

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

YASMIN NASCIMENTO BERNARDES COELHO

Uma visão retrospectiva e sistemática dos efeitos e dos impactos da quimioterapia
em cães

Uberlândia
2023

YASMIN NASCIMENTO BERNARDES COELHO

Uma visão retrospectiva e sistemática dos efeitos e dos impactos da quimioterapia
em cães

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciências
Biomédicas da Universidade Federal de Uberlândia
como requisito parcial a obtenção do título de
Mestre em imunologia e parasitologia aplicadas.

Área de concentração: Imunologia e Parasitologia
Aplicadas.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo José Barbosa Silva

Coorientadora: Dra. Thaísa Reis dos Santos

Uberlândia
2023

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

C672 Coelho, Yasmin Nascimento Bernardes, 1996-
2023 Uma visão retrospectiva e sistemática dos efeitos e
dos impactos da quimioterapia em cães [recurso
eletrônico] / Yasmin Nascimento Bernardes Coelho. -
2023.

Orientador: Marcelo Barbosa Silva.

Coorientadora: Thaisa Reis do Santos.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de
Uberlândia, Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia
Aplicadas.

Modo de acesso: Internet.

Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2023.496>

Inclui bibliografia.

Inclui ilustrações.

1. Imunologia. I. Silva, Marcelo Barbosa, 1976-,
(Orient.). II. Santos, Thaisa Reis do, 1986-,
(Coorient.). III. Universidade Federal de Uberlândia.
Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas.
IV. Título.

CDU: 612.017

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:
Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091
Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
 Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia
 Aplicada
 Av. Amazonas, s/n, Bloco 4C, Sala 4C218 - Bairro Umuarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902
 Telefone: (34) 3225-8672 - www.imunoparasito.ufu.br - coipa@ufu.br



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Imunologia e Parasitologia Aplicadas				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Acadêmico, nº 290 do PPGIPA				
Data:	10/10/2023	Hora de início:	08h30min	Hora de encerramento:	10h30min
Matrícula do Discente:	12112IPA006				
Nome do Discente:	Yasmin Nascimento Bernardes Coelho				
Título do Trabalho:	Uma visão retrospectiva e sistemática dos efeitos e dos impactos da quimioterapia em cães				
Área de concentração:	Imunologia e Parasitologia Aplicadas				
Linha de pesquisa:	Imunobiologia dos processos alérgicos, autoimunes e tumorais				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Marcadores biomoleculares e vias de sinalização em processos neoplásicos				

Reuniu-se, em 10/10/2023, às 08h30min, por vídeo conferência web, a Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas, assim composta pelos titulares: Dra. Ana Cláudia Arantes Marquez Pajuaba - RELAM/ICBIM/UFU; Dra. Isabela Cristina Canavari - UNESP e Prof. Dr. Marcelo José Barbosa Silva - PPGIPA/ICBIM/UFU (Presidente), orientador(a) do(a) candidato(a).

Iniciando os trabalhos o(a) presidente da mesa, Prof. Dr. Marcelo José Barbosa Silva, apresentou a Comissão Examinadora e a candidato(a), agradeceu a presença do público, e concedeu ao Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir, o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

APROVADA

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata, que após lida e achada conforme, foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Marcelo José Barbosa Silva, Professor(a) do Magistério Superior**, em 10/10/2023, às 10:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Isabela Cristina Canavari, Usuário Externo**, em 10/10/2023, às 10:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ana Cláudia Arantes Marquez Pajuaba, Médico(a) Veterinário(a)**, em 10/10/2023, às 10:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4870160** e o código CRC **2AEB7903**.

Dedico este trabalho a todos que me apoiaram e se importaram, principalmente à minha mãe.

AGRADECIMENTOS

A minha mãe Márcia Regina que sempre deixou claro que estava orgulhosa de mim, mesmo diante a minhas dificuldades, seu apoio foi essencial para o desenvolvimento deste trabalho, e para que eu chegasse firme até o final desta jornada. Serei sempre grata ao apoio.

Ao meu pai Osmar Rogério que sempre contribuiu para que eu tivesse uma educação adequada, meus sinceros agradecimentos por acreditar no meu potencial.

Agradeço de forma geral a minha família, ao meu irmão Arthur, minha avó Rosa, por estarem presentes em minha vida, e ao meu padrinho Juvenil de Freitas, também professor, que eu tenho certeza de que estaria orgulhoso de mim se estivesse aqui para ver essa conquista. Novamente repito, obrigada por sempre acreditarem em mim!

Gostaria de agradecer a minha amiga Gabriela que é uma maravilhosa amiga desde a quinta série, e sempre me motivou e me colocou para cima, e acreditou no meu potencial.

Aos meus oito gatos, principalmente os três Agnetha, Cheddar e Margot que fizeram companhia durante o desenvolvimento deste trabalho, e não me deixaram sozinha momento nenhum, mesmo quando as coisas não pareciam boas.

Ao Samuel que sempre teve paciência e sempre me ouviu e tentou me ajudar de alguma forma, obrigada pelo apoio e por nunca desacreditar da minha capacidade de ir até o final. Obrigada pelo seu tempo todas as noites para ver séries comigo, me ajuda a distrair a mente, e me deixa feliz.

Quero expressar minha sincera gratidão ao Prof. Dr. Marcelo José pela confiança que depositou em mim, sua paciência, disponibilidade e os valiosos ensinamentos fornecidos. A parceria que compartilhamos é inestimável e sempre será lembrada por mim. Agradeço profundamente por todo o apoio desde sempre.

Gostaria de expressar minha gratidão à Dra. Thaísa por apoio e contribuições valiosas para o progresso deste projeto. Ela sempre demonstrou grande atenção e disposição, e sua orientação foi fundamental para meu aprendizado sobre o campo da medicina veterinária.

A professora Dra. Mônica Camargo Sopelete na qual foi minha orientadora do TCC e minha professora de Imunologia na Graduação de Nutrição, e que foi

essencial para minha carreira acadêmica, sou muito grata pelo apoio todos estes anos.

Aos meus colegas de pós e autores que contribuíram para o artigo publicado, meu grande agradecimento pelo apoio e paciência, especialmente ao Luiz Ricardo e cuja contribuição foi excepcional.

Por fim, gostaria de agradecer a UFU e a CAPES pelos investimentos e recurso financeiro para o desenvolvimento da pesquisa.

“Podemos julgar o coração de um homem pela
forma como ele trata os animais.”

— Immanuel Kant

CAPÍTULO 1

RESUMO

Este estudo retrospectivo envolveu uma análise de 182 cães entre o período de junho de 2018 até dezembro de 2021, que passaram por tratamento quimioterápico no Hospital Veterinário da UFU. O principal objetivo foi identificar o perfil epidemiológico desses cães, considerando uma variedade de fatores, como raça, idade, gênero, peso, porte, escore corporal, status de castração, diagnóstico, estadiamento clínico, grau histológico, localização e tamanho do tumor, tipo de tratamento quimioterápico utilizado, efeitos adversos e exames de sangue e bioquímicos. A pesquisa abordou amplamente as características dos tratamentos, incluindo as principais drogas, dosagens, ocorrência e razões para suspensão do tratamento, bem como os efeitos adversos e as alterações nos parâmetros sanguíneos e bioquímicos causados pelo tratamento quimioterápico. Os principais achados revelaram que a maioria dos cães na amostra eram castrados, de raça não definida e do sexo feminino, com idades predominantemente entre 9 e 12 anos. Os diagnósticos mais comuns foram Tumor Venéreo Transmissível (TVT) e mastocitoma. Quanto aos tratamentos quimioterápicos, os mais frequentes envolveram o uso de vincristina, carboplatina e vimblastina. Os efeitos adversos mais prevalentes incluíram neutropenia, vômitos e diarreia, sendo que a neutropenia frequentemente levou à interrupção do tratamento. A neutropenia ocorreu principalmente após a primeira sessão de tratamento, com predominância de casos de grau I. Descobriu-se que fatores como o porte dos cães e o protocolo de tratamento utilizado estavam associados ao risco de desenvolver neutropenia. No que diz respeito aos parâmetros hematológicos e bioquímicos, observou-se que o uso de vincristina resultou em uma redução significativa dos neutrófilos segmentados durante o tratamento, em comparação com o período pós-quimioterapia. Já a vimblastina mostrou reduções na contagem de hematócrito e na contagem de hemácias durante o tratamento, em comparação com o período pré-quimioterapia.

Palavras-chave: Epidemiologia. Câncer. Cães. Exames hematológicos.

Neutropenia.

CAPÍTULO 2

RESUMO

O atual tratamento padrão-ouro para mastocitomas caninos (MCT) usa sulfato de vimblastina (VBL) como quimioterapia, embora os inibidores de tirosina quinase (TKI) recentemente tenham se mostrado candidatos dignos para o tratamento. Esta revisão sistemática teve como objetivo analisar a sobrevida global (OS), sobrevida livre de progressão (SLP), taxa de resposta global (TRG) e resposta completa (CR) ou parcial (PR) em cães com MCT tratados com TKI em comparação com o tratamento padrão VBL. A revisão sistemática foi registrada no banco de dados *Open Science Framework* (OSF) sob o identificador 10.17605/OSF.IO/WYPN4 (<https://osf.io/>). Uma busca eletrônica foi realizada em nove bases de dados. Referências de estudos elegíveis também foram selecionadas para encontrar mais registros. Um total de 28 estudos preencheram os critérios de elegibilidade, e mais um foi recuperado das referências dos estudos elegíveis, totalizando 29 estudos selecionados. As taxas de resposta global (50,36%), resposta completa (26,49%), e resposta parcial (39,46%) foram mais elevadas nos cães que receberam tratamento com inibidores de tirosina quinase em comparação com os cães tratados com vimblastina, onde essas taxas foram de 28,75%, 23,21%, e 36%, respectivamente. A duração da sobrevivência global (524 dias) e da sobrevivência sem progressão (714 dias) dos cães que receberam tratamento com vimblastina foi superior àquela observada nos cães submetidos a inibidores de tirosina quinase, os quais alcançaram uma sobrevivência global de 308 dias e uma sobrevivência livre de progressão de 207 dias, respectivamente. Cães com KIT mutado tratados com inibidores de tirosina quinase têm maior sobrevida global e sobrevida livre de progressão em comparação com aqueles tratados com vimblastina.

Palavras-chave: Inibidores de tirosina quinase. Mastocitoma. Vimblastina. Terapia alvo-específico. Cães.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

CAPÍTULO 1

Figura 1 - Distribuição dos casos estudados entre os grupos sem raça definida (n=117) e cães com raça definida (n=65).....	37
Figura 2 - Porcentagem da ocorrência das raças mais frequentes no estudo.....	38
Figura 3 - Porcentagem da ocorrência das principais neoplasias em cães...	41
Figura 4 - Distribuição da localização das principais neoplasias tumores.	42
Figura 5 - Frequência dos onze diferentes protocolos quimioterápicos encontrados.....	43
Figura 6 - Frequência da classificação de idade de cães com mastocitoma.....	49
Figura 7 - Frequência de principais eventos de efeitos adversos relatados em porcentagem.	50
Figura 8 - Principais causas de suspensão de tratamento relatadas nos prontuários.	52
Figura 9 - A distribuição dos graus de neutropenia com base no regime de quimioterapia.....	59

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO 2

Figura 1 - Fluxograma do processo de revisão sistemática da literatura.....106

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 1

Tabela 1 - Categoria de TVT de acordo com características do tipo celular predominante.....	22
Tabela 2 - Classificação clínica do mastocitoma canino de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS).....	27
Tabela 3 - Estadiamento clínico do mastocitoma canino de acordo com Conferência Veterinária da Europa do Sul (SEVC) em Barcelona 2008.....	27
Tabela 4 - Estadiamento clínico de tumores mamários caninos segundo sistema TNM.....	31
Tabela 5 - Classificação Histológica de Tumores Mamários em Cães, adaptada de Cassali et al. (2020).....	32
Tabela 6 - Comparação por proporção das principais características de cães em tratamento quimioterápico	43
Tabela 7 - Frequência dos principais protocolos quimioterápicos utilizados nos principais diagnósticos e sua dosagem média.	46
Tabela 8 - Associação entre a presença de TVT e variáveis características dos cães.	48
Tabela 9 - Frequência de localização do tumor solitário em cães com mastocitoma.	51
Tabela 10 - Relação do tamanho de tumor e a localização do tumor solitário.	51
Tabela 11 - Frequência das raças mais frequentes diagnosticada com mastocitoma.	53
Tabela 12 - Número de efeitos adversos por regime quimioterápico.	55
Tabela 13 - Frequência de número de suspensão após ciclo de tratamento por protocolo quimioterápico.....	57
Tabela 14 - A relação entre a proporção de suspensões de tratamento devido a outras causas e a proporção relacionada à causa de neutropenia.....	57
Tabela 15 - Diferenças nas variáveis quantitativas entre o grupo com neutropenia e o grupo sem neutropenia.....	59
Tabela 16 - Diferenças de proporção entre variáveis categóricas entre o grupo com neutropenia e o grupo sem neutropenia.....	59
Tabela 17 - Neutropenia, neutropenia febril, uso de G-CSF e atraso de dose relacionado à quimioterapia e por diagnóstico.	61
Tabela 18 - Número de casos de neutropenia por ciclo de quimioterapia em cada regime.	62
Tabela 19 - Análise de Cox univariada com risco relativo e intervalo de confiança de 95%, para a neutropenia em cães em tratamento quimioterápico.....	64
Tabela 20 - Distribuição dos parâmetros hematológicos e bioquímicos de cães tratados com Vincristina (n=72) no momento pré quimioterapia, durante quimioterapia e pós quimioterapia.	67
Tabela 21 - Distribuição dos parâmetros hematológicos e bioquímicos (em médias) de cães tratados com Carboplatina (n=20) no momento pré quimioterapia, durante quimioterapia e pós quimioterapia.	69
Tabela 22 - Distribuição dos parâmetros hematológicos e bioquímicos (em médias) de cães tratados com Vimblastina (n=20) no momento pré quimioterapia, durante quimioterapia e pós quimioterapia.	71

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 2

Tabela 1 - Estratégias de busca nas bases de dados.....	103
Tabela 2 - Fontes de referência e suas respectivas localizações continentais.....	107
Tabela 3 - Principais características dos estudos elegíveis.	109
Tabela 4 - Principais resultados dos estudos elegíveis.....	111
Tabela 5 - Status do patrocínio dos estudos.....	115
Tabela 6 - Média da resposta global, completa e parciais extraídas de publicações selecionadas nos quatro grupos.	119
Tabela 7 - Tempo de sobrevida e sobrevida livre de progressão extraídos de publicações selecionadas nos quatro grupos.	124

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT: Alanina aminotransferase

CAAF: Citologia Aspirativa Por Agulha Fina

CCNU: Lomustina

CTX: Ciclofosfamida

CYP: Citocromo P450

FA: Fosfatase Alcalina

G-CSF: Fator Estimulador De Colônias Granulocitárias

HV-UFU: Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia

IFN- γ : Interferon Gama

ITD: Duplicação Interna em Tandem - *Internal Tandem Duplication*

MCT: Mastocitoma

OSF: *Open Science Framework*

PDGFR: Fator De Crescimento Derivado De Plaquetas

RC: Resposta Completa

RP: Resposta Parcial

SCF: Fator De Células-Tronco

SECCON: Serviço de Clínica e Cirurgia Oncológica

SEVC: Conferência Veterinária da Europa do Sul

SG: Sobrevida Global

SLP: Sobrevida livre de progressão

TKI: Inibidores de Tirosina Quinase – *Tyrosine Kinase Inhibitors*

TRG: Taxa De Resposta Global

TVT: Tumor Venéreo Transmissível

UFU: Universidade Federal de Uberlândia

VBL: Vimblastina

VEGFR2: Fator de Crescimento Endotelial

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO	18
1.1 Principais neoplasias em cães	53
1.1.1 Tumor Venéreo Transmissível (TVT).....	19
1.1.2 Mastocitoma canino	23
1.1.3 Neoplasias mamárias	28
1.2 Quimioterapia como tratamento de neoplasias caninas e sua toxicidade	32
OBJETIVOS	34
2.1 Objetivos Global.....	37
2.2 Objetivos Específicos.....	38
METODOLOGIA	38
3.1. Extração dos dados	38
3.1 Variáveis analisadas e análise dos dados	39
RESULTADOS	37
4.1 Características gerais	40
4.2 TVT	47
4.3 Mastocitoma.....	49
4.4 Efeitos adversos.....	53
4.4.1 Neutropenia	57
4.4.2 Neutropenia em diferentes regimes de quimioterapia e diagnóstico	60
4.5 Avaliação Hematológica.....	65
4.5.1 Vincristina	65
4.5.2 Carboplatina	68
4.5.3 Vimblastina	70
DISCUSSÃO	72
CONCLUSÃO	84
REFERÊNCIAS	85

SUMÁRIO

CAPÍTULO 2

INTRODUÇÃO	99
METODOLOGIA.....	95
2.1 Registro de protocolo, questão de pesquisa e critérios de elegibilidade	101
2.2 Fontes de informação, busca e seleção de estudos	102
2.3 Avaliação do status do patrocínio	104
RESULTADOS	97
3.1 Seleção de estudo	105
3.2 Características do estudo	107
3.4 Resultados individuais dos estudos	110
3.5 Características gerais	117
3.6 Taxa de resposta global.....	119
3.7 Resposta completa e parcial.....	121
3.8 Sobrevida global.....	122
3.9 Sobrevida livre de progressão	123
DISCUSSÃO	126
CONCLUSÃO.....	131
REFERÊNCIAS	131
APÊNDICE A.....	139
APÊNDICE B.....	141
APÊNDICE C.....	145
APÊNDICE D.....	147
APÊNDICE E.....	148
APÊNDICE F.....	150

Capítulo 1

Título 1: Perfil epidemiológico de cães com câncer no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia em Uberlândia, Minas Gerais, Brasil: uma visão compreensiva do tratamento quimioterápico e efeitos adversos.

INTRODUÇÃO

Devido à crescente conscientização e ao aumento dos cuidados por parte dos proprietários de animais de estimação, bem como ao avanço da medicina veterinária, que oferece diagnósticos mais precisos, uma nutrição aprimorada, vacinação eficaz e tratamentos mais sofisticados para prevenir doenças que antes eram consideradas fatais, a longevidade dos cães tem aumentado. Esse aumento na expectativa de vida contribuiu para o crescimento da população canina e, como resultado, houve um aumento na incidência de câncer nos últimos anos (PAOLONI; KHANNA, 2007; WITHROW; MACEWEN, 2019).

O estudo de O'Neill et al. (2013) analisou as causas de óbito de 5.095 cães de diversas raças, idades, peso e sexo e constatou-se que as causas mais frequentemente atribuídas ao óbito foram doenças neoplásicas, sendo equivalente a cerca de 841 (16,5%) mortes. Outra pesquisa realizada por Freitas et al. (2021) analisou as causas de morte espontânea e eutanásia em cães no nordeste do Brasil, os resultados mostraram que a maioria dos cães idosos foram ao óbito devido a neoplasias (42,37%). No Brasil as neoplasias mais comuns nas espécies caninas são de pele e anexos e de glândula mamária, seguido de sistema genital, sistema digestório e sistema hematopoiético (ANDRADE et al., 2012; KIMURA; GÁRATE; DAGLI, 2012; COLETO et al., 2017; VIANA et al., 2019).

Como as neoplasias estão correlacionadas com a maior longevidade de cães, estima-se que animais mais velhos com idades entre 6 e 12 anos são mais diagnosticados com câncer, além disso, fatores como raças podem predispor o desenvolvimento de determinados tumores, como por exemplo, a alta incidência de mastocitomas em cães da raça Boxer. Em relação ao sexo, sabe-se que em fêmeas existe uma maior predisposição do desenvolvimento de neoplasias mamárias em comparação com machos caninos (DE NARDI et al., 2002).

