet-Correa F.). **Os artigos devem ter no máximo 8 (oito) autores;**

c) o **ABSTRACT** deve ser uma versão do RESUMO em português, podendo ser mais explicativo, seguido de “INDEX TERMS” que incluem palavras do título;

d) o **RESUMO** deve conter o que foi feito e estudado, indicando a metodologia e dando os mais importantes resultados e conclusões, seguido dos “TERMOS DE INDEXAÇÃO” que incluem palavras do título;

e) a **INTRODUÇÃO** deve ser breve, com citação bibliográfica específica sem que a mesma assuma importância principal, e finalizar com a indicação do objetivo do artigo;

f) em **MATERIAL E MÉTODOS** devem ser reunidos os dados que permitem a repetição da experimentação por outros pesquisadores. Em experimentos com animais, deve constar a aprovação do projeto pela Comissão de Ética local;

g) em **RESULTADOS** deve ser feita a apresentação concisa dos dados obtidos. **Quadros** (em vez de Tabelas) devem ser preparados sem dados supérfluos, apresentando, sempre que indicado, médias de várias repetições. É conveniente expressar dados complexos, por gráficos (=Figuras), ao invés de apresentá-los em Quadros extensos;

h) na **DISCUSSÃO** devem ser discutidos os resultados diante da literatura. Não convém mencionar artigos em desenvolvimento ou planos futuros, de modo a evitar uma obrigação do autor e da revista de publicá-los;

i) as **CONCLUSÕES** devem basear-se somente nos resultados apresentados;

j) **Agradecimentos** devem ser sucintos e não devem aparecer no texto ou em notas de rodapé;

k) a Lista de **REFERÊNCIAS**, que só incluirá a bibliografia citada no artigo e a que tenha servido como fonte para consulta indireta, deverá ser ordenada alfabetica e cronologicamente, pelo sobrenome do primeiro autor, seguido dos demais autores (todos), em caixa alta e baixa, do ano, do título da publicação citada, e, abreviado (por extenso em casos de dúvida), o nome do periódico ou obra, usando sempre como exemplo os últimos fascículos da revista (www.pvb.com.br).

2. Na elaboração do texto devem ser atendidas as seguintes normas:

a) A digitação deve ser na fonte **Cambria, corpo 10, entrelinha simples**; a página deve ser **no formato A4, com 2cm de margens** (superior, inferior, esquerda e direita), o texto deve ser corrido e não deve ser formatado em duas colunas, com as legendas das Figuras no final (logo após as REFERÊNCIAS). As Figuras e os Quadros devem ter seus arquivos fornecidos separados do texto. Os nomes científicos devem ser escritos por extenso no início de cada capítulo.

b) a redação dos artigos deve ser concisa, com a linguagem, tanto quanto possível, no passado e impessoal; no texto, os sinais de chamada para notas de rodapé serão números arábigos colocados em sobreescrito após a palavra ou frase que motivou a nota. Essa numeração será contínua por todo o artigo; as notas deverão ser lançadas ao pé da página em que estiver o respectivo número de chamada, **sem o uso do “Inserir nota de fim”**,

do Word. Todos os Quadros e todas as Figuras têm que ser citados no texto. Estas citações serão feitas pelos respectivos números e, sempre que possível, em ordem crescente. ABSTRACT e RESUMO serão escritos corridamente em um só parágrafo e não devem conter citações bibliográficas.

c) **no rodapé da primeira página deverá constar endereço profissional completo de todos os autores (na língua do país dos autores), o e-mail do autor para correspondência e dos demais autores.** Em sua redação deve-se usar vírgulas em vez de traços horizontais;

d) siglas e abreviações dos nomes de instituições, ao aparecerem pela primeira vez no artigo, serão colocadas entre parênteses, após o nome da instituição por extenso;

e) citações bibliográficas serão feitas pelo sistema “autor e ano”; artigos de até dois autores serão citados pelos nomes dos dois, e com mais de dois, pelo nome do primeiro, seguido de “et al.”, mais o ano; se dois artigos não se distinguirem por esses elementos, a diferenciação será feita através do acréscimo de letras minúsculas ao ano. **Artigos não consultados na íntegra pelo(s) autor(es), devem ser diferenciados, colocando-se no final da respectiva referência, “(Resumo)” ou “(Apud Fulano e o ano.)”;** a referência do artigo que serviu de fonte, será incluída na lista uma só vez. A menção de comunicação pessoal e de dados não publicados é feita no texto somente com citação de Nome e Ano, colocando-se na lista das Referências dados adicionais, como a Instituição de origem do(s) autor(es). Nas citações de artigos colocados cronologicamente entre parênteses, **não se usará vírgula entre o nome do autor e o ano, nem ponto-e-vírgula após cada ano**, como por exemplo: (Priester & Haves 1974, Lemos et al. 2004, Krametter-Froetcher et. al. 2007);

f) a Lista das **REFERÊNCIAS** deverá ser apresentada em **caixa alta e baixa**, com os nomes científicos em itálico (grifo), e sempre em conformidade com o padrão adotado nos últimos fascículos da revista, inclusive quanto à ordenação de seus vários elementos.

3. Os gráficos (=Figuras) devem ser produzidos em 2D, com colunas em branco, cinza e preto, sem fundo e sem linhas. A chave das convenções adotadas será incluída preferentemente, na área do gráfico (=Figura); evitar-se-á o uso de título ao alto do gráfico (=Figura).

4. **As legendas explicativas das Figuras devem conter** informações suficientes para que estas sejam compreensíveis, (até certo ponto autoexplicativas, independente do texto).

5. **Os Quadros devem ser** explicativos por si mesmos. Entre o título (em negrito) e as colunas deve vir o cabeçalho entre dois traços longos, um acima e outro abaixo. **Não há traços verticais, nem fundos cinzas.** Os sinais de chamada serão alfabéticos, recomeçando, se possível, com “a” em cada Quadro; as notas serão lançadas logo abaixo do Quadro respectivo, do qual serão separadas por um traço curto à esquerda.