Geralmente as neoplasias são causadas por fatores genéticos e/ou fatores ambientais, no entanto, existem cânceres contagiosos, como o tumor venéreo transmissível canino (TVT), que se desenvolve através da transmissão de células de um animal acometido para outro saudável, por meio da clonagem de linhagens celulares (BELOV, 2012). Como um tumor naturalmente transmissível, faz com que a TVT seja um dos raros casos que as células cancerígenas se espalhem para

outros indivíduos escapando da resposta do sistema imune. Isso implica o fato de que as células tumorais se tornaram capazes de transpassar as barreiras de histocompatibilidade do hospedeiro, funcionando como uma espécie de aloenxerto ao transferir células viáveis (BALDRICH-ROMERO et al., 2021; SIDDLE; KAUFMAN, 2013).

Os sinais clínicos de cães com câncer variam de acordo com o local de apresentação da lesão e/ou a presença de metástases. O diagnóstico confirmatório ocorre através do exame histopatológico e as modalidades terapêuticas cada vez mais ampliam para que os cães com câncer tenham uma maior sobrevida. No entanto, assim como na medicina humana, salienta-se que o diagnóstico precoce corrobora para o sucesso do tratamento e aumento da sobrevida dos pacientes com qualidade de vida.

1.1 Principais neoplasias em cães

1.1.1 Tumor Venéreo Transmissível (TVT)

O TVT é uma neoplasia de células redondas de origem mesenquimatosa com ocorrência natural, é relatada em todo mundo, no entanto existem mais diagnósticos em países de clima tropical e subtropical. Geralmente acomete a mucosa genital externa de cães machos e fêmeas, embora haja relatos de ocorrências extragenitais como pele, períneo, mucosa bucal e nasal, mesmo na ausência de lesões genitais. As lesões genitais dos cães machos geralmente se localizam na parte caudal do pênis, e ocasionalmente no prepúcio, já nas fêmeas, a neoplasia geralmente é encontrada na parte posterior da vagina e junção do vestíbulo e da vagina (DAS; DAS, 2000; GANGULY; DAS; DAS, 2016; KARLSON; MANN, 1952; MOULTON, 1990).

Inicialmente estas lesões aparecem como tumores hiperêmicos, evoluindo para nódulos multilobulares com coloração avermelhada, devido a presença de vascularização com ulceração e inflamação, podendo medir até 15 cm de diâmetro. Outra caracterização marcante destes tumores é a presença de exsudato serossanguinolento e aspecto de couve-flor (DAS; DAS, 2000; GANGULY; DAS; DAS, 2016; KARLSON; MANN, 1952; MOULTON, 1990; TINUCCI-COSTA; CASTRO, 2016).

A transmissão das células tumorais ocorre principalmente no ato sexual, mas também em outras interações como mordidas, lambidas e arranhões entre os animais portadores e susceptíveis. As lesões presentes nas superfícies das mucosas que comprometem a sua integridade e favorecem a disseminação do tumor. O TVT é um aloenxerto de transmissão direta de cão para cão que ativam mecanismos de evasão de barreiras de reconhecimento pelo complexo principal de histocompatibilidade (MHC), por meio de transplante de células viáveis na musosa danificada após coito, ou até mesmo após cheirar ou lamber. Esse tipo de câncer supera as limitações de se restringir a apenas um indivíduo, com alto potencial de disseminação, permanecendo ativos mesmo quando seus hospedeiros originais morrem. Suspeita-se que TVT pode ser provocado por etiologia viral, porém ainda não há evidências que comprovem e que fundamentem esta suspeita (CASTRO et al., 2017; COHEN, 1985; FERREIRA et al., 2010; WITHROW; MACEWEN, 2019).

Na literatura é descrito as quatro fases do TVT, a primeira é denominada fase de progressão que é marcada pela evasão da barreira de histocompatibilidade e estímulo da resposta imune através de mecanismos imunossupressores, em sequência a fase de estagnação caracterizada por um processo de estase entre o sistema imunológico e o tumor, causando o remodelamento do tecido danificado, em seguida a fase de regressão na qual ocorre a reatividade da resposta imune mediada por citoninas pró-inflamatórias como interleucina IL-6 e interferon gama (IFN- γ) e pela infiltração de linfócitos T com o intuito de remover o tumor. A última fase é de metástase, na qual acomete hospedeiros não imunocompetentes e sucede com a disseminação do tumor (BALDRICH-ROMERO et al., 2021).

Em caso naturais, o TVT raramente apresenta remissão espontânea, havendo a necessidade de intervenções terapêuticas. No entanto, alguns estudos apontam que a remissão espontânea depende de fatores imunológicos do hospedeiro, e que pacientes imunocomprometidos e que ainda são filhotes apresentam mais chance de apresentarem metástase, devido à alta capacidade de invasão tumoral (MARINO; GAGLIO; ZANGHÌ, 2012)

A epidemiologia do TVT demonstra o desenvolvimento do tumor com mais frequência em cães jovens sexualmente ativos, e que vivem nas ruas em regiões sem controle populacional, com idade entre dois e cinco anos. Sabe-se que as

fêmeas, não castradas, com idade reprodutiva e com acesso livre a rua são as mais acometidas. Apesar da literatura citar que não há predisposição racial, no Brasil cães sem raça definida são frequentemente acometidos pelo TVT. A alta prevalência do TVT não foi relacionada com componentes hereditário nesta espécie, mas pode ser justificada pela alta populações de cães nas ruas ou a convivência com outros cães que apresentam a neoplasia. Com base no comportamento social, sabe-se cães que tem acesso a rua sem supervisão, tem uma chance de até 75,5% de desenvolver TVT, e raramente ocorre naqueles animais que apresentam uma boa supervisão, podendo ocorrer uma chance de até 4% quando o animal foge e pratica uma cópula indesejada (BOSCOS; VERVERIDIS, 2004; SILVA et al., 2020; TINUCCI-COSTA; CASTRO, 2016).

A ocorrência de metástase é rara em cães com TVT, podendo ocorrer em 5 a 17% dos casos. Esses raros casos podem acontecer em cães imunossuprimidos, em que a presença da doença permanece por mais de seis meses, não havendo a remissão espontânea do tumor. Os principais sítios metastáticos citados são linfonodos regionais, pele, mucosa conjuntival, oral e nasal, ossos, fígado, mesentério, baço e mama (BATISTA et al., 2007; DAS; DAS, 2000; DOS SANTOS HORTA et al., 2014; FERREIRA et al., 2000; HORTA et al., 2012; MILLER; ALBERT; BOOSINGER, 1990; SANTOS et al., 2005).

O TVT é classificado em três diferentes categorias de acordo com sua morfologia, ou seja, com o tipo de célula predominante nos no TVT plasmacitoíde, linfocitoíde e misto. A literatura afirma que o tipo linfocitoíde é mais comum e que o tipo plasmocitoíde apresenta um alta malignidade (Tabela 1) (SANTOS DO AMARAL et al., 2007; TINUCCI-COSTA; CASTRO, 2016).

O diagnóstico pode ser realizado por meio de história, sinais clínicos e achados físicos clássicos de cães com TVT, que são a presença secreção serossanguinolenta, deformidade, odor intenso, necrose, ulceração e exposição do tecido anormal. O diagnóstico definitivo é realizado por meio exame de células obtidas por *swab* e de citologia aspirativa por agulha fina (CAAF), ou através do exame histopatológico de uma biópsia da massa. Por apresentar células muito bem caracterizadas, com aparência morfológica comum, a necessidade da utilização da histopatologia é rara (WITHROW; MACEWEN, 2019)

O tratamento para o TVT é diversificado, no entanto, a quimioterapia se mostra mais eficaz. droga recomendada é a vincristina como agente único, (0,5 a 0,7 mg/m², intravenosa, uma vez por semana, totalizando 4 a 6 sessões. Este tratamento demonstra resposta completa e duradora em 90 a 95% dos casos. Outros agentes antineoplásicos podem ser utilizados de forma única ou em associação como ciclofosfamida, vimblastina, metotrexato e prednisona e doxorubicina e lomustina para casos de TVT resistentes, no entanto não apresentam eficácia superior a vincristina. Outros tratamentos são mais incomuns como a ressecção cirúrgica, mas pode ser eficaz para pequenos tumores bem localizados, no entanto essa intervenção acaba sendo “abandonada” devido a taxa de recorrência geral de 30% a 75%, além disso pode apresentar dificuldades em relação obtenção de margens cirúrgicas nas regiões em que TVT afeta. A radioterapia pode ser interessante para casos de tumores resistentes a quimioterapia, e os modificadores de resposta biológica, como piroxicam, criocirurgia, ablação por radiofrequência, ablação a laser e eletroquimioterapia (WITHROW; MACEWEN, 2019).

Tabela 1 - Categoria de TVT de acordo com características do tipo celular predominante.

Categoria	Características Morfológicas
Grupo Linfocitoíde	Apresenta mais de 60% de células de TVT típicas, ou seja, com morfologia arredondada, citoplasma escasso e finamente granular, com presença de vacúolos que acompanham a periferia da célula, núcleo redondo e central com cromatina grosseira e presença de um ou dois nucléolos salientes (TVT "linfocitoíde").
Grupo Plasmocitoíde	Apresenta mais de 60% de células de TVT com morfologia ovóide, citoplasma mais abundante (menor relação núcleo: citoplasma), com núcleo localizado excentricamente (TVT "plasmocitoíde").
Grupo Misto	Celularidade mista entre os tipos celulares linfocitoíde e plasmocitoíde, sem que nenhum ultrapassasse 59% do total (TVT "Misto").

Fonte: Adaptado de Santos do Amaral et al. (2004).

1.1.2 Mastocitoma Canino

Os mastócitos são células presentes nos tecidos conjuntivo e que fazem parte do sistema imune, são encontradas em tecidos subcutâneos de homens e de animais. Essas células são derivadas das células precursoras da medula óssea, e primordialmente migram de forma imatura para muitos tecidos, principalmente para a pele, trato respiratório e intestinal, onde é permitido o contato primário com antígenos estranhos. Neste processo de desenvolvimento e maturação dos mastócitos, a interleucina (IL)-3, IL-6, IL-4 e fator de células-tronco (SCF) estão envolvidos. Estudos indicam que a funcionalidade dos mastócitos é múltipla, podendo haver modificação do conteúdo granular, ou seja, os mastócitos apresentam uma determinada função, juntamente com seus mediadores dependendo da sua localização anatômica, regulado pelo ambiente e citocinas locais (LONDON; SEGUIN, 2003).

Os mastócitos maduros exercem respostas cutâneas dependentes de imunoglobulinas E (IgE), que após a formação do complexo antígeno-IgE na superfície celular dos mastócitos, por meio da expressão do receptor de IgE de alta afinidade (FceRI), permite a ativação celular, e como consequência, a liberação de mediadores. Estes grânulos podem conter histamina, heparina, sulfato de condroitina, proteases de mastócitos; mediadores lipídicos, como prostaglandinas, leucotrienos e fator ativador de plaqueta e citocinas, como fator de necrose tumoral, IL-3, IL-4, IL-5 e IL-6, que exercem diversas reações como aumento da permeabilidade vascular, vasodilatação e ativação de eosinófilos e neutrófilos (DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2016; LONDON; SEGUIN, 2003).

A proliferação de mastócitos pode ser classificada como local e sistêmica. A mastocitose sistêmica é caracterizada por um aumento expressivo de mastócitos em determinados tecidos, como medula óssea, pulmão e estômago. Já no tecido cutâneo e subcutâneo, ou seja, que apresenta um crescimento desordenado é denominada mastocitoma, uma neoplasia quase exclusiva da pele, podendo apresentar lesões múltiplas ou únicas, comumente localizada nos membros e no tronco dos animais, e com um alto potencial de infiltração para camadas cutâneas mais profundas (DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2016).

O mastocitoma tem uma grande incidência na espécie canina, estudos demonstram uma frequência de 7-21%. As raças mais predispostas descritas são

Boxer, Boston Terrier, Bull Terrier, Labrador Retriever, Fox Terrier, Beagle e Schnauzer. Cães mais idosos com idade média de nove anos são mais acometidos, apesar deste dado, o mastocitoma pode ser diagnosticado em todas as idades, incluindo em cães jovens. Não apresenta predileção por sexo, no entanto, alguns estudos demonstram que existe um maior risco de desenvolvimento em fêmeas castradas, apontando uma suposta influência hormonal no desenvolvimento do mastocitoma (LONDON et al., 1999; WHITE et al., 2011; MELO et al., 2013; SMIECH et al., 2018).

Em geral a forma cutânea do mastocitoma é caracterizada pela presença de um único nódulo, apesar de 11% a 14% dos cães acometidos apresentarem múltiplas lesões. Em relação os locais anatômicos, sabe-se que 50% dos mastocitomas se localizam na região perineal, genital, inguinal e região do tronco, 40% nos membros e 10% na cabeça e no pescoço. O mastócito sistêmico tem sua origem por meio de uma lesão cutânea primária. Os principais sinais clínicos apresentados são linfadenopatia, esplenomegalia e hepatomegalia. A mastocitose disseminada é um resultado da expansão sistêmica do mastocitoma cutâneo primário, podendo acometer órgãos importantes como baço, fígado e medula óssea (DALECK; FERREIRA; ROCHA, 2016).

A etiopatogenia do mastocitoma ainda são poucas conhecidas, mas é considerada multifatorial. A hipótese sugerida está relacionada a inflamação crônica, infecções virais, alterações genéticas, carcinógenos tópicos e aplicação de substâncias irritantes na pele. Entretanto, alguns estudos associam o mastocitoma com o receptor de tirosina-quinase c-KIT. Sabe-se que fator de células-tronco (SFC, em inglês *Stem cell factor*) é importante para o desenvolvimento dos mastócitos, possuindo um receptor denominado KIT, codificado pelo oncogene c-kit, na qual é responsável pela proliferação, diferenciação, função e sobrevivência dos mastócitos. Mutações presentes nesta gene são conhecidas por deleções ou duplicações internas em tandem no domínio regulatório negativo da justamembrana de kit, principalmente no éxon 11, que podem estar envolvidas com a etiologia da doença. Isso porque tal mutação, permite a ativação espontânea do gene c-kit, levando a fosforilação da tirosina na ausência de fatores estimuladores, amplificando a sinalização de forma persistente para a multiplicação desordenada de mastócitos (DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2016; DE SOUSA MELO et al., 2013; LONDON et

al., 1999; LONDON; SEGUIN, 2003; ZEMKE; YAMINI; YUZBASIYAN-GURKAN, 2001).

As mutações no gene c-kit bem como a sua localização estão associadas ao aumento da expressão da proteína Ki67 e de AgNORs (regiões argirofílicas organizadoras nucleolares), que são utilizadas como marcadores de proliferação aumentada. Apesar da evidência do envolvimento das mutações de c-kit com o mastocitoma, o tipo selvagem do gene é identificado em mais de 60% dos cães com mastocitoma, sugerindo que há outros genes envolvidos no início e desenvolvimento da doença, enquanto a mutação c-kit está mais relacionada a progressão do mastocitoma (WEBSTER et al., 2007; WELLE et al., 2008).

O diagnóstico de mastocitoma em cães abrange três objetivos cruciais: a identificação preliminar por meio de citologia e a confirmação definitiva por meio de histopatologia; avaliação abrangente do estágio clínico da doença, incluindo a classificação histológica, juntamente com o registro detalhado de sinais clínicos paraneoplásicos. A análise histopatológica desempenha um papel crucial na determinação do grau histológico e no desenvolvimento de um plano terapêutico eficaz, proporcionando uma avaliação precisa do prognóstico do paciente. (FURLANI et al., 2008; LAVALLE et al., 2003; LONDON et al., 1999; WELLE et al., 2008; DE NARDI et al., 2022).

Atualmente, duas classificações histológicas são utilizadas, a elaborada por Patnaik, Ehler e Macewen (1984) e por Kiupel et al., (2011). A primeira classifica o mastocitoma em três graus de acordo com a diferenciação tumoral. Os tumores classificados como grau I são compostos por mastócitos bem diferenciados, com núcleos arredondados e dispostos em fileiras, pequenas granulações intracitoplasmáticas, fixados a derme com mínima reação estromal e não apresentam células binucleadas e raramente figuras de mitose são visualizadas. Já o mastocitoma de grau II, apresentam variados pleomorfismo, núcleos arredondados, com granulações intracitoplasmáticas de tamanhos variado, com extensão a derme profunda, subcutânea, e planos profundos. Neste grau é possível observar duas figuras de mitose, com a presença de edema e necrose. No mastocitoma de grau III, as células apresentam acentuado pleomorfismo, núcleos pleomórficos com nucléolos proeminentes, podendo conter de três a seis figuras de

mitose, com edema, hemorragia, necrose e hialinização do colágeno (DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2016)

Apesar desta classificação histológica estar presente na rotina clínica atual, o seu uso vem gerando discussões, devido à alta variabilidade do comportamento tumoral, bem como a variabilidade de interpretação dos patologistas na graduação de um mesmo tumor. Isso porque a classificação se baseia em critérios subjetivos. Por esse motivo, Kiupel et al. (2011) apresentou uma nova forma de classificação, dividindo o mastocitoma em baixo e alto grau de malignidade, o que permitiu maior concordância na avaliação da doença. De acordo com essa proposta, mastocitomas são classificados como de alto grau de malignidade quando apresentam uma das seguintes características: pelo menos sete figuras de mitose contadas em 10 campos de grande aumento, pelo menos três células multinucleadas em dez campos de grande aumento, pelo menos três núcleos bizarros (núcleos acentuadamente pleomórficos) em 10 campos de grande aumento e cariomegalia, que é quando o diâmetro nuclear é de pelo menos 10% das células neoplásicas. Tumores que não exibem essas características são categorizados como de baixo grau de malignidade (DALECK; DE NARDI; RODASKI, 2016).

Além do grau histológico, a determinação do estadiamento clínico é importante para a identificação do prognóstico e extensão da doença, bem como o estado geral do paciente. Os principais indicadores são: tamanho do tumor, presença de metástase distante ou linfonodos regionais. O sistema estabelecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) baseia-se no sistema TMN (tumor primário, linfonodos regionais e presença de metástase à distância (Tabela 2) (OWEN, 1980). Atualmente, devido a discussões causadas pelo sistema proposto pela OMS, na Conferência Veterinária do Sul da Europa (SEVC) em 2008, alguns autores passaram a adotar um novo sistema de estadiamento (Tabela 3) (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016; DE SOUSA MELO et al., 2013; SANTOS, 2022; SOUZA et al., 2018; WEISHAAR et al., 2014).

Tabela 2 - Classificação clínica do mastocitoma canino de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS).

Estágio	Características
I	Tumor único confinado a derme, sem metástase em linfonodo
II	Tumor único confinado a derme, com metástase em linfonodo local ou regional
III	Múltiplos tumores em derme ou intensa infiltração tumoral com ou sem metástase em linfonodo.
IV	Tumor com quaisquer características macroscópicas, desde que com metástase distante.

Fonte: Adaptado de Owen (1980) e Santos (2022).

Tabela 3 - Estadiamento clínico do mastocitoma canino de acordo com Conferência Veterinária da Europa do Sul (SEVC) em Barcelona 2008.

Estádio	Tumor	Linfonodo Regional	Metástase
I	Único, < 3cm, bem circunscrito	-	-
II	+1 nódulo, < 3cm, com distância interlesional > 10cm, bem circunscrito	-	-
III	1 ou +, > 3cm, com distância interlesional < 10cm, mal circunscrito ou ulcerado	-	-
IV	Qualquer tipo lesional	+	-
V	Qualquer tipo lesional	- Ou +	+

Fonte: Adaptado de Daleck; Rocha; Ferreira (2016) e Santos (2022).

-: metástase ausente; +: metástase presente.

Nestes pacientes, como em todos os casos de neoplasia, é necessária a vigilância do perfil completo de análises hematológicas e bioquímicas, pois cães com mastocitoma possuem uma maior predisposição de manifestar anemias e ulceração gastrointestinal, além disso, podem apresentar um quadro de eosinofilia devido a fatores quimiotáticos e IL-5 produzido pelos mastócitos (LONDON; SEGUIN, 2003).

O tratamento depende dos indicadores de prognóstico. A exérese cirúrgica é amplamente indicada desde seja respeitado as margens de segurança (3 cm nas laterais e pelo menos um plano profundo não comprometido) o que permite a remoção do tumor em bloco e recomenda-se a exérese dos linfonodos sentinelas junto a retirada da massa. Essas especificações das margens de segurança

geralmente não são alcançadas quando o tumor está localizado na face ou na extremidade de membros. A quimioterapia é indicada como adjuvante após excisão de tumores grau III e metastáticos, bem como para tumores de alto grau irresssecáveis. Além disso, é indicada para mastocitomas sistêmicos, com intuito de proporcionar citoredução, e posteriormente a excisão cirúrgica (LONDON; SEGUIN, 2003).

Atualmente, o protocolo quimioterápico padrão ouro utilizado é a quimioterapia com Vimblastina em associação com prednisona, que consiste uma dose de 2 mg/m², por via intravenosa, em quatro sessões semanais, seguidos de quatro sessões quinzenais. A prednisona é administrada em conjunto, com uma dose inicial de 2 mg/kg. Outros tratamentos como radioterapia, eletroquimioterapia, e inibidores de tirosina quinase também são utilizados (DE SOUSA MELO et al., 2013).

1.1.3 Neoplasias Mamárias

Conforme dados epidemiológicos anteriores, as neoplasias mamárias têm uma incidência que varia de 16,8% a 52%. Dentro desse grupo, aproximadamente 50% a 70% afetam principalmente fêmeas castradas em idade avançada, frequentemente entre 9 e 12 anos de idade (MULLANGAN, 1975; CHAGAS et al., 2020). Os principais fatores de risco que estão associados às neoplasias mamárias em cadelas incluem a influência dos hormônios estrogênicos, o uso de contraceptivos e uma dieta rica em gordura (DE NARDI; DALLECK, 2016).

Quanto às raças, alguns estudos relataram que 80% das ocorrências eram em cães de raça, com destaque para Poodle, Cocker Spaniel e Pastor Alemão (SALAZ et al., 2015). No entanto, pesquisas epidemiológicas realizadas em hospitais veterinários universitários revelaram que a predisposição racial estava significativamente relacionada a cães sem raça definida, seguidos por Pitbull, Poodle, Teckel, Boxer, Labrador, Pinscher e Rottweiler (BARROS et al., 2017).

Aproximadamente 85% dessas neoplasias exibem um caráter maligno, com os tumores epiteliais predominando, seguidos pelos tumores mistos. Os tipos de tumores mais comumente identificados geralmente compreendem o adenoma tubular, o adenoma papilar, o carcinoma tubular, o carcinoma papilar, o carcinoma sólido, o carcinoma complexo e o carcinosarcoma (SALAZ et al., 2015; NUNES et

al., 2018). Além disso, dados apontam que carcinomas sólidos, carcinomas micropapilares e carcinossarcomas são tipos histológicos que exibem um comportamento biológico agressivo e foram associados a um prognóstico desfavorável e a uma menor taxa de sobrevivência global (NUNES et al., 2018).

A avaliação clínica de cadelas com tumores mamários compreende a condução de uma história clínica completa e a realização de um exame físico minucioso. Esses tumores podem se apresentar na forma de nódulos únicos ou múltiplos que se desenvolvem nas glândulas mamárias e podem ser detectados por meio da palpação das cinco duplas de glândulas mamárias (CASSALI et al., 2019).

Estes tumores podem estar associados ao tecido glandular ou ao mamilo. Durante a avaliação, também é fundamental realizar a palpação dos linfonodos inguinais superficiais e axilares. Os tumores mamários podem se manifestar como nódulos sólidos claramente delimitados, mas também podem adotar a forma de lesões planas. Características clínicas como aderência à pele e aos tecidos circundantes, aumento da temperatura local, presença de edema, inflamação e ulceração são sinais clinicamente relevantes de um crescimento maligno, no entanto, ausência de um ou mais destes sinais não exclui o comportamento agressivo (CASSALI et al., 2020).

O estágio clínico é essencial para a elaboração do plano de tratamento para cadelas que possuem esse diagnóstico. Através desse processo é possível a identificar a possibilidade de metástase a distância, durante o momento do diagnóstico. Estas informações são de extrema importância para direcionar a intervenção terapêutica ideal, como a necessidade de cirurgia (CASSALI et al., 2020).

A avaliação do estadiamento clínico compreende a análise do tumor primário, a avaliação dos linfonodos regionais, que inclui os linfonodos axilares e inguinais superficiais, e a detecção de metástases à distância. A Organização Mundial da Saúde estabeleceu em 1980 um sistema que propõe cinco estágios clínicos para descrever a evolução do tumor em cães, e esse sistema é utilizado para conduzir essa avaliação (Tabela 4). O comprometimento dos linfonodos regionais e a detecção de metástases à distância são elementos claramente associados aos estágios IV e V, respectivamente, e exercem uma influência significativa na previsão do desfecho do tumor (OWEN, 1980; CASSALI et al., 2020).

Em relação à classificação histopatológica, existem várias categorias e abordagens disponíveis. Uma das classificações mais reconhecidas é a proposta pela OMS (MISDORP et al., 1999). Nessa classificação, foram considerados os aspectos histológicos mais comuns encontrados nesse tipo de lesão, como a presença de figuras de mitose aberrantes, necrose, calcificações, hemorragias e alterações vasculares (SCHIRATO et al., 2012). Outras classificações também podem ser consideradas como a de Goldschmidt et al. (2011), nas quais os graus histológicos são divididos em hiperplasia, neoplasia benigna e neoplasia maligna. E no Brasil, mais atualmente, Cassali et al. (2020) apresentou um consenso para diagnóstico, prognóstico e tratamento das neoplasias mamárias caninas (Tabela 5).

Em relação ao tratamento, a mastectomia completa, quando realizada em casos sem disseminação metastática, representa o tratamento com a maior chance de cura para tumores mamários. No entanto, é fundamental que a cirurgia siga estritamente os princípios da cirurgia oncológica. Além de possibilitar a análise histopatológica, a remoção do tumor aumenta a sobrevida do paciente, melhora sua qualidade de vida e, com exceção de situações de carcinoma inflamatório ou presença de metástases à distância, pode resultar em cura (DE NARDI; DALLECK, 2016).

A quimioterapia adjuvante é recomendada para cães com tumores mamários malignos de alto risco, embora sua eficácia real ainda não seja completamente compreendida. No entanto, ainda existe a necessidade de estudos adicionais para determinar os benefícios da quimioterapia no tratamento de tumores mamários em cães. Para cães com tumores grandes e tipos histológicos agressivos, como carcinomas sólidos, carcinomas micropapilares, carcinomas anaplásicos e carcinossarcomas, além de linfonodos afetados, a cirurgia isolada pode não ser suficiente, e a combinação de outras terapias adjuvantes, como quimioterapia, é recomendada (DE NARDI; DALLECK, 2016).

Os protocolos quimioterápicos mencionados na literatura incluem a administração de doxorrubicina juntamente com ciclofosfamida, ou o uso de carboplatina, cisplatina ou carboplatina como agentes individuais. Gencitabina associada à carboplatina também é uma opção considerada (DE NARDI; DALLECK, 2016).

Tabela 4. Estadiamento clínico de tumores mamários caninos segundo sistema TNM

T – Tumor Primário	
T ₁	< 3 cm de diâmetro máximo
T ₂	3-5 cm de diâmetro máximo
T ₃	> 5 cm de diâmetro máximo
N – Linfonodos Regionais	
N ₀	Sem presença de metástase (histologia e citologia)
N ₁	Presença de metástase (histologia e citologia)
M – Metástase a Distância	
M ₀	Nenhuma metástase à distância detectada
M ₁	Metástase à distância detectada
Estágios	
I	T1 N0 M0
II	T2 N0 M0
III	T3 N0 M0
IV	Qualquer T N1 M0
V	Qualquer T Qualquer N M1

Fonte: Adaptado de Owen (1980) e Cassali (2020).

Tabela 5. Classificação Histológica de Tumores Mamários em Cães, adaptada de Cassali et al. (2020).

Classificação histológica de tumores caninos mamários
<u>1. Lesão epitelial não neoplásica</u>
1.1 Hiperplasia ductal
1.2 Hiperplasia lobular
1.3 Adenose
1.4 Ectasia ductal
<u>1.5 Lesões de células colunares</u>
1.5.1 Alteração celular colunar
1.5.2 Hiperplasia de células colunares
1.5.3 Lesões celulares colunares atípicas
<u>2. Tumores benignos</u>
2.1 Adenoma
2.2 Adenomioepitelioma
2.3 Mioepitelioma
2.4 Adenoma basalóide
2.5 Fibroadenoma
2.6 Tumor misto benigno
2.7 Papiloma ductal
2.8 Tumor filódio
<u>3. Tumores malignos</u>
3.1 Carcinomas
<u>3.1.1 Carcinomas não locais</u>
3.1.1.1 Carcinoma ductal <i>in situ</i>
3.1.1.2 Carcinoma lobular <i>in situ</i>
3.1.2 Carcinoma em tumor misto
3.1.3 Carcinoma papilar (invasivo e não invasivo)
3.1.4 Carcinoma tubular
3.1.5 Carcinoma sólido
3.1.6 Carcinoma basalóide
3.1.7 Carcinoma cribriforme
<u>3.1.8 Carcinomas de tipo especial</u>
3.1.8.1 Carcinoma micropapilar
3.1.8.2 Carcinoma lobular pleomórfico
3.1.8.3 Carcinoma secretor
3.1.8.4 Mucinosocarcinoma
3.1.8.5 Carcinoma rico em lipídios
3.1.8.6 Carcinoma rico em glicogênio
3.1.8.7 Carcinoma de células escamosas
3.1.8.8 Carcinoma de células fusiformes
3.1.8.9 Carcinoma anaplásico
3.1.8.10 Carcinoma com diferenciação sebácea
3.2 <i>Neoplasias mioepiteliais</i>
3.2.1 Adenomioepitelioma maligno
3.2.1 Mioepitelioma maligno
<u>3.3 Sarcomas</u>
3.3.1 Fibrossarcoma
3.3.2 Osteossarcoma
3.3.3 Carcinossarcoma
3.3.4 Sarcoma em tumor misto
<u>3.3.5 Outros sarcomas</u>
3.3.5.1 Condrossarcoma
3.3.5.2 Lipossarcoma
3.3.5.3 Hemangiossarcoma
3.3.5.4 Filódiossarcoma

Fonte: Cassali (2020).

1.2 Quimioterapia como tratamento de neoplasias caninas e sua toxicidade

A quimioterapia é um tratamento comumente utilizado na medicina veterinária em pacientes com câncer, além de cirurgias e terapias de radiação. Os

antineoplásicos se dividem em duas classes: aqueles que têm a sua atividade em fase do ciclo celular e aqueles que têm sua ação independentemente da fase em que a célula se encontra no ciclo (DAGLI, 2017). As drogas citotóxicas empregadas nos protocolos quimioterápicos podem levar a remissão completa ou/e diminuir o tamanho de tumores, e conseqüentemente prolongar a vida do paciente (MACDONALD, 2009). Para o estabelecimento da quimioterapia é essencial saber que tipo de a gente o câncer é suscetível, e estabelecer parâmetros para que seja possível avaliar a resposta ao tratamento através de exame físico e de exames complementares diversos (DAGLI, 2017).

Ao se realizar um diagnóstico confiável do tipo de neoplasia através de biopsia e exames histopatológicos, é necessária uma avaliação completa antes de iniciar o tratamento quimioterápico, considerando que a condição física do animal é importante, principalmente em relação às alterações cardíacas, renais, hepáticas e hematológicas, como por exemplo, se há a presença de anemia e sua gravidade (DAGLI, 2017). A escolha do protocolo a ser seguido depende do grau histológico e agressividade do tumor, estágio da doença e do paciente, visto que a melhor terapia não necessariamente é a mais adequada para determinado indivíduo em particular (NELSON; COUTO, 2015).

A maioria dos agentes antineoplásicos, utilizados na medicina veterinária são drogas não seletivas, pois além de causarem danos nos tecidos neoplásicos, atingem os tecidos saudáveis que apresentam alta atividade mitótica no hospedeiro, como células da medula óssea e epitélio das vilosidades. A medula óssea possui populações de células denominadas *stem cells*, ou células-mãe, encarregadas pela formação dos elementos sanguíneos, como os eritrócitos, plaquetas, monócitos, granulócitos e linfócitos. Estas células sofrem constante proliferação e maturação, sendo um alvo natural para a ação dos agentes antineoplásicos, por esse motivo, quase todos fármacos quimioterápicos possuem efeitos mielotóxicos em graus variáveis, dessa forma mielossupressão é uma das toxicidades mais comum na prática. Outras complicações da quimioterapia relatadas são cardiotoxicidade, toxicidade pulmonar, neurotoxicidade, hepatopatias e nefropatias (DAGLI, 2017; NELSON; COUTO, 2015; RODASKI; DE NARDI, 2008).

A vincristina é um agente antineoplásico mais comum na medicina veterinária, sendo utilizada principalmente em protocolos de neoplasias como TVT, linfomas,

leucemia e sarcomas de tecidos mole. É classificada como um agente antimicrotúbulos por sua capacidade de interferir a divisão da célula em metáfase, afetando os microtúbulos que dão origem aos fusos encarregados pela mobilização dos cromossomos. Encontra-se dentro da classe dos Alcaloides da vinca, que são compostos orgânicos encontrados em plantas chamadas vinca rósea. Sua aplicação é via intravenosa, e se liga a componentes como proteínas e plaquetas, o que impede a passagem pela barreira hematoencefálica. Não é indicada para animais com doenças hepáticas graves, pois é biotransformada pelas enzimas CYP hepáticas e secretadas pelas vias biliares (DAGLI, 2017).

Em relação às alterações hematológicas, a vincristina pode induzir mielotoxicidade não acumulativa, com nadir leucocitário entre 7 e 9 dias. A trombocitopenia comumente não se manifesta com a utilização da Vincristina, pois ela atua elevando o número de plaquetas circulantes, através do aumento da fragmentação citoplasmática (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016). O estudo de Pérez et al. (2005) concluiu através da análise do hemograma que a utilização de Sulfato de Vincristina causa depressão na medula, levando quadros de anemia e leucopenia, dependente da dose administrada.

Dentro das classes dos Alcaloides da vinca, além da vincristina, existe a vimblastina, um agente antineoplásico indicado para o tratamento de mastocitomas, linfomas, carcinomas e tumores esplênicos. Seu mecanismo de atuação é semelhante da vincristina, na qual modifica a montagem dos microtúbulos. A sua metabolização é realizada parcialmente no fígado, dando origem ao composto ativo diacetilvimblastina, e é excretada nas fezes. Os seus principais efeitos adversos descritos são a grave mielossupressão induzida, resultando quadros de leucopenia, com menos frequência anemia e trombocitopenia. O período de nadir ocorre entre 4 e 7 dias após a aplicação do quimioterápico, podendo levar de 7 a 14 dias para a recuperação medular (DAGLI, 2017; DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016).

Cooper; Tsai; Bennet (2009) investigaram os efeitos adversos da combinação de protocolo quimioterápico utilizando vimblastina e lomustina em cães com mastocitoma através da avaliação do hemograma e do perfil bioquímico sérico. Os resultados mostraram que 54% dos pacientes apresentaram algum tipo de toxicidade, sendo a neutropenia derivada da mielossupressão um dos principais eventos adversos. Outros resultados mostraram que 3,5% dos pacientes

apresentaram toxicidade renal e outros 3,5% manifestaram toxicidade hepática, demonstrando um aumento de duas vezes a mais de alanina-aminotransferase (ALT) e fosfatase alcalina (FA) em comparação ao início do tratamento.

A lomustina é outro antineoplásico da classe dos alquilantes que possuem grupos alquil. São medicamentos que possuem sua ação independente do ciclo celular, e agem diretamente no DNA, portanto não acometem apenas células neoplásicas, afetando desde células em repouso a células em divisão (DAGLI, 2017). Esta droga pode ser empregada como um agente único ou fazer parte de protocolos com multidrogas, e ela é frequentemente utilizada como tratamento em neoplasias como mastocitoma, linfoma multicêntrico, linfoma epiteliotrópico e sarcoma histiocítico. Em relação aos seus aspectos farmacológicos, a lomustina apresenta alta solubilidade em lipídios, e penetra nas células por difusão passiva, atravessando de forma eficaz as membranas biológicas, é metabolizada no fígado e excretada via renal (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016).

Os efeitos mais graves relatados sobre o uso da lomustina são: depressão da medula óssea, e como consequência quadros de anemia, leucopenia e trombocitopenia, além da hepatotoxicidade e raramente toxicidade renal. O período de nadir ocorre geralmente em certa de 1 a 6 semanas após o tratamento (PLUMB, 2015). Os estudos de Kristal et al. (2004) mostraram que 61% dos cães após o tratamento com lomustina desenvolveram hepatotoxicidade: a maioria dos cães apresentaram elevação anormal das enzimas hepáticas analisadas, porém a ALT foi a enzima que se mostrou mais alterada, com a concentração equivalente onze vezes acima do valor de referência estabelecido.

A mielosupressão é caracterizada pelo declínio acelerado de leucócitos circulantes (leucopenia), de plaquetas (trombocitopenia) e de eritrócitos (anemia), dessa forma, o monitoramento hematológico de pacientes em quimioterapia é essencial para a prevenção de sepse com risco de vida e hemorragia secundária. Os hemogramas completos devem ser realizados semanalmente ou em semanas alternadas (dependendo do protocolo empregado), considerando que geralmente os agentes empregados possuem um nadir de 7 a 14 dias celulares (BILLER et al., 2016; KLUTHCOVSKY et al., 2020; RODASKI; DE NARDI, 2008).

A primeira alteração perceptível é leucopenia, devido a vida média dos granulócitos serem de apenas seis horas na circulação, sendo a neutropenia o

quadro mais sério de mielossupressão em razão da supressão da imunidade celular, com aumento significativo da suscetibilidade às infecções. A segunda alteração hematológica observada com frequência é a redução da concentração de plaquetas, caracterizando uma trombocitopenia considerando que a vida média das plaquetas são de 5 a 7 dias, no entanto as alterações de células percussoras dos eritrócitos são mais observadas em tratamentos de longa duração ou severos, em virtude da vida média duradora dos glóbulos vermelhos (aproximadamente 120 dias) (NELSON; COUTO, 2015; RODASKI; DE NARDI, 2008).

Os níveis de toxicidade podem ser classificados em leve, moderado e intenso, nos casos mais graves a hematotoxicidade é indicada pela leucopenia, na qual é caracterizada pela concentração <2 de leucócitos, a trombocitopenia pelos valores <40 de plaquetas (células $\times 10^3/\mu\text{l}$) e pela porcentagem do hematócrito menor que 15%, assim caso a contagem de neutrófilos esteja inferior a 2.000 células/ μL ou se a contagem plaquetária esteja abaixo de 40.000 μL células torna-se necessário à suspensão ou diminuição das doses dos agentes até a normalização das contagens celulares (HAHN; RICHARDSON, 1995; NELSON; COUTO, 2015; RODASKI; DE NARDI, 2008).

A grau de toxicidade hepática como resultado da quimioterapia depende da variação de agentes antineoplásicos adotados no tratamento quimioterápico, sabe-se que fármacos como L-asparaginase, bleomicina, bussulfano e lomustina são considerados agentes hepatotóxicos. A elevação dos níveis séricos de enzima como ALT e FA são os principais critérios laboratoriais bioquímicos para a identificação do dano hepático. Hahn; Richardson (1995) classifica os níveis hepatotoxicidade conforme os níveis séricos de ALT em cães: valores de ALT a partir de 300 – 500 UI/L são considerados como uma toxicidade hepática moderada, enquanto valores acima de 500 UI/L são classificados uma toxicidade grave.

Em situações de gravidade moderada, a disfunção hepática pode ser reversível após interrupção do agente antineoplásico aplicado, porém em casos graves a hepatotoxicidade pode levar até mesmo ao desenvolvimento de um quadro de cirrose hepática, comum em tratamentos prolongados (RODASKI; DE NARDI, 2008).

A nefrotoxicidade consequente da utilização de agentes citostáticos antineoplásicos não tem o mecanismo exato e bem definido explicado. Alguns relatos na literatura supõem que os danos ocorrem devido a filtração glomerular

insuficiente, levando a necrose secundária à ativação do sistema renina angiotensina aldosterona, sendo este o principal efeito tóxico da dose limitante (VILLALOBOS; KAPLAN, 2017).

Os efeitos tóxicos renais podem levar desde a elevação leve dos valores de creatinina sérica a insuficiência renal irreversível. A alteração da creatinina sérica deve ser constantemente monitorada, considerando que a elevação da concentração deste parâmetro pode ocorrer em uma semana após a administração do agente antineoplásico, indicando insuficiência renal na qual comumente é transitória e aguda, porém ocasionalmente pode ser irreversível. Caso os parâmetros de avaliação de função renal se apresentem alterados é necessário redução das doses, principalmente tratamentos que utilizam fármacos com a excreção via renal (RODASKI; DE NARDI, 2008; VILLALOBOS; KAPLAN, 2017).

Considerando que os efeitos adversos dos agentes antineoplásicos podem comprometer a saúde do animal, uma vez que pode ocorrer toxicidade hematológica, hepática e renal, torna-se necessário o monitoramento dos pacientes em quimioterapia com a realização de exames de hematologia, plaquetograma, leucograma e perfil sérico, como dosagem de alanina aminotransferase (ALT) e creatinina sérica antes de cada sessão de quimioterapia, como já está bem estabelecido na medicina humana. Assim, é possível observar alterações nos valores laboratoriais e comparar o efeito da medicação sobre o hemograma e função renal e hepática do paciente ao longo do tratamento, promovendo uma terapia ainda mais segura e individualizada.

OBJETIVOS

2.1 Objetivos Geral

Objetivou-se identificar o perfil epidemiológico de cães submetidos ao tratamento quimioterápico no Serviço de Clínica e Cirurgia Oncológica, SECCON do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia (UFU) e avaliar os efeitos adversos clínicos e laboratoriais destes pacientes.

2.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar os cães submetidos à quimioterapia com relação aos seguintes fatores individuais: sexo, peso, raça, estado reprodutivo, alimentação e moradia.
- Apontar os principais diagnósticos bem como seu grau histológico ou estadiamento clínico.
- Avaliar a frequência dos diferentes protocolos quimioterápicos utilizados, bem como dosagem e número de sessões realizadas.
- Estudar a relação dos parâmetros hematológicos e das dosagens de creatinina e ALT em cães tratados com vincristina, carboplatina e vimblastina;
- Analisar os principais efeitos adversos e sua relação com protocolo quimioterápico e as características individuais dos pacientes.
- Apontar as principais causas que levaram à suspensão das sessões de quimioterapia.
- Analisar os parâmetros hematológicos e as dosagens de creatinina e ALT antes e ao final do tratamento quimioterápico.

METODOLOGIA

3.1. Extração dos dados

Um estudo retrospectivo foi realizado com cães de diversas raças, peso e idade, que deram entrada no Serviço de Clínica e Cirurgia Oncológico – SECCON do Hospital Veterinário da UFU (HV-UFU) na cidade de Uberlândia - MG entre o período de junho de 2018 até dezembro de 2021. Os critérios de inclusão foram: presença do diagnóstico para neoplasia associado com a possibilidade de tratamento quimioterápico e prontuários que possuem informações suficientes para as análises.

Até o ano de 2019, os prontuários médicos eram descritos manualmente em papel. A partir do ano de 2020, os registros foram digitalizados por meio de uma plataforma (<https://simples.vet/>), e os dados de ambos os formatos foram extraídos. Os dados extraídos foram organizados por meio de uma planilha do Excel. Todos os dados foram desidentificados para garantir a confidencialidade e privacidade dos

proprietários dos animais, utilizando apenas o número de identificação do prontuário médico e o nome do animal.

Para a análise hematológica e bioquímica, foi estabelecido três etapas: etapa pré quimioterapia, durante e pós quimioterapia através da extração de dados de prontuários médicos disponibilizados pelo hospital veterinário. O momento pré quimioterapia foi definido pelo momento zero/controle, durante e pós quimioterapia. Com esses dados foi possível comparar os parâmetros hematológico entre as sessões e ao momento inicial.

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética Animal (CEUA) para avaliação da dispensa de um protocolo de parecer desse Comitê. O CEUA entendeu que o estudo dispensa um parecer devido à natureza retrospectiva da pesquisa (registro A009/21).

3.1 Variáveis analisadas e análise dos dados

As informações coletadas dos prontuários incluíam dados como raça, idade, gênero, estado de castração, diagnóstico principal, uso de medicamentos, grau histológico/estadiamento clínico do câncer, localização do tumor, seu tamanho e quantidade, se o animal tinha acesso à rua, categoria de porte, peso, avaliação do score corporal, ocorrência de efeitos adversos e o registro da última evolução do quadro de saúde no prontuário. Além disso, foram analisados parâmetros laboratoriais, como hemograma completo, níveis de ALT (alanina aminotransferase) e creatinina sérica. Esses exames são rotineiramente realizados no SECCON de acordo com os procedimentos de análises clínicas estabelecidos pela instituição, nos quais é realizada a contagem completa das células e posteriormente a confirmação do perfil leucocitário na lâmina.

O grau de neutropenia foi classificado de acordo com *Veterinary Cooperative Oncology Group* (VCOG-CTCAE v2), em que grau I corresponde aos valores de neutrófilos iguais a 1500/ μ L ou menores que o valor de referência. Grau II corresponde aos valores de neutrófilos entre 1000-1499/ μ L. Grau III corresponde aos valores de neutrófilos entre 500-999/ μ L e grau IV corresponde aos valores de neutrófilos menores que <500/ μ L (LEBLANC et al., 2021).

Os valores obtidos da análise hematológica e sorológica foram comparados por testes estatísticos pareados antes e após a quimioterapia. O tipo de distribuição dos dados foi verificado através do teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Para os

dados não paramétricos, foi utilizado Testes de Friedman e para os dados paramétricos foi utilizado o teste de ANOVA com medidas repetidas. O Teste de Tukey foi empregado como um teste *post-hoc* para examinar as discrepâncias entre as médias dos parâmetros hematológicos obtidos em três etapas distintas do estudo: a fase pré-quimioterapia, a fase durante a quimioterapia e a fase pós-quimioterapia. A homogeneidade das amostras foi analisada através do Teste de Mauchly. Se esse princípio foi violado, a correção de Greenhouse-Geisser foi aplicada. Outros testes de associação como o Teste Qui-Quadrado e Teste Exato de Fisher foram utilizados e sua força de associação foi demonstrada através dos Coeficientes V de Cramer ou Phi. Testes Binomiais para calcular a proporção entre as populações também foi realizado. Toda a análise estatística foi realizada através do *software* Jasp versão 0.17.3 (JASP, 2023).

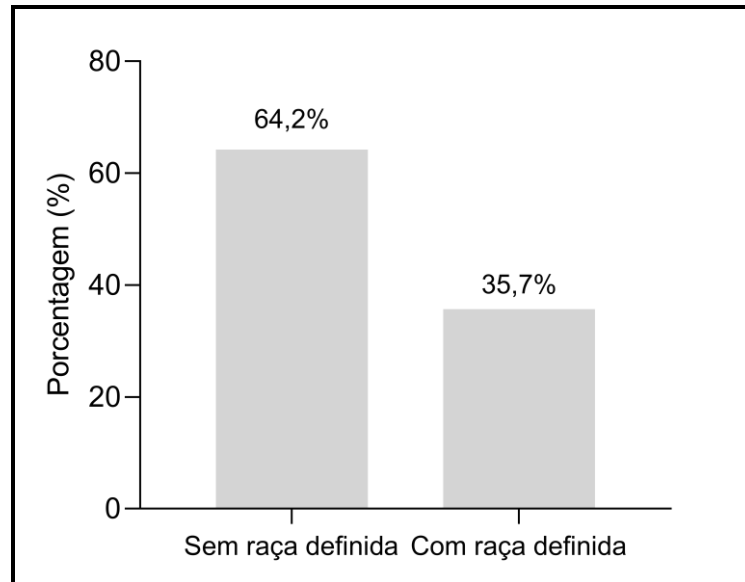
A Regressão de Cox foi utilizada para estimar a probabilidade de risco de desenvolvimento de neutropenia, levando em consideração vários fatores como sexo, idade, porte, diagnóstico, protocolos quimioterápicos, tipo de protocolo (drogas isoladas ou em combinação), tipo de tumores e presença de doenças concomitantes. Essa análise foi realizada no *software* Jamovi versão 2.4 (THE JAMOVI PROJECT, 2023).

RESULTADOS

4.1 Características gerais

Foram analisados um total de 182 prontuários. No que diz respeito à classificação por raças, constatou-se que os cães sem raça definida (SRD) foram os mais predominantes em comparação com os cães de raça definida (CRD), conforme ilustrado na Figura 1.

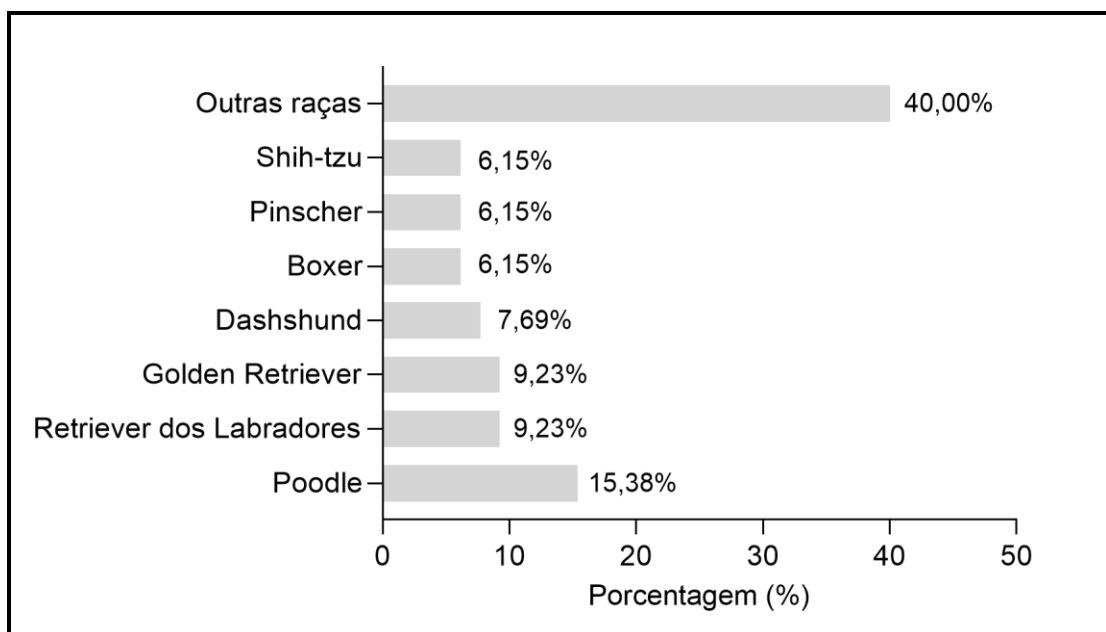
Figura 1- Distribuição dos casos estudados entre os grupos sem raça definida (n=117) e cães com raça definida (n=65).



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

No entanto, algumas raças específicas se destacaram com frequências significativas, como o Poodle, representando 15,4% (n=10) do total, seguido pelos Labradores Retrievers com 9,23%; (n=6), bem como os cães da raça Golden Retriever (9,23%; n=6), Dachshund (7,69%; n=5), Boxer (6,15%; n=5), Pinscher (6,15%; n=4) e Shih-tzu (6,15%; n=4), como apresentado na Figura 2.

Figura 2 - Porcentagem da ocorrência das raças mais frequentes no estudo.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Ao analisar os animais, os dados revelam uma proporção de fêmeas maior, representando 63,6% (n=116), em comparação com cães machos, que totalizam 36,2% (n=66). Quanto à faixa etária, os cães adultos surgem como os mais numerosos, abrangendo 59,3% (n=108) da amostra, seguidos pelos idosos, compreendendo 39,5% (n=72), enquanto os filhotes constituem uma parcela minoritária de 0,56% (n=1), conforme a classificação estabelecida por Goldston e Hoskings (1999). A média de idade foi calculada em 8 anos e 5 meses (desvio padrão: 3,9), variando entre 1 ano e 17 anos.

No que tange ao porte dos cães, a maioria se enquadra na categoria de porte médio, representando 45,6% (n=83) da população em estudo. Na sequência, estão os cães de porte pequeno, compreendendo 30,22% (n=55), seguidos pelos de porte grande, que correspondem a 24,1% (n=44) do total.

Na análise da variável "castração", constatou-se que a proporção de cães submetidos à castração e que receberam tratamento quimioterápico (60,33%; n=108) é superior à proporção de cães não castrados (39,6%; n=71) (p=0,007). No entanto, em dois prontuários essa informação não estava disponível (conforme Tabela 4).

Quanto à paridade, nos prontuários que continham essa informação, observou-se que 44,6% (n=21) das cadelas eram nulíparas, enquanto 40,4% (n=19) eram primíparas e somente 14,89% (n=7) eram múltiparas (sendo que essa informação estava ausente em 70 prontuários).

A variável "acesso à rua com supervisão" também foi avaliada, e os resultados indicaram que 70,5% (n=115) dos cães avaliados não tinham permissão para acessar a rua sem a supervisão do tutor, enquanto 29,4% (n=48) tinham acesso às ruas sem qualquer tipo de supervisão.

Em relação à dieta fornecida aos animais, observou-se que uma parcela significativa dos cães era alimentada com ração balanceada restrita, correspondendo a 55,6% (n=84) do total. Além disso, 36,4% (n=55) recebiam uma alimentação mista, composta por ração e comida caseira, enquanto somente 7,9% (n=12) consumiam exclusivamente comida caseira. Essa informação estava ausente em 31 prontuários. Estas informações estão destacadas na Tabela 6.

No que diz respeito ao ambiente de moradia dos animais, constatou-se que a maioria residia em casas, representando 74,4% (n=134) enquanto 8,33% (n=15)

viviam em apartamentos, 5,0% (n=13) habitavam as ruas, 5,0% (n=9) estavam em canis (abrigos) e 5,0% (n=9) viviam em fazendas. Apenas um prontuário não continha essa informação.

No que se refere às neoplasias mais frequentes, o tumor venéreo transmissível (TVT) representou 41,2% (n=75) dos casos, seguido pelo mastocitoma com 19,7% (n=36), carcinomas (principalmente mamários) com 13,7% (n=25), linfomas com 10,9% (n=20) e osteossarcoma com 2,7% (n=5), como ilustrado na Figura 3.

Tabela 6 - Comparação por proporção das principais características de cães em tratamento quimioterápico.

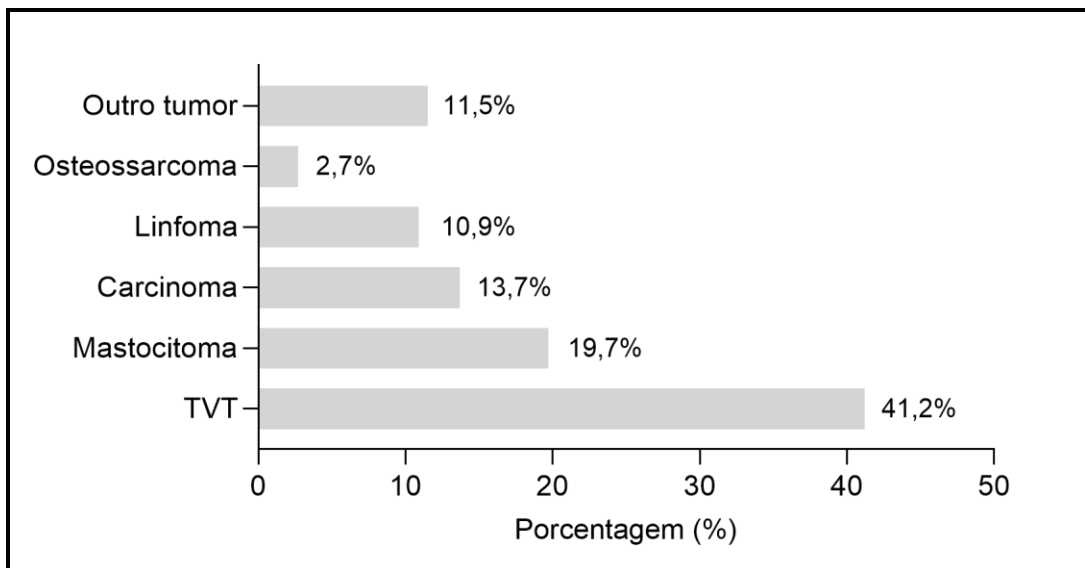
Fator	Cães em tratamento quimioterápico (n=182)	%	Valor de p*
Raça			0,01
Sem raça definida	177	64,2%	
Com raça definida	65	35,7%	
Sexo			0,01
Fêmea	116	63,6%	
Macho	66	36,2%	
Castração			0,007
Sim	108	60,3%	
Não	71	39,6%	
Idade			0,01
<4 anos	35	21,6%	
5 – 8 anos	44	27,1%	
9 -12 anos	52	32,0%	
>12 anos	31	19,1%	
Porte**			0,26
Pequeno	55	30,2%	
Médio	83	45,6%	
Grande	44	24,1%	
Score Corporal			0,004
Abaixo do ideal	13	7,2%	
Peso ideal	109	60,8%	
Sobrepeso	57	31,8%	
Tipo de Raça			0,01
Sem raça definida	117	64,2%	
Poodle	10	5,4%	
Labrador Retriever	06	3,2%	
Golden Retriever	06	3,2%	
Dachshund	05	2,7%	
Boxer	04	2,1%	

Shihtzu	04	2,1%	
Pinscher	04	2,1%	
Várias raças	26	14,2%	
Alimentação			0,001
Ração	84	55,6%	
Comida caseira	12	7,9%	
Ração + Comida caseira	55	55,6%	
Acesso a rua sem supervisão			< 0,01
Sim	48	70,5%	
Não	115	29,4%	

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

*Teste Binomial ($p < 0.05$); ** Porte de acordo com a classificação de American Kennel Club (2021).

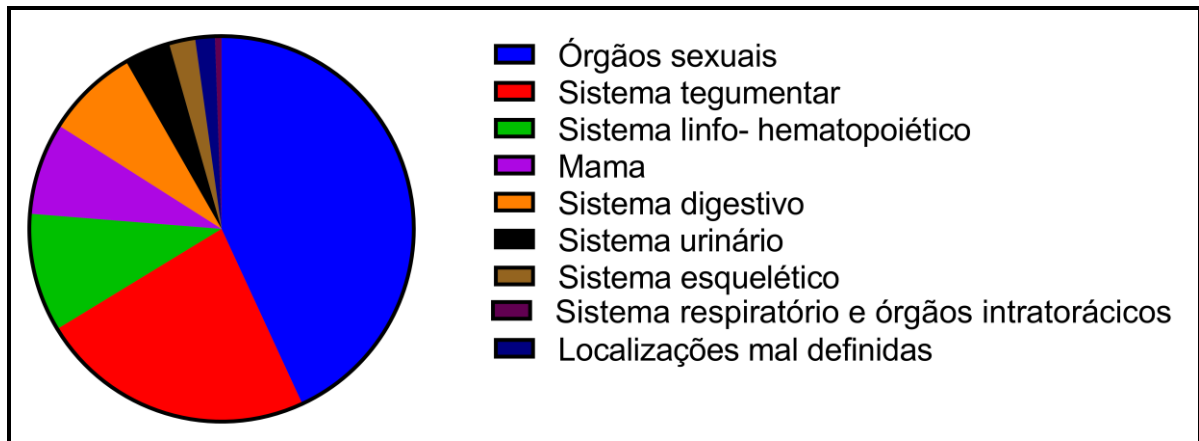
Figura 3 - Porcentagem da ocorrência das principais neoplasias em cães.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Em relação à localização dessas neoplasias, os órgãos sexuais foram os mais afetados, representando 43,09% ($n=78$), seguidos pelo sistema tegumentar (incluindo tecido conjuntivo, subcutâneo e outros tecidos moles) com 23,2% ($n=42$). O sistema linfo-hematopoiético atingiu 9,9% ($n=18$), a mama 7,69% ($n=14$), o sistema digestivo (incluindo cavidade oral e faringe) 7,73% ($n=14$), o sistema urinário 3,8% ($n=7$), o sistema esquelético 2,2% ($n=4$) e localizações mal definidas 1,65% ($n=3$). Acometimentos no sistema respiratório e órgãos intratorácicos corresponderam a 0,55% ($n=1$), conforme evidenciado na Figura 4.

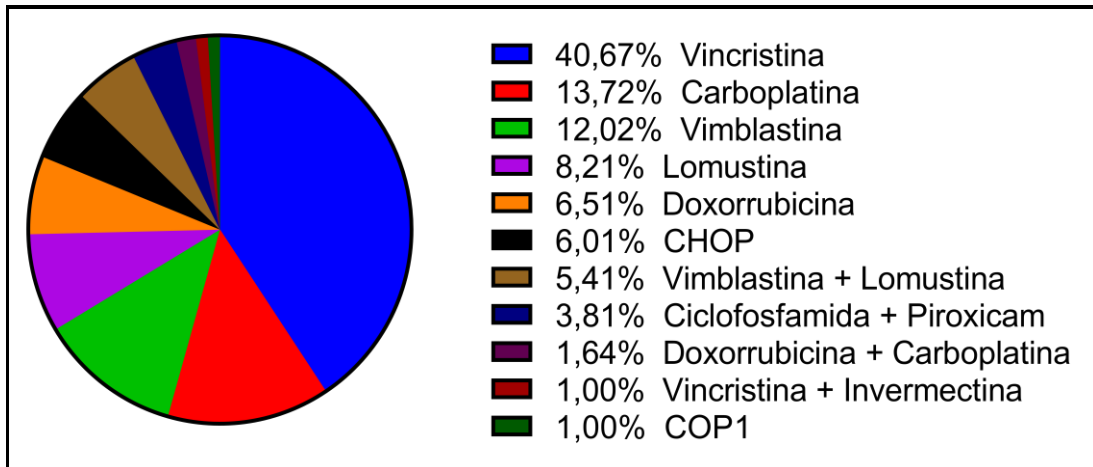
Figura 4 - Distribuição da localização das principais neoplasias tumores.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Quanto às modalidades das quimioterapia adotadas, a maioria, equivalente a 92,3% (n=168), escolheu o tratamento convencional. Uma proporção menor, 3,8% (n=7), optou pela abordagem combinada, que envolveu a terapia convencional em conjunto com a metronômica, sendo que esses casos específicos estavam associados à utilização de ciclosfosfamida e piroxicam.

Entre os protocolos quimioterápicos empregados, o alcaloide vincristina predominou, representando 40,6% (n=74) das escolhas, seguido por carboplatina (13,7%; n=25), vimblastina (12%; n=22), lomustina (8,2%; n=15), doxorubicina (6,5%; n=12), CHOP (ciclosfosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona) (6,0%; n=11), vimblastina + lomustina (5,4%; n=10), ciclosfosfamida + piroxicam (3,8%; n=7), doxorubicina + carboplatina (1,64%; n=3), vincristina + ivermectina (1,00%; n=2), COP1 (ciclosfosfamida, vincristina e prednisona) (1,00%; n=2) e outros (Figura 5).

Figura 5 - Frequência dos onze diferentes protocolos quimioterápicos encontrados.

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

A média de duração dos tratamentos foi de 5,29 semanas (desvio padrão: 4,2), com um mínimo de 2 semanas e um máximo de 19 semanas, variando conforme o protocolo. O número médio de sessões de quimioterapia realizadas foi de 3,1, variando de uma a 11 sessões (desvio padrão: 1,62). A Tabela 7 detalha a frequência dos regimes quimioterápicos por diagnóstico, além das dosagens médias correspondentes.

Tabela 7 - Frequência dos principais protocolos quimioterápicos utilizados nos principais diagnósticos e sua dosagem média.

Tipo de tumor	Protocolos	n (%)	Dosagem média
TVT	Vincristina	72 (96)	0,75 mg/m ²
	Vincristina + Ivermectina	2 (2,6)	0,75 mg/m ² / 0,4 mg/m ²
	Doxorrubicina	1 (1,3)	1 mg/m ²
Mastocitoma	Vimblastina	16 (44,4)	2,5 mg/m ²
	Lomustina	9 (25)	62,5 mg/m ²
	Vimblastina + Lomustina	10 (27,7)	2,4 mg/m ² /64,6 mg/m ²
	Ciclofosfamida + Corticoide	1 (2,7)	4 mg/1,3 mg
Carcinoma	Carboplatina	15 (62,5)	155 mg/m ²
	Ciclofosfamida + Piroxicam	2 (8,3)	10,5 mg/m ² /0,3 mg/kg
	Vincristina	1 (4,1)	2,0 mg/m ²
	Vimblastina	6 (25)	2,2 mg/m ²
Linfoma	CHOP	11 (57,8)	0,71 mg/m ² - Vincristina 258 mg/m ² - Ciclosfosfamida 5 mL – Doxorubicina 1 mg/kg – Prednisona
	Lomustina	6 (31,5)	68,3 mg/m ²

	COP 1	2 (10,5)	191 mg/m ² - Ciclofosfamida 0,71 mg/m ² - Vincristina 20 mg - Prednisona
Osteosarcoma	Carboplatina	3 (60)	275 mg/m ²
	Doxorubicina + Carboplatina	3 (40)	30 mg/m ² /250 mg/m ²
Outros tumores	Carboplatina	4 (21)	300 mg/m ²
	Ciclofosfamida + Corticoide	4 (21)	11 mg/4,3 mg
	Doxorubicina	11 (57,8)	12 mg/m ²

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

4.2 TVT

O TVT foi o diagnóstico mais comum encontrado nesta pesquisa, representando 41,4% da amostra total (n=75). Dos prontuários analisados, apenas 28 continham informações sobre a classificação do TVT por meio de exame citológico. Nesse grupo, 60,7% (n=17) foram classificados como TVT de aspecto plasmocitóide, 21,4% (n=6) como linfoide e 17,8% (n=5) como misto. Em média, os cães com TVT de característica linfoide passaram por 3,8 sessões (desvio padrão: 0,40), enquanto aqueles com TVT do tipo misto tiveram uma média de 4,2 sessões (desvio padrão: 1,09), e os do tipo plasmocitóide foram submetidos a uma média de três sessões (desvio padrão: 1,22).

As lesões localizadas exclusivamente nas regiões genitais foram mais prevalentes, abrangendo 81,3% dos casos (n=61), em comparação com lesões extragenitais, que foram observadas em 18,6% dos casos (n=14).

Cerca de 94,6% (n=71) dos animais não possuíam raça definida, 53,1% (n=34) possuíam acesso a rua sem supervisão e 50,6% (n=37) eram sexualmente intactos. Apenas quatro cães de raça definida receberam o tratamento para TVT, na quais eram da raça Boxer, Labrador e Pastor Alemão.

Maioria dos cães habitavam em casas (61,3%; n=46), seguido de rua (16%; n=12), apartamento (5,3%; n=7), abrigos (9,3%; n=7) e fazendas (8,0%; n=6). Em relação ao porte destes animais, 12% (n=9) eram de grande porte, 28% (n=21) eram de pequeno porte e 60% (n=45) de médio porte.

As análises mostraram que 72,9% (n=54) desses cães se encontravam dentro da faixa de classificação de peso ideal, 17,5% (n=13) foram classificados como sobrepeso, e apenas 9,3% (n=7) possuíam escore de condição corporal abaixo do ideal. Os cães que se alimentavam de ração seca restrita correspondem a 49,2% (n=31) seguido da alimentação mista (38,0%; n=24) e comida caseira (12,6%; n=8).

A média de idade correspondeu a 6,2 anos apresentando um intervalo de 1 ano a 14 anos (desvio padrão: 3,7).

A presença de TVT foi associada com a acessibilidade à rua sem supervisão ($p = <,001$), a raça ($p = <,001$), a castração ($p = <,001$), e a idade dos animais ($p = <,001$). Quanto ao tamanho do efeito medido pelo coeficiente V de Cramer, a acessibilidade à rua sem supervisão apresentou uma associação moderada entre as variáveis categóricas na tabela de contingência (0,41). Por outro lado, tanto a raça quanto a idade dos animais demonstraram uma forte associação entre as variáveis ($> 0,5$). As demais variáveis analisadas mostraram uma associação mais fraca (0,1). (Tabela 8).

Tabela 8 - Associação entre a presença de TVT e variáveis características dos cães.

Presença de TVT					
Acesso a rua	Não	Sim	Total	p-valor	V de Cramer
Não	84	30	144		
Sim	14	34	48	<,001*	0,41
Total	98	64	162		
Raça					
Não definida	46	17	117		
Definida	60	4	64	<,001*	0,52
Total	106	75	181		
Castração					
Não	33	37	70		
Sim	72	36	108	0,01*	0,19
Total	105	73	178		
Paridade					
Nulípara	15	06	21		
Primípara	10	09	19	0,4*	0,19
Múltipara	05	02	07		
Total	30	17	47		
Idade					
Até 4	10	25	117		
De 5 a 8	25	19	64	<,001*	0,52
De 9 a 2	41	10	44		
Acima de 12	25	06	55		

Total	101	60	161
-------	-----	----	-----

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

* Teste do qui-quadrado, $p < 0,05$.

4.3 Mastocitoma

O mastocitoma destacou-se como um dos tumores mais prevalentes entre os cânceres abordados. Sua incidência foi de mais de 19,7% nos cães que receberam tratamento quimioterápico. Ao categorizá-los de acordo com a classificação proposta por Patnaik, Ehler e Macewen (1984), a análise histológica indicou uma predominância de nódulos classificados como grau histológico II ($n=14$; 48,2%). Em sequência, encontramos nódulos com grau I e III ($n=11$; 37,9%; $n=4$; 13,7%, respectivamente). Entretanto, sete casos de mastocitoma não tinham informações disponíveis sobre o grau histológico conforme Patnaik, Ehler e Macewen (1984).

Entre os prontuários, apenas 24 apresentavam classificação de grau histológico segundo Kiupel et al. (2011). Destes, 50% ($n=12$) foram categorizados como mastocitoma de baixo grau, enquanto 50% ($n=12$) foram classificados como mastocitoma de alto grau. Cães diagnosticados com mastocitoma de alto grau histológico demonstraram quatro casos de metástase, enquanto aqueles com mastocitoma de baixo grau histológico apresentaram cinco ocorrências de metástase.

O estadiamento grau I constitui 15,6% da amostra, representando um grupo de 5 pacientes. Em seguida, o estadiamento grau II corresponde a 6,2% do total, englobando 3 pacientes. A maioria dos casos, 37,5%, se enquadra no estadiamento grau III, abrangendo um grupo de 12 pacientes. O estadiamento grau IV, com uma taxa de 12,5%, totaliza 4 pacientes. Por fim, o estadiamento grau V representa 28,1% dos casos, compreendendo um grupo de 9 pacientes. A recorrência tumoral ocorreu em 37,5% ($n=6$) dos animais, e dentro desse grupo, cerca de 50% ($n=3$) apresentaram metástase. A classificação adotada foi baseada na apresentada pela Conferência Veterinária do Sul da Europa (SEVC) (DALECK; ROCHA; FERREIRA, 2016).

Em termos de características do tumor, a maioria dos cães apresentava tumores solitários ($n=23$; 63,8%), enquanto 36,1% ($n=13$) tinham múltiplas lesões. Não foram identificadas associações estatisticamente significativas entre a presença de nódulos solitários/múltiplos e o grau histológico de Patnaik, Ehler e Macewen (1984) ($p=0,37$) ou com a ocorrência de metástase ($p=0,4$). Entre os cães com

tumores solitários, as localizações anatômicas mais comuns foram membros (26,3%, n=5), região inguinal (21,0%; n=5), local cutâneo não especificado (15,7%; n=3), cabeça (10,5%, n=2) e dorso (10,3%, n=2). As demais localizações, como tórax, pescoço e abdômen, apresentaram frequências semelhantes (5,2%, n=1) conforme descrito nas Tabelas 9 e 10. Essa informação estava presente em apenas 19 prontuários. Não foram encontradas associações entre a localização anatômica do tumor e o estadiamento clínico ($p=0,2$) ou a presença de metástase ($p=0,1$).

Tabela 9 - Frequência da localização do tumor solitário em cães com mastocitoma.

Localização	Frequência	Porcentagem
Abdômen	1	5,2%
Cabeça	2	10,5%
Cutâneo desconhecido	3	15,7%
Dorso	2	10,5%
Inguinal	4	21,0%
Membros	5	26,3%
Pescoço	1	5,2%
Tórax	1	5,2%
Total	19	100%

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Tabela 10. Relação do tamanho de tumor e a localização do tumor solitário.

Localização	Classificação em cm		Total
	< 3 cm	> 3 cm	
Abdômen	00	01	01
Cabeça	00	02	02
Cutâneo desconhecido	01	00	01
Dorso	01	01	02
Inguinal	02	03	04
Membros	02	03	05
Pescoço	00	00	00
Tórax	00	01	01
Total	06	11	17

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

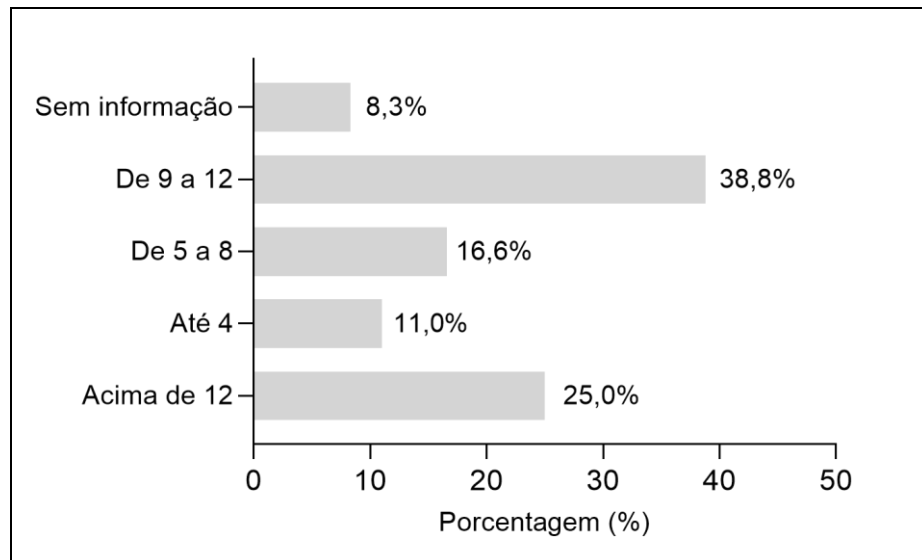
Ao analisarmos os dados referentes aos cães que manifestaram um único nódulo, conseguimos obter uma definição mais precisa quanto ao tamanho dos tumores. Os resultados indicaram que 68,7% (n=11) dos casos apresentaram tumores maiores que 3 cm, enquanto 31,2% (n=06) exibiram tumores menores que 3 cm. Os dados referentes ao tamanho do tumor foram disponíveis em apenas 17 prontuários.

Adicionalmente, dentre os 17 animais com registro do tamanho do único nódulo identificado, identificou-se uma relação estatisticamente significativa e substancialmente forte entre o tamanho do tumor e o estadiamento clínico ($p=0,01$; coeficiente V de Cramer: 0,7). Nesse contexto, cães cujos tumores excediam 3 cm

em dimensão demonstraram ter prognósticos menos favoráveis, com um maior número deles sendo classificados nos Estágios III (n=6) e V (n=6).

A idade média dos cães diagnosticados com mastocitoma foi calculada em 9,5 anos. Os registros abrangeram um intervalo (valor máximo-valor mínimo) que variou entre 17 anos e 3 anos (com um desvio-padrão de 3,5), conforme ilustrado na Figura 6.

Figura 6 - Frequência da classificação de idade de cães com mastocitoma.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Dentre esses animais, observou-se uma proporção maior de fêmeas, correspondendo a 69,4% (n=25), em comparação com a proporção de machos, que totalizou 30,55% (n=11) (p=0,02). A maioria eram cães com raça definida (55,5%; n=20), e as principais raças definidas encontradas estão listadas na Tabela 11.

Em relação porte, 41,66% dos cães eram de pequeno porte (n=15), seguidos pelos de médio porte (30,55%; n=11) e por fim, de grande porte (27,77%, n=10). Quanto à castração, os resultados revelaram que 62,85% (n=22) dos animais haviam sido castrados, enquanto 37,14% (n=13) não passaram por esse procedimento (p=0,01).

No que diz respeito à variável de habitação, a grande maioria dos animais, ou seja, 80,55% (n=29), residia em casas. Adicionalmente, 16,66% (n=6) estavam em apartamentos, e somente 2,77% (n=1) viviam em sítios ou fazendas.

Quanto à alimentação, a maioria dos animais diagnosticados com mastocitoma era alimentada predominantemente com ração balanceada restrita,

totalizando 54,19% (n=71). Além disso, 39,6% (n=52) recebiam uma alimentação mista, enquanto 6,1% (n=8) se alimentavam principalmente de comida caseira.

Tabela 11 - Frequência das raças mais frequentes diagnosticada com mastocitoma.

Especificação da raça	Frequência	%
Pinscher	3	15%
Poodle	3	15%
Boxer	1	5%
Bulldog Frânces	1	5%
Cocker	1	5%
Dachshund	2	10%
Fila	1	5%
Golden Retriever	1	5%
Labrador	1	5%
Maltês	1	5%
Pitbull	1	5%
Pug	1	5%
Retrivier dos Labradores	1	5%
Shar-pei	1	5%
Yorkshire	1	5%
Total	20	100%

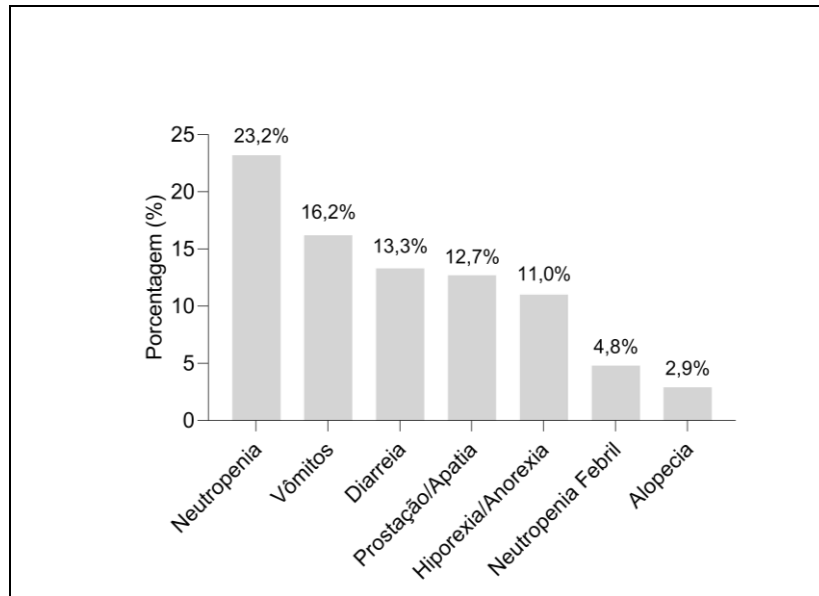
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

4.4 Efeitos adversos

Dentre os 182 animais inicialmente avaliados, 172 deles seguiram com o tratamento, possibilitando a análise dos efeitos adversos. Destes, cerca de 51,7% (n=89) apresentaram efeitos adversos. Os principais eventos relatados (cabe ressaltar que um cão pode experimentar mais de um evento colateral) foram neutropenia (23,2%; n=40), seguido por vômitos (16,2%; n=28), diarreia (13,3%; n=23), prostração/apatia (12,7%; n=22) e anorexia/hiporexia (11,0%; n=19). Também se verificou a ocorrência de neutropenia febril (4,8%; n=8) e, por último, alopecia (2,9%; n=5). Esses dados estão ilustrados na Figura 7 e detalhados na Tabela 12.

Não foram registrados dados referentes à gravidade dos efeitos adversos, exceto no caso de neutropenia, devido à ausência dessas informações nos prontuários.

Figura 7- Frequência de principais eventos de efeitos adversos relatados em porcentagem.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Tabela 12 - Número de efeitos adversos por regime quimioterápico.

Protocolos	Neutropenia febril	Vômitos	Prostração/Apatia	Inapetência /Anorexia	Alopecia	Diarreia	Neutropenia
Vincristina	3	14	6	7	0	7	19
Carboplatina	1	7	5	4	0	4	8
Vimblastina	0	3	2	3	1	2	4
Lomustina	3	0	2	0	0	1	2
Doxorrubicina	0	0	3	2	2	3	1
CHOP	0	1	0	1	1	2	1
Vimblastina + Lomustina	1	1	2	0	0	3	1
Ciclofosfamida + Piroxicam	0	1	1	1	1	1	0
Doxorubicina + Carboplatina	0	0	0	0	0	0	1
Vincristina + Ivermectina	0	0	1	1	0	0	1
COP 1	0	1	0	0	0	0	2
Total	08	28	22	19	05	23	40

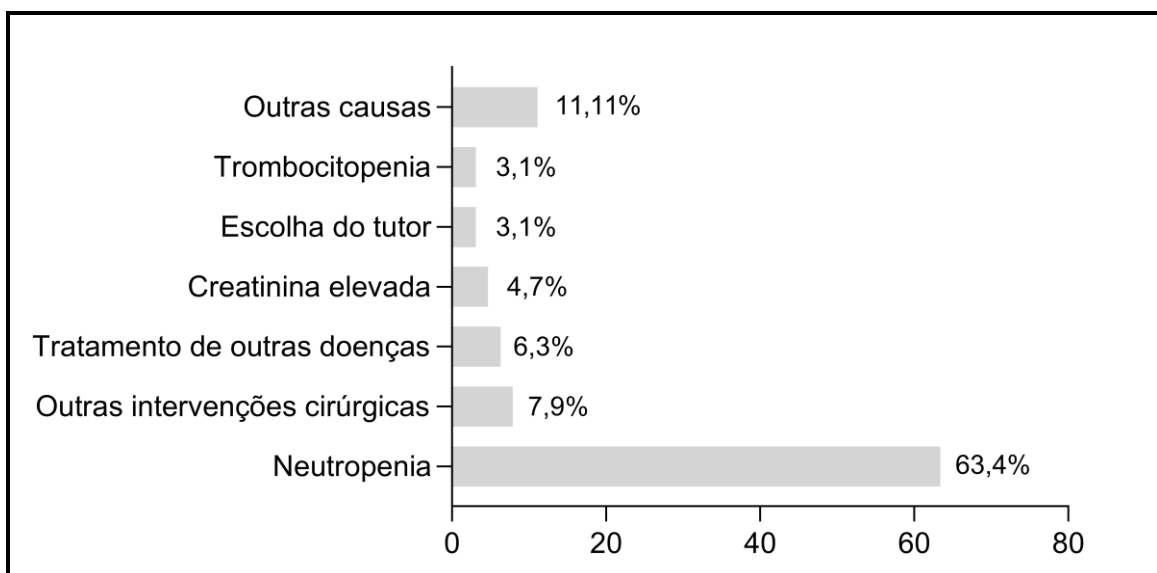
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Cerca de 36,3% (n=63) dos cães examinados experimentaram a suspensão ou adiamento de sessões de quimioterapia. Essas pausas foram mais comuns após a primeira sessão, afetando 46,6% (n=29) dos casos, seguidas por interrupções após a segunda sessão com 33,3% (n=21), após a terceira sessão com 17,4% (n=11), após a quarta sessão com 1,5% (n=1) e após a quinta sessão com 1,5% (n=1) (ver Tabela 13).

A principal razão para a suspensão das sessões de quimioterapia foi a ocorrência de neutropenia, responsável por cerca de 63,4% (n=40) das interrupções observadas nos 63 animais afetados. Outros motivos incluíram a necessidade de intervenção cirúrgica (7,9% n=5), pausa na quimioterapia para tratar outras doenças (6,3% n=4), aumento dos níveis de creatinina (4,7% n=3), escolha do tutor (3,1%; n=2), trombocitopenia (3,1% n=2) e diversas outras causas (11,11%; n=7), como evidenciado na Figura 8.

A ocorrência de suspensão do tratamento devido à neutropenia foi significativamente maior do que a suspensão por outras causas ($p=0,04$), enfatizando a necessidade de utilizar medicamentos que minimize a mielossupressão, causada pelos antineoplásicos, como Fator Estimulador De Colônias Granulocitárias (G-CSF) (Tabela 14). Além disso, a ocorrência de neutropenia frequentemente demandou pausas e reavaliações dos parâmetros sanguíneos entre sessões, afetando o cronograma do tratamento planejado.

Figura 8 - Principais causas de suspensão de tratamento relatadas nos prontuários.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Tabela 13 - Eventos de suspensões (n=63) após cada ciclo de tratamento por protocolo quimioterápico devido a várias causas.

Protocolos	Após ciclo 1	Após ciclo 2	Após ciclo 3	Após ciclo 4	Após ciclo 5	Total
Vincristina	12	12	04	00	01	29
Carboplatina	03	01	04	00	00	08
Vimblastina	05	01	00	00	00	06
COP 1	01	01	00	00	00	02
Lomustina	02	02	01	00	00	05
Doxorrubicina	02	02	02	00	00	06
CHOP	01	00	00	00	00	01
Vimblastina + Lomustina	01	00	00	00	00	01
Ciclofosfamida + Piroxicam	02	01	00	00	00	03
Doxorubicina + Carboplatina	00	00	00	01	00	01
Vincristina + Ivermectina	00	01	00	00	00	01
Total	29	21	11	01	01	63

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Tabela 14 – A relação entre a proporção de suspensões de tratamento devido a outras causas e a proporção relacionada à causa de neutropenia.

Causas da suspensão	N total	Proporção	Valor de p
Neutropenia	40	63,5%	0,043
Outras causas	23	36,5%	
Total	63	100%	

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

* Teste do binomial, $p < 0,05$.

4.4.1 Neutropenia

Um total de 182 prontuários foram inicialmente avaliados no período entre junho de 2018 e dezembro de 2021. Entretanto, dez prontuários foram excluídos da análise devido à interrupção do tratamento (limitando-se ao exame pré-quimioterapia) ou à alteração de tratamento durante os ciclos.

Dentre os animais avaliados, aproximadamente 23,3% (n=40) apresentaram neutropenia. Dentro desse grupo, oito animais enfrentaram episódios de neutropenia febril. Quanto à distribuição dos graus de neutropenia, observou-se a seguinte proporção: grau I (40%, n=16), grau II (12,5%, n=5), grau III (25,0%, n=10) e grau IV (22,5%, n=9)

A neutropenia ocorreu predominantemente após a primeira sessão de quimioterapia, representando 47,5% dos casos (n=19). Ademais, a neutropenia também foi observada em sessões subsequentes, com 35% (n=14) dos cães apresentando neutropenia após a segunda sessão de quimioterapia e 10% (n=4) após a terceira sessão.

A administração do G-CSF foi necessária para 7,6% (n=13) dos cães, sendo que 77,7% (n=7) responderam ao tratamento, alcançando valores de neutrófilos acima da referência.

O uso de antibióticos antes do tratamento quimioterápico ocorreu em 29,2% (n=52) dos casos, geralmente associado a tratamentos pós-cirúrgicos ou infecções, comumente utilizando a Amoxicilina. O uso de antibióticos durante o tratamento, em ocorrência da neutropenia, foi registrado em 10,1% (n=18) dos casos.

Todos os animais (n=40) desenvolveram neutropenia e tiveram seus ciclos de quimioterapia adiados por alguns dias. Entre os casos adiados, os animais tratados com carboplatina representaram 40% (8/20), seguidos por vincristina com 26,3% (19/72), vimblastina com 18,18% (4/22), lomustina com 13,33% (2/15), 100% (2/2) para a COP1 e 12,20% (5/41) para os demais protocolos.

As neoplasias mais frequentes associados com neutropenia foram os tumores venéreos transmissíveis (TVT) com 43,0% (n=74), mastocitoma com 20,3% (n=35), carcinomas com 12,2% (n=21), linfomas com 11,0% (n=19) e osteossarcoma com 2,9% (n=5).

Os protocolos de quimioterapia associados à neutropenia incluíram vincristina, carboplatina, vimblastina, lomustina, COP1 e outras drogas (uma ocorrência de neutropenia). A duração média dos tratamentos foi de 5,3 semanas (desvio padrão: 4,77), com intervalo variando de duas a 19 semanas, dependendo do protocolo específico. A média de sessões de quimioterapia administradas foi de 3,1, variando de uma sessão a um máximo de sete sessões (desvio padrão: 1,37).

Comparando os grupos com e sem neutropenia, observou-se uma diferença significativa nas contagens médias de neutrófilos após a primeira, segunda e terceira sessões. Nas duas primeiras sessões, o grupo com neutropenia apresentou contagens médias de neutrófilos mais baixas em comparação ao grupo sem neutropenia. No entanto, a partir da terceira sessão, houve um aumento nos valores

de neutrófilos no grupo com neutropenia, superando o grupo sem neutropenia (Tabela 15).

Apenas dois animais com neutropenia grau II e IV faleceram durante o tratamento quimioterápico. Um animal foi eutanasiado e ambos não receberam tratamento com G-CSF. As diferenças nas proporções entre as variáveis categóricas nos grupos com e sem neutropenia são observáveis na Tabela 16.

Tabela 15 - Diferenças nas variáveis quantitativas entre o grupo com neutropenia e o grupo sem neutropenia.

Fatores	Neutropênicos (N=40)	Não neutropênicos (N=132)	Valor de p
Idade (anos):			0,4
Média± DP	8,93 ±3,7	8,2 ± 4,09	
Peso (Kg):			0,1
Média ± DP	13,7± 8,6	16,8 ± 10,3	
Neutrófilos (10³/μL)			
Pré quimioterapia - Média ± DP	10420 ± 12803	8524 ± 5121	0,8
Após primeira sessão - Média ± DP	4689 ± 5163	6824 ± 4805	0,002
Após segunda sessão - Média ± DP	4128 ± 2862	8337 ± 6462	<0,01
Após terceira sessão - Média ± DP	11584 ± 19131	10406 ± 8337	0,05
Após quarta sessão - Média ± DP	5029± 2752	7104 ± 6287	0,7

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

DP: desvio padrão; valor-p calculado com o teste t de Student (idade), teste U de Mann-Whitney (peso e contagem de neutrófilos).

Tabela 16 - Diferenças de proporção entre variáveis categóricas entre o grupo com neutropenia e o grupo sem neutropenia.

Fator	Total (N=172)		Neutropênicos (N=40)		Não- Neutropênicos (N=132)	
Sexo						
Fêmea	111(64,5%)	p<0,01	28 (70,0%)	p=0,017	83 (62,9%)	p=0,004
Macho	61 (35,5%)		12 (30,0%)		49 (37,1%)	
Idade (anos)						
<4 anos	34 (24,4%)	p=0,240	05 (13,5%)	p=0,184	29 (25,2%)	p=0,549
5 – 8 anos	42 (27,6%)		13 (35,1%)		29 (25,2%)	
9 -12 anos	46 (30,3%)		12 (32,4%)		34 (29,6%)	
>12 anos	30 (19,7%)		07 (18,9%)		23 (20,0%)	
Castração						
Sim	100 (59,2%)	p= 0,017	29 (72,5%)	p=0,006	71 (55,0%)	p=0,291
Não	69 (40,8%)		11 (27,5%)		58 (45,0%)	

Protocolos						
Vincristina	72 (41,8%)		19 (47,5%)		53 (40,1%)	
Carboplatina	20 (11,6%)		08 (20%)		12 (0,9%)	
Vimblastina	22 (12,7%)	p<0,01	04 (10,0%)	p<0,01	18 (13,6%)	p<0,01
Lomustina	15 (8,0%)		02 (5,0%)		13 (9,0%)	
COP 1	02 (1,0%)		02 (5,0%)		0 (0%)	
Outras Drogas	41 (23,8%)		05 (12,5%)		36 (27,7%)	
Diagnóstico						
TVT	74 (43,0%)		20 (50%)		54 (40,9%)	
Mastocitoma	35 (20,3%)		07 (17,5%)		28 (21,2%)	
Carcinoma	21 (12,2%)	p<0,01	03 (7,5%)	p<0,01	18 (13,6)	p<0,01
Osteossarcoma	05 (2,9%)		02 (5,0%)		03 (2,2%)	
Linfoma	19 (11%)		03 (7,5%)		16 (12,1%)	
Outros tumores	18 (10,4%)		05 (12,5%)		13 (12,1%)	
Raças						
Sem raça definida	110 (63,9%)		29 (72,5%)		81 (61%)	
Poodle	10 (5,0%)		01 (2,0%)		09 (6,0%)	
Labrador Retriever	05 (2,0%)		01 (2,0%)		04 (6,0%)	
Golden Retriever	06 (3,0%)		0 (0%)		06 (4,0%)	
Boxer	04 (2,0%)	p<0,01	0 (0%)	p<0,01	04 (3,0%)	p<0,01
Dachshund	05 (2,9%)		02 (5,0%)		03 (2,0%)	
Shihtzu	04 (2,0%)		01 (2,0%)		03 (2,0%)	
Pinscher	04 (2,0%)		02 (5,0%)		02 (1,0%)	
Outras raças	24 (13,9%)		04 (10,0%)		20 (15,0%)	

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

*valor p calculado com um teste binomial.

4.4.2 Neutropenia em diferentes regimes de quimioterapia e diagnóstico

Entre os diversos regimes quimioterápicos avaliados, a carboplatina registrou a maior proporção de eventos de neutropenia, alcançando 40% (8/20), considerando os protocolos com uma amostra superior a cinco. Na sequência, a vincristina apresentou uma taxa de 26,39% (19/72); a vimblastina contou com 18,18% (4/22), enquanto a lomustina registrou 13,3% (2/15). Outros protocolos, incluindo aqueles que envolviam combinações como vincristina associada a ivermectina, doxorrubicina, ciclofosfamida associada a piroxicam, doxorrubicina associada a carboplatina, CHOP, vimblastina associada à lomustina, alcançaram uma taxa de 12,5% (5/40). No caso específico do regime COP 1, somente dois animais receberam esse tratamento e apresentaram ocorrência de neutropenia.

A neutropenia febril ocorreu com mais frequência em cães submetidos a tratamentos com lomustina (3/15) e vincristina (3/72). Por outro lado, os cães tratados com carboplatina foram os que mais frequentemente necessitaram de intervenções terapêuticas com G-CSF (3/20) (Tabela 16). Ao considerar o tipo de tumor, os eventos de neutropenia ocorreram com mais frequência em cães diagnosticados com osteossarcoma (40%; 2/5), seguidos por TVT (27,0%; 20/74), mastocitoma (20%; 7/35), linfoma (15,7%; 3/19) e carcinoma (14,29%; 3/21). Outros tipos de tumores apresentaram uma taxa de 27,7% (5/18). No que diz respeito aos episódios de neutropenia febril, eles foram mais prevalentes em cães com TVT (3/74) e mastocitoma (3/36). Adicionalmente, cães com mastocitoma demonstraram maior incidência de tratamento com G-CSF (4/36) (Tabela 17).

Tabela 17 - Neutropenia, neutropenia febril, uso de G-CSF e atraso de dose relacionado à quimioterapia e por diagnóstico.

Protocolos	Número de pacientes	Casos neutropenia	% neutropenia	Casos NF	Uso G-CSF	Eventos de atraso da dose
Vincristina (0,75 mg/m ²)	72	19	26,3	03	03	19
Carboplatina (250 mg/m ²)	20	08	40,0	01	01	08
Vimblastina (2 mg/m ²)	22	04	18,1	00	00	04
Lomustina (70 mg/m ²)	15	02	13,3	03	03	02
COP 1 (50 mg/m ² /0,75 mg/m ² /20 mg) *	02	02	100	00	00	02
Outras Drogas	41	05	12,2	01	01	05
Diagnósticos						
TVT	74	20	27,0	03	03	20
Mastocitoma	35	07	20	03	03	07
Carcinomas	18	03	16,6	01	00	03
Linfoma	19	03	15,7	01	01	03
Osteossarcoma	05	02	40	00	00	02
Outros tumores	18	05	27,7	00	00	05

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

NF: Neutropenia febril; COP 1: Ciclofosfamida, Vincristina e Prednisona; G-CSF: fator granulócito estimulante de colônias; * 50 mg/m² de ciclofosfamida; 0,75 mg/m² Vincristina; 20 mg de prednisona.

Em relação aos ciclos que apresentaram mais eventos de neutropenia em cada protocolo, observou-se que a maioria dos regimes quimioterápicos gerou neutropenia principalmente após os ciclos um e dois, com uma redução no número de eventos após a terceira sessão (Tabela 18). A distribuição da gravidade dos

episódios de neutropenia para cada protocolo ao longo dos ciclos de quimioterapia pode ser visualizada na Figura 9.

Tabela 18 - Número de casos de neutropenia por ciclo de quimioterapia em cada regime.

Após qual ciclo ocorreu a neutropenia?							
Protocolos	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5	Total	Valor de p*
Vincristina	08	07	02	01	01	19	p<0,01
Carboplatina	05	01	02	00	00	08	
Vimblastina	04	00	00	00	00	04	
Lomustina	00	02	00	00	00	02	
COP 1	01	01	00	00	00	02	
Outras Drogas	01	03	00	01	00	05	

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

*Valor de p calculado com Teste Binomial.

Figura 9 - A distribuição dos graus de neutropenia com base no regime de quimioterapia.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Foi realizada uma análise de regressão de Cox para estimar a probabilidade de ocorrência de neutropenia, levando em consideração fatores previamente discutidos na literatura. Entretanto, apenas duas variáveis apresentaram significância estatística: regime de tratamento e porte do cão. Quanto ao porte dos cães, foi identificado que cães de pequeno porte têm um risco de 3,12 vezes maior de desenvolver neutropenia em comparação com cães de grande porte (intervalo de confiança de 95%: 1,11 – 8,78; $p=0,031$). Em relação ao protocolo de tratamento, o esquema COP1 apresentou um risco de 9,74 vezes maior de induzir neutropenia em comparação com o protocolo que utiliza carboplatina (intervalo de confiança de 95%:

1,92 – 49,36; p=0,006). Detalhes adicionais desses resultados estão disponíveis na Tabela 19.

Tabela 39 - Análise de Cox univariada com risco relativo e intervalo de confiança de 95%, para a neutropenia em cães em tratamento quimioterápico.

Fatores	Proporção	HR ajustado	IC95%	Valor p
Sexo				
Fêmea	111 (64,5%)	-	-	-
Macho	61 (35,5%)	0,75	0,38 - 1,47	0,403
Idade				
05 -10 anos	62 (40,8%)	-	-	-
< 5 anos	35 (23,0%)	0,54	0,22 - 1,36	0,195
>10 anos	55 (36,2%)	0,69	0,33 - 1,42	0,312
Porte*				
Grande	40 (23,3)	-	-	-
Pequeno	132 (76,7)	3,12	(1,11 – 8,78)	0,031
Diagnóstico de TVT				
Não	97 (56,7%)	-	-	-
Sim	74 (43,3%)	1,67	0,90 – 3,13	0,106
Diagnóstico de Mastocitoma				
Não	137 (79,7%)	-	-	-
Sim	35 (20,3%)	0,78	0,34 – 1,76	0,542
Protocolos				
Carboplatina	20 (11%)	-	-	-
Ciclofosfamida + Piroxicam	06 (3,5%)	0,00	0,00 – Inf	0,997
Doxorrubicina + Carboplatina	02 (1,2%)	1,65	0,20 – 13,31	0,641
Doxorrubicina	11 (6,4%)	0,20	0,02 – 1,56	0,124
Lomustina	15 (8,5%)	0,31	0,06 – 1,44	0,134
Vimblastina + Lomustina	09 (5,2%)	0,32	0,04 – 2,57	0,284
Vincristina	72 (41,9%)	0,90	0,32 – 2,06	0,797
Vincristina + Ivermectina	02 (1,2%)	1,49	0,04 – 11,96	0,709
CHOP	11 (6,4%)	0,29	0,04 – 2,30	0,241
COP 1	02 (1,2%)	9,74	1,92 – 49,36	0,006

Vimblastina	22 (12,8%)	0,51	0,15 – 1,69	0,269
Tipos de tumores				
Sólidos	153 (89%)	-	-	-
Hematológicos	19 (11%)	0,67	0,21 – 2,71	0,501
Tipo de protocolos				
Isolado	140 (81,4%)	-	-	-
Combinação	32 (18,6%)	0,79	0,33 – 1,88	0,593
Doenças Concomitantes				
Sim	44 (25,2%)	-	-	-
Não	128 (74,4%)	1,80	0,80 – 4,07	0,158

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

* Porte de acordo com a classificação de American Kennel Club (2022).

4.5 Avaliação Hematológica

4.5.1 Vincristina

O grupo tratado com vincristina foi composto por 72 animais, sendo 59,7% deles fêmeas (n=43) e 40,2% machos (n=29). A maioria dos cães que receberam vincristina tinha o diagnóstico de TVT, representando 98,6% (n=71) dos casos, enquanto um cão (1,38%) apresentou o diagnóstico de carcinoma de células transicionais. A maioria dos cães que receberam esse protocolo eram SRD (67%, n=93), com uma idade média de 6,5 anos (variando entre 1 e 17 anos; desvio padrão: 4,0).

Entre os cães com TVT, conforme as subclasses morfológicas propostas por Santos do Amaral et al., 2004, 59,2% (n=16) foram classificados como plasmocitoíde, 22,2% (n=6) como linfóide e 18,5% (n=5) como de aspecto misto. A idade média dos cães foi de 6,5 anos, com intervalo máximo-mínimo variando de 17 a 1 anos, com um desvio-padrão de 4,0. No que diz respeito à dosagem inicial da vincristina, a maioria dos cães (84,7%; n=61) recebeu uma dose de 0,75 mg/m², embora tenha havido variação entre 0,2 mg/m² e 0,75 mg/m². A dosagem média foi de 0,70 mg/m², administrada a cada 7 dias (desvio padrão: 0,12).

Dois animais foram excluídos das análises devido à associação com outros quimioterápicos nas sessões subsequentes (associação com ciclofosfamida) ou por terem realizado apenas o exame pré-quimioterapia. Foi observada uma redução

significativa apenas nos neutrófilos segmentados durante o tratamento quimioterápico em relação ao momento pós-quimioterapia ($p=0,009$), com aumento das contagens de células após a quimioterapia. Os leucócitos e linfócitos totais apresentaram comportamentos semelhantes, mas não exibiram diferenças significativas entre os momentos de tratamento. É importante mencionar que tanto os neutrófilos segmentados quanto os leucócitos e linfócitos permaneceram dentro do intervalo de referência estabelecido (Tabela 20).

A concentração de creatinina elevou-se durante o tratamento quimioterápico, mantendo-se, no entanto, dentro da faixa de referência, e não foi observada significância estatística ao comparar os momentos de pré, durante e após o tratamento. Em relação ao parâmetro ALT, houve uma diminuição durante o tratamento, mas os valores permaneceram dentro da faixa de recomendação e não apresentaram diferenças estatisticamente significantes.

Tabela 20 - Distribuição dos parâmetros hematológicos e bioquímicos de cães tratados com Vincristina (n=72) no momento pré quimioterapia, durante quimioterapia e pós quimioterapia.

Parâmetros	Pré-quimioterapia	Durante quimioterapia	Após quimioterapia	Intervalo de referência ^{1,2}	Valor de p
Hematócrito (%)	40,0 (8,6)	40,9 (7,4)	40,7 (8,2)	37 - 55	p= 0,4
Hemácias (10 ⁶ /μL)	6,1 (1,3)	6,3 (1,1)	6,4 (1,2)	5,5 – 8,5	p= 0,2
Hemoglobina (g/dl)	13,4 (3,1)	13,8 (2,8)	13,4 (2,9)	12 - 18	p= 0,3
Plaquetas (10 ³ /μL)	262,5 (182,7)	276,6 (134,1)	203 (104,3)	200 - 500	p= 0,3
Leucócitos (10 ³ /μL)	9599 (556,5)	4771 (280,8)	6603 (421,4)	6000 -17000	p= 0,1
Neutrófilos segmentados (10 ³ /μL)	8065 (546,3)	4269 (273,1)	12209 (639,7)	3000 - 11500	p= 0,01* PQ> DQ: p= 0,009*
Linfócitos (10 ³ /μL)	2411 (200,0)	2325 (204,6)	3556 (660,4)	1000 - 4800	p= 0,5
Creatinina (mg/dL)	0,80 (0,22)	0,84 (0,37)	0,64 (0,23)	0,5 – 1,5	p= 0,8
ALT (μL)	67,6 (173,3)	49,3 (20,5)	40,7 (20,2)	21 - 102	p= 0,1

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

¹Meyer & Harvey (2004) ² Kaneko et al. (2008); PQ: Pré-Quimioterapia; DQ: Durante quimioterapia; AQ: Após quimioterapia.

4.5.2 Carboplatina

O grupo de cães tratados com carboplatina foi composto por 25 animais, sendo que cinco deles foram excluídos da análise devido à associação da carboplatina com ciclofosfamida ou por terem realizado apenas o exame pré-quimioterapia. A maioria dos cães que receberam esse protocolo tinha raça definida (70%, n=14), com uma idade média de 10,7 anos (variando entre 1,6 e 16 anos; desvio padrão: 3,7). Dentre esses animais, 65% (n=13) foram diagnosticados com carcinoma, 15% (n=3) com osteossarcoma, 13,6% (n=3) com melanoma e 4,5% (n=1) com adenocarcinoma. As fêmeas foram mais frequentes, correspondendo a 75% (n=15), enquanto os machos foram 25% (n=5) do grupo. A dosagem da carboplatina variou entre os animais, com cerca de 65% (n=13) recebendo a dose de 300 mg/m², 25% (n=5) com a dose de 250 mg/m² e 10% (n=2) com a dose de 200 mg/m². A média das doses administradas foi equivalente a 277,5 mg/m² (desvio padrão: 34,3), e as sessões de quimioterapia eram geralmente realizadas a cada 21 dias.

Ao analisar as distribuições dos parâmetros hematológicos e bioquímicos, não foram observadas diferenças significativas nos valores de eritrócitos, que se mantiveram dentro das faixas de referência estabelecidas. Quanto aos valores de neutrófilos segmentados, foi possível observar uma queda durante o tratamento com carboplatina, seguida por um aumento após a quimioterapia. No entanto, essas variações não apresentaram significância estatística. Os níveis de creatinina e ALT também se mantiveram dentro das faixas de referência, sem evidência de diferenças significativas entre os momentos de pré, durante e após o tratamento com carboplatina (Tabela 21).

Tabela 24 - Distribuição dos parâmetros hematológicos e bioquímicos (em médias) de cães tratados com carboplatina (n=20) no momento pré quimioterapia, durante quimioterapia e pós quimioterapia.

Parâmetros	Pré-quimioterapia	Durante quimioterapia	Pós quimioterapia	Intervalo de referência ^{1,2}	Valor de p
Hematócrito (%)	39,9 (8,5)	40,9 (8,5)	40,2 (6,2)	37 - 55	p= 0,4
Hemácias (10 ⁶ /μL)	6,2 (1,29)	6,2 (0,14)	6,1 (0,8)	5,5 – 8,5	p= 0,3
Hemoglobina (g/dL)	14,1 (3,0)	13,7 (3,5)	14,1 (1,8)	12 - 18	p= 0,1
Plaquetas (10 ³ /μL)	417,9 (252,2)	309,1 (223,0)	332,5 (332,5)	200 - 500	p= 0,8
Leucócitos (10 ³ /μL)	10873 (595,2)	6825 (293,0)	15917 (791,4)	6000 -17000	p= 0,2
Neutrófilos segmentados (10 ³ /μL)	8065 (546,3)	4269 (273,1)	12209 (639,7)	3000 - 11500	p= 0,2
Linfócitos (10 ³ /μL)	1474 (901,1)	1606 (104,2)	1584 (971,2)	1000 - 4800	p= 0,5
Creatinina (mg/dL)	0,81 (0,28)	0,95 (0,58)	0,83 (0,14)	0,5 – 1,5	p= 0,7
ALT (μL)	58,9 (48,0)	69,8 (81,2)	57,7(41,2)	21 - 102	p= 0,7

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

¹Meyer & Harvey (2004) ²Kaneko et al. (2008).

4.5.3 Vimblastina

O grupo tratado com vimblastina foi composto por 22 animais, com 68,1% (n=15) de fêmeas e 31,8% (n=7) de machos. A maioria dos cães que receberam esse protocolo tinha raça definida (68,1%, n=15), com uma idade média de 10,04 anos (variando entre 3 e 14 anos; desvio padrão: 3,1). Os diagnósticos mais comuns nesse grupo foram mastocitoma (72,7%, n=16) e carcinomas (27,2%, n=3) (carcinoma urotelial e carcinoma de células transicionais). O grau I foi atribuído a 20,0% da amostra, o que corresponde a 3 casos. O grau II abrangeu a maioria, com 60,0% da amostra, totalizando 9 casos. Por fim, o grau III também representou 20,0% da amostra, envolvendo 3 casos. A dose média de vimblastina administrada foi de 2,04 mg/m², com doses variando de 2,00 mg/m² a 2,5 mg/m² (desvio padrão: 0,11).

Vale ressaltar que, em um único cão que teve o protocolo alterado para lomustina, as análises foram conduzidas apenas até a última sessão com vimblastina, e os dados das sessões posteriores não foram considerados.

Ao analisar os parâmetros, foi observada uma alteração significativa na média do hematócrito e das hemácias. Durante a quimioterapia, esses valores foram significativamente menores em comparação ao momento pré-tratamento, mas ainda permaneceram dentro dos valores de referência. Após a quimioterapia, houve uma elevação desses parâmetros, conforme apresentado na Tabela 22.

Tabela 22 - Distribuição dos parâmetros hematológicos e bioquímicos (em médias) de cães tratados com vimblastina (n=22) no momento pré quimioterapia, durante quimioterapia e pós quimioterapia.

Parâmetros	Pré-quimioterapia	Durante quimioterapia	Após quimioterapia	Intervalo de referência ^{1,2}	Valor de p
Hematócrito (%)	44,5 (8,5)	43,7 (7,9)	45,8 (5,0)	37 - 55	p= 0,03*
Hemácias (10 ⁶ /μL)	6,7 (1,3)	6,6 (1,1)	6,9 (0,8)	5,5 – 8,5	PQ > DQ: p= 0,04 p= 0,02*
Hemoglobina (g/dL)	15,5 (2,7)	15,0 (3,0)	15,5 (3,03)	12 - 18	PQ > DQ: p= 0,03 PQ < AP: p= 00,5 p= 0,1
Plaquetas (10 ³ /μL)	305,7 (132,7)	319,1 (127,6)	366,4 (731,3)	200 - 500	p= 0,8
Leucócitos (10 ³ /μL)	8955 (304,7)	10739 (634,4)	13380 (845,8)	6000 -17000	p= 0,2
Neutrófilos segmentados (10 ³ /μL)	6332 (269,9)	6485 (395,4)	7030 (614,2)	3000 - 11500	p= 0,4
	1621 (121,6)	2073 (163,3)	1819 (625,5)	1000 - 4800	p= 0,8
Linfócitos (10 ³ /μL)	0,87 (0,33)	0,85 (0,28)	0,67 (0,33)	0,5 – 1,5	p= 0,05
Creatinina (mg/dL)	72,1 (35,3)	92,3 (83,5)	79,0 (47,9)	21 - 102	p= 0,7

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

¹Meyer & Harvey (2004) ² Kaneko et al. (2008) PQ: Pré-Quimioterapia; DQ: Durante quimioterapia; AQ: Após quimioterapia

DISCUSSÃO

Das 182 fichas analisadas, a média de idade dos animais foi de 8 anos e 5 meses, e observou-se uma maior incidência em fêmeas. Estes achados estão em consonância com dados encontrados em pesquisas anteriores realizadas em outros hospitais veterinários universitários, onde se constatou que essas neoplasias são frequentes em animais de meia-idade (FORESTI et al., 2012). É relevante destacar que o câncer representa uma causa significativa de óbito em cães mais velhos (TRAPP et al., 2010), e à medida que os cães envelhecem, estão mais expostos a diversos fatores carcinogênicos, além de apresentarem um sistema imunológico potencialmente comprometido (LIMA et al., 2018).

Em estudos epidemiológicos anteriores, também foi observada uma maior ocorrência de câncer em fêmeas, como indicado por De Nardi et al. (2002). No entanto, esses pesquisadores associaram esse resultado principalmente ao câncer de mama, que era o tipo mais comum identificado, em contraste com os resultados do presente estudo, onde o TVT foi o câncer mais frequentemente observado entre os pacientes submetidos à quimioterapia. É importante salientar que este estudo em particular incluiu apenas casos de animais que receberam quimioterapia como parte do tratamento, enquanto o tratamento de eleição para o câncer de mama costuma ser a mastectomia (FOSSUM, 2015), o que pode explicar as diferenças observadas em relação à literatura consultada.

A maioria dos cães submetidos a tratamento quimioterápico foram cães sem raça definida (SRD). Essa tendência é consistente com os achados de estudos epidemiológicos anteriores, que também apontaram uma proporção mais alta de cães SRD em comparação com cães de raça definida (REYS et al., 2020; MENDONÇA et al., 2022). Além disso, esse resultado pode ser explicado pelo perfil dos pacientes atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia (HV-UFU), nos quais geralmente se trata de cães sem raça definida. (RICARTE, 2022). Adicionalmente, essa frequência pode ser explicada pela considerável população desses animais de estimação no Brasil, bem como pela maior procura por cuidados veterinários em hospitais universitários por parte da população de baixa renda (GOMES et al., 2009).

No que concerne aos cães de raça definida, os cães da raça poodle se destacaram, representando 15,38% da amostra, um resultado que se assemelha aos obtidos em outros estudos epidemiológicos (RIBEIRO, 2016; MENDONÇA et al., 2022). Essa frequência pode estar relacionada ao fato de que os poodles ganharam popularidade como animais de estimação devido ao seu caráter afável, alegre e leal, bem como à variedade de tamanhos e cores disponíveis, o que permite que as pessoas escolham de acordo com suas preferências (CONFEDERAÇÃO BRASILEIRA DE CINOFILIA, 2015). Por outro lado, em estudos prévios, o cão da raça poodle já foi mencionado como um fator de risco associado ao desenvolvimento de neoplasias cutâneas, tumores mamários e neoplasias na cavidade oral. (WITHROW; MACEWEN, 2013; OLIVEIRA; CORREIA; MORAIS, 2021).

Outras raças comuns incluíram o Golden Retriever e o Labrador Retriever, entretanto, esses resultados não coincidem com estudos epidemiológicos anteriores sobre cães submetidos à quimioterapia, onde as raças mais frequentemente observadas foram o Pinscher e o Pitbull (RIBEIRO, 2016; MENDONÇA et al., 2022). Essa discrepância pode ser atribuída às variações na popularidade de raças, que podem variar dependendo da região onde os estudos foram conduzidos (FORESTI et al., 2012).

O tratamento quimioterápico é fundamentado nos mecanismos de ação destrutiva das células neoplásicas ou na interrupção da sua proliferação. No entanto, essa ação citotóxica não é seletiva, afetando tanto células saudáveis quanto malignas. Um efeito colateral grave da quimioterapia é a mielossupressão, onde as células-tronco presentes na medula óssea, responsáveis pela produção de elementos sanguíneos, são frequentemente afetadas devido à sua constante proliferação e diferenciação. Isso as torna alvos naturais dos agentes quimioterápicos (DAGLI, 2017; NELSON; COUTO, 2015; RODASKI; DE NARDI, 2008).

A maioria dos cães avaliados neste estudo foi diagnosticada com TVT. Esses cães mais afetados por essa neoplasia tinham uma média de cinco anos de idade, não eram castrados, tinham acesso à rua sem supervisão, eram fêmeas e não possuíam raça definida. Essas características são consistentes com o perfil da doença, visto que cães jovens, errantes e sexualmente maduros são mais suscetíveis ao TVT, como também observado em estudos anteriores. Esses estudos

encontraram semelhantes resultados, onde a idade média variou entre quatro e cinco anos, a maioria eram fêmeas não castradas e muitos eram cães sem raça definida de médio porte. Porém, em alguns estudos, cães de grande porte foram mais afetados, provavelmente devido à presença desses cães em maior número nas ruas, o que difere dos achados deste estudo, onde a maioria eram cães de porte médio (BRANDÃO et al., 2002; CALVERT et al., 1982; PEREIRA et al., 2017b; ROGERS; WALKER; DILLON, 1998).

Em relação à localização dos tumores e à classificação citomorfológica, a maioria dos casos era de tumores genitais do tipo plasmocitoíde. Essas características são consistentes com o padrão observado em cães com TVT. O padrão plasmocitoíde é descrito como mais agressivo e de alta malignidade quando comparado a outros padrões citomorfológicos. Embora alguns estudos indiquem que esse padrão pode demandar um número maior de sessões de quimioterapia do que outros, no estudo atual, a média de sessões necessárias para completar o tratamento foi menor em comparação com outros tipos (DABUS et al., 2008; PEREIRA et al., 2017a).

A presença do TVT foi associada à falta de castração, pois um maior número de cães não castrados apresentava essa doença. No entanto, esse achado pode estar indiretamente relacionado às características predominantes nos animais afetados por essa neoplasia. A castração não apenas controla a reprodução, mas também reduz o interesse sexual dos cães, diminuindo comportamentos como fugas e interações de acasalamento, o que por sua vez limita a propagação de doenças de transmissão sexual (CARVALHO et al., 2021).

Outra neoplasia frequente foi o mastocitoma. A média de idade dos cães com essa neoplasia foi de 10 anos, com uma maior incidência entre cães de 9 a 12 anos, e cerca de 58,3% dos casos foram considerados idosos. Esse padrão de incidência em cães mais velhos também foi observado em estudos anteriores, onde a faixa etária com maior prevalência foi de 9 a 11 anos. Na literatura, já foi descrito que cães com mais de 10 anos têm 41,3 vezes mais chances de serem diagnosticados com mastocitoma em comparação com cães com menos de 2 anos de idade (SHOOP et al., 2015).

Apesar disso, a faixa etária dos cães afetados pelo mastocitoma variou de aproximadamente 3 a 17 anos, indicando que essa neoplasia pode afetar cães

adultos e idosos. O mastocitoma geralmente é associado a cães de raças definidas, no entanto, a maioria dos cães afetados nesse estudo eram sem raça definida. Isso pode ser influenciado pela casuística de atendimento do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia (HV-UFU), que atende predominantemente cães mestiços (BRAZ et al., 2017; COSTA-CASAGRANDE et al., 2008; MEDEIROS-RONCHI et al., 2018; ŚMIECH et al., 2019; THAMM; TUREK; VAIL, 2006).

Entre os cães não mestiços, as raças mais frequentes com mastocitoma foram Pinscher, Poodle e Dachshund. Esses dados contradizem a literatura, onde o mastocitoma foi associado a raças como Boxer, Pug e Staffordshire Bull Terrier (DE NARDI et al., 2022). No entanto, apenas um cão Boxer e um cão Pug fizeram parte da população deste estudo. Essas variações nas raças com maior incidência de mastocitoma podem estar relacionadas à região geográfica onde o estudo foi realizado, já que diferentes regiões podem ter preferências por raças específicas (PATNAIK; EHLER; MACEWEN, 1984; ŚMIECH et al., 2019).

A relação entre o sexo do animal e a predisposição para desenvolver mastocitoma ainda é contraditória. Neste estudo, a proporção de fêmeas afetadas era maior do que a de machos, o que corrobora com estudos anteriores. No entanto, pesquisas mais recentes apontam que a predisposição sexual não é clara e pode variar entre diferentes regiões (MARTINS et al., 2021).

A maioria dos cães afetados por mastocitoma foram considerados com sobrepeso, o que já foi relacionado como um fator de risco para o desenvolvimento dessa neoplasia. Essa associação pode ser explicada pela resistência à insulina causada pela obesidade, que resulta em um estado inflamatório de baixo grau e na ação de substâncias como leptina, resistina, fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e interleucina 6 (IL-6). Isso leva a um aumento na secreção de insulina e proteínas de ligação de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), que promovem crescimento celular, angiogênese, linfangiogênese e inibição da apoptose celular. Esses mecanismos podem estimular no crescimento tumoral (FOSAM; PERRY, 2020; LAQUAGLIA; ROBERTSON; LUNN, 2021; MARCHI et al., 2022; RENEHAN; ROBERTS; DIVE, 2008; WEETH et al., 2007).

Em relação ao tamanho do tumor, foi observada uma associação entre o tamanho e o estadiamento clínico. Cães com tumores maiores que 3 cm apresentaram prognósticos menos favoráveis (estadiamento clínico grau III e grau

V). Isso está de acordo com estudos anteriores que mostraram que o tamanho do tumor afeta negativamente a sobrevivência dos animais. No entanto, outros autores argumentam que o tamanho não influencia diretamente o comportamento do tumor, mas sim sua taxa de crescimento (MACY, 1985; MULLINS et al., 2006; SOUZA, 2016).

Nos dados analisados, foram utilizadas duas classificações de grau histológico para avaliar os mastocitomas: uma elaborada por Patnaik, Ehler e Macewen (1984) e outra por Kiupel et al. (2011). De acordo com a classificação de Patnaik, a maioria dos tumores foi classificada como grau histológico II e I, enquanto uma minoria foi classificada como grau III. Tumores de grau II geralmente têm um comportamento biológico imprevisível e podem se comportar como tumores de grau I ou até mesmo mais agressivos, como tumores de grau III. Eles são caracterizados por uma maior capacidade de invasão em tecidos vizinhos e mais profundos da pele, o que os torna mais propensos a disseminação para outras regiões do corpo. Tumores de grau III são extremamente agressivos, com invasão profunda nos tecidos e uma alta chance de metástase (MARTINS et al., 2021; TAMLIN; BOTTEMA; PEASTON, 2020).

No contexto deste estudo, a classificação conforme Kiupel et al. (2011) foi empregada, na qual os tumores foram categorizados como de baixo ou alto grau, com base na observação da morfologia do núcleo celular e na contagem de figuras mitóticas. Conforme os resultados, metade da amostra foi categorizada como de baixo grau, enquanto a outra metade foi classificada como de alto grau. Embora seja comumente esperado que tumores de alto grau estejam associados a um comportamento mais agressivo e um maior risco de recidiva e metástase, este estudo revelou que as metástases ocorreram com maior incidência em cães com tumores de baixo grau (MARTINS et al., 2021; TAMLIN; BOTTEMA; PEASTON, 2020).

Existem várias variáveis adicionais que podem ser consideradas para prever o comportamento biológico e estabelecer o prognóstico dos mastocitomas em cães, além da avaliação do grau histológico de Kiupel. Esses fatores abrangem a avaliação do estadiamento clínico, a taxa de crescimento e proliferação celular, a ocorrência de recidivas, a presença de sintomas sistêmicos, a raça do cão, o tamanho e localização do tumor, a detecção de mutações no gene c-kit, padrão KIT,

presença de doenças paraneoplásicas, além da graduação histológica de Patnaik. No entanto, é importante notar que a metástase foi observada em apenas um cão com mastocitoma de baixo grau (LONDON; THAMM, 2013; NATIVIDADE et al., 2014).

Em relação à neutropenia, a maioria dos cães apresentou neutropenia grau I, ou seja, valores de neutrófilos iguais a $1500/\mu\text{L}$. No entanto, 25% dos cães apresentaram neutropenia grau III ($500-999/\mu\text{L}$) e 12,5% apresentaram neutropenia grau IV ($<500/\mu\text{L}$), que é uma condição mais grave. A neutropenia, especialmente em níveis abaixo de 1000 neutrófilos/ μL , está associada a um maior risco de infecções graves, como sepse. A combinação de neutropenia com a queda da integridade do epitélio gastrointestinal pode levar à entrada de bactérias na circulação, aumentando o risco de sepse (CHUN; GARRETT; VAIL, 2008; MACDONALD, 2009).

A neutropenia foi o motivo principal para o adiamento das sessões de quimioterapia, e a proporção de cães que interromperam o tratamento devido a esse evento foi consideravelmente maior do que a proporção daqueles que não desenvolveram neutropenia. Essa prática é recomendada quando há neutropenia significativa para permitir a recuperação das células sanguíneas e evitar complicações graves da imunossupressão (KLUTHCOVSKY et al., 2020).

Em relação à idade dos cães, embora não tenha sido identificado como um preditor significativo de neutropenia neste estudo, foi observado que a idade média dos cães com neutropenia foi de 8,9 anos. Enquanto na medicina veterinária não parece haver uma relação clara entre idade e risco de neutropenia, na medicina humana, idosos geralmente apresentam um risco aumentado de neutropenia induzida por quimioterapia (ASLAM et al., 2023; BLAYNEY; SCHWARTZBERG, 2022; HARVEY, 2021; SORENMO et al., 2010).

Além disso, os dados sugerem que cães de pequeno porte apresentam um risco maior de desenvolver neutropenia em comparação com cães de grande porte. Isso pode estar relacionado ao fato de que a dosagem de quimioterapia é frequentemente baseada na área de superfície corporal, o que pode resultar em superdosagem relativa em animais pequenos e subdosagem em animais grandes (GURNEY, 1996; SORENMO et al., 2010; WANG; LEE; LIAO, 2016).

As evidências apontam para a inadequação e imprecisão da fórmula usada para calcular a área de superfície corporal, que muitas vezes resulta em dificuldades

na normalização da toxicidade dos medicamentos quimioterápicos. Além disso, o fato de que animais em tratamento quimioterápico frequentemente sejam cães mais idosos pode agravar a situação, uma vez que as funções hepática e renal podem estar comprometidas nesses animais, afetando a excreção do medicamento (GURNEY, 1996; SORENMO et al., 2010; WANG; LEE; LIAO, 2016).

Estudos anteriores já indicaram que cães submetidos ao uso de drogas citotóxicas como doxorrubicina e vincristina têm maior probabilidade de desenvolver sepse e neutropenia. No entanto, neste estudo, somente o protocolo COP1 apresentou relevância estatística nesse contexto, possivelmente devido aos dois animais que receberam essa medicação e desenvolveram neutropenia. O protocolo COP1, que inclui ciclofosfamida, vincristina e prednisona, é conhecido por causar oscilações mais acentuadas nas contagens de neutrófilos (FARO et al., 2008; SORENMO et al., 2010).

Em relação ao tipo de diagnóstico, um estudo anterior indicou que cães diagnosticados com linfoma e tratados com doxorrubicina ou vincristina têm maior propensão a desenvolver neutropenia, devido à natureza hematológica do linfoma. No entanto, neste estudo, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na taxa de risco entre cães com linfoma e outros tipos de tumores em relação à ocorrência de neutropenia (SORENMO et al., 2010).

A intervenção predominante para normalizar a contagem de neutrófilos foi o uso de fator estimulante de colônia para granulócitos recombinante (rG-CSF), que é uma citocina sintética utilizada para aumentar o número de neutrófilos. Esses fatores estimulam a produção e a sobrevivência dos neutrófilos, ajudando a combater a neutropenia induzida pela quimioterapia (LUCIDI; TAKAHIRA, 2007; OGUMA et al., 2005).

Além disso, outros efeitos adversos gastrointestinais, como diarreia, vômitos e anorexia/hiporexia, foram frequentes durante o tratamento quimioterápico. Esses sintomas podem ser causados por diversos fatores, como a ação direta das drogas no centro do vômito ou no sistema nervoso central, ou através de efeitos indiretos secundários à inflamação e danos gastrointestinais causados pelas drogas (KLUTHCOVSKY et al., 2020; MACDONALD, 2009).

Trombocitopenias (queda no número de plaquetas) e elevações de creatinina também foram efeitos adversos menos frequentes, porém, esses eventos levaram à

suspensão do tratamento. A trombocitopenia é a mielosupressão que ocorre com maior frequência após a neutropenia, embora raramente seja grave o suficiente para causar hemorragias espontâneas. A elevação da creatinina pode indicar problemas nos rins, que podem ser agravados pela quimioterapia (RODASKI; DE NARDI, 2008).

Apenas três animais experimentaram um adiamento de sessão devido ao aumento da creatinina, destes, dois eram cães idosos que haviam recebido tratamento com vincristina. Notavelmente, a vincristina, um quimioterápico utilizado, foi considerada segura para a função renal, não evidenciando lesões ou interferências na filtração renal. Apesar disso, investigações prévias sinalizaram que, em alguns casos, exposição a esses medicamentos resultou em lesões renais, sugerindo fatores de risco associados à nefrotoxicidade. Na medicina humana, tais riscos podem estar relacionados à idade avançada, gênero, comorbidades coexistentes e o uso de anti-inflamatórios não esteroides, inibidores de bomba de prótons, além de predisposição inata a reações adversas à medicação (PISCITANI et al., 2020; VANDERLEI et al., 2022).

Outro achado pouco abordado na literatura foi a elevado número de animais submetidos ao tratamento que não o concluíram. O estudo de Brandão et al. (2002) ressaltou a descontinuação do tratamento, relatando que 42,2% dos casos avaliados experimentaram tratamentos interrompidos, um percentual considerado elevado. O autor atribuiu esse comportamento possivelmente à extensão do tratamento, possivelmente influenciada pelo status socioeconômico dos tutores.

Cães submetidos à administração de vincristina apresentaram uma redução nos neutrófilos segmentados, marcadores cruciais para detectar neutropenia. Apesar da redução nas contagens celulares durante as sessões, a média não atingiu níveis que caracterizassem quadros de neutropenia, que é diagnosticada quando a contagem de células fica abaixo de 1.500 cel./ μ L (LEBLANC et al., 2021). A vincristina foi especialmente frequentemente empregada em cães com TVT, com 24% dos cães exibindo quadros de neutropenia confirmados e 41% categorizados como neutropenia de grau III (com valores de neutrófilos entre 500-999/ μ L). Esses achados estão alinhados com estudos similares de Furini et al. (2014), onde 26,08% dos casos de neutropenia em cães com TVT foram observados com valores

inferiores a 1.500 células/ μ L, e do estudo de Erunal-Maral; Findik; Aslan (2000), onde 25% dos cães tratados com vincristina exibiram neutropenia.

Esses resultados indicam o potencial mielossupressor da vincristina, um efeito bem documentado na literatura associado aos alcaloides de vinca. Este efeito deriva de sua ação citotóxica, que inibe a replicação das células da medula óssea (BRAZ; MARINHO, 2021; DAGLI, 2017; ISHIKAWA et al., 2009). Dada a abundância de neutrófilos, a leucopenia frequentemente acompanha a neutropenia (BRAZ; MARINHO, 2021). Eventos de neutropenia ocorreram principalmente após o primeiro ciclo de tratamento, alinhando-se ao fato de que cerca de 42,1% das suspensões de quimioterapia aconteceram nesse período. Isso está em concordância com a literatura, que aponta o nadir de neutrófilos entre 7 e 9 dias após a primeira sessão de vincristina (DAGLI, 2017; LANORE; DELPRAT, 2004). Em ciclos subsequentes, a incidência de neutropenia diminuiu, provavelmente devido à recuperação da medula óssea e aumento na contagem de células em questão, cessando a neutropenia em três a cinco dias (LANORE; DELPRAT, 2004).

No que diz respeito aos eritrócitos, observou-se que não houve variações significativas nos valores ao longo das sessões de quimioterapia, permanecendo dentro das faixas de referência, o que indica a ausência de anemia. Os valores normais de HCM e VCM corroboram essa observação. Essa estabilidade nos resultados pode ser atribuída à precisão das dosagens, especialmente considerando que a dose recomendada é de 0,5 a 0,75 mg/m² (FERREIRA et al., 2017; KLUTHCOVSKY et al., 2020; RODASKI; DE NARDI, 2008; SOUSA et al., 2000).

Em relação à creatinina, não foram observadas alterações significativas nos valores ao longo das sessões de quimioterapia. Isso está em consonância com pesquisas que indicam que a toxicidade renal não é um efeito colateral comum da vincristina. No entanto, outros estudos reportaram aumentos na creatinina em 61,11% dos cães com TVT tratados com vincristina, embora essa elevação seja na maioria dos casos dentro dos limites normais e sem sintomas clínicos evidentes (DAGLI, 2017; FERREIRA et al., 2017; GOODMAN; GILMAN, 2003; SIMERMANN, 2009; VANDERLEI et al., 2022).

No que concerne aos valores de ALT, não foram observadas diferenças entre os diferentes momentos de avaliação, mantendo-se dentro das faixas de referência (21 – 102 UI/L). Isso está em acordo com outros estudos que não associaram

toxicidade hepática à vincristina (GOODMAN; GILMAN, 2003; WITHROW; MACEWEN, 2019). Entretanto, a literatura também traz relatos de aumento das enzimas hepáticas pela vincristina, atribuído ao seu metabolismo hepático (BEHERA et al., 2012; SATISH KUMAR et al., 2018; SIMERMANN, 2009).

No grupo tratado com carboplatina, não foram observadas mudanças significativas nos exames hematológicos e bioquímicos, embora mielotoxicidade (neutropenia, trombocitopenia e anemia) seja conhecida como efeito adverso da carboplatina (RODASKI; DE NARDI, 2008). Em um estudo, 38,46% dos animais apresentaram neutropenia 18 a 19 dias após o tratamento (SAAM et al., 2011). A ausência de mudanças estatisticamente significativas nos parâmetros examinados sugere que, apesar desses efeitos, eles não foram pronunciados nesse grupo, apesar da frequência do evento ter sido alta. Ainda, a suspensão do tratamento ocorreu primordialmente em razão da neutropenia/leucopenia, que foi observada com maior frequência após os primeiros três ciclos de tratamento, seguindo a literatura que aponta o nadir da carboplatina geralmente entre 7 e 14 dias após sua administração (DAGLI, 2017; RODASKI; DE NARDI, 2008).

Em relação aos neutrófilos segmentados, suas contagens diminuíram após as sessões de quimioterapia, mas isso pode ser atribuído ao efeito mielossupressor da carboplatina, que, como único agente antineoplásico, não parece acumulativo e tende a ser reversível (CALVERT et al., 1982). A análise dos exames bioquímicos, especialmente da creatinina, não evidenciou alterações significativas, mantendo-se dentro da faixa de referência (0,5 a 1,5 mg/dL). Isso corrobora pesquisas anteriores que não indicam toxicidade renal como um efeito colateral frequente da carboplatina. Além disso, estudos destacam a baixa ou ausente nefrotoxicidade da carboplatina, uma vez que ela é menos reativa devido à presença de um grupo dicarboxilato em sua estrutura química, tornando-a menos propensa a se ligar a proteínas plasmáticas e facilitando sua excreção pela urina. Esse atributo é particularmente vantajoso em comparação com a cisplatina, que é conhecida por ter maior associação com nefrotoxicidade (SIDDIK et al., 1988).

A carboplatina, um análogo da cisplatina, emergiu como alternativa eficaz no tratamento do câncer, com resultados comparáveis. Sua vantagem reside na menor tendência a causar toxicidade devido à sua conversão mais lenta em espécies

reativas. Dessa forma, a carboplatina tem sido preferida em alguns casos devido a esse perfil mais benigno (DAGLI, 2017; NORTH; BANKS, 2009).

Estudos indicam que a toxicidade renal associada à carboplatina é baixa e, em muitos casos, inexistente, eliminando a necessidade de monitorar a diurese dos pacientes antes e após o tratamento, como é recomendado para cães tratados com cisplatina (ARGYLE; BREARLEY; TUREK, 2008; MORRIS J.; DOBSON, 2007; NORTH; BANKS, 2009). Embora potenciais efeitos nefrotóxicos da carboplatina tenham sido observados em modelos biológicos como camundongos *Swiss* e ratos *Wistar*, é importante ressaltar que os ratos *Wistar* foram mais afetados, e pesquisadores sugerem dar prioridade a esse modelo biológico para futuros estudos, uma vez que ele pode simular as lesões renais em cães (VEDANA et al., 2015).

A hepatotoxicidade, incluindo o aumento das enzimas hepáticas, não é um efeito secundário amplamente observado em relação à carboplatina, conforme destacado pela literatura (ARGYLE; BREARLEY; TUREK, 2008; DAGLI, 2017). Este estudo também reforçou essa constatação, uma vez que, apesar do aumento na atividade da ALT durante o tratamento quimioterápico com carboplatina, não foram observadas diferenças significativas entre os períodos subsequentes, e os valores permaneceram dentro dos intervalos de referência (21 – 102 UI/L).

Isso está em linha com um estudo realizado por Vail et al. (2002) que avaliou cães com osteossarcoma tratados com carboplatina na dose de 300 mg/m² a cada 3 semanas e não observou sinais de hepatotoxicidade. Além disso, um estudo em humanos identificou hepatotoxicidade associada à carboplatina somente em pacientes com doença hepática pré-existente, estabelecendo uma relação direta entre a presença de patologia hepática e a hepatotoxicidade induzida pela carboplatina (HRUBAN et al., 1991).

No grupo tratado com vimblastina, observou-se uma diminuição estatisticamente significativa tanto no hematócrito quanto na contagem total de células sanguíneas durante o período de quimioterapia, quando comparado aos níveis anteriores ao tratamento. Resultados similares também foram observados nos valores de hemácias. É importante ressaltar que, apesar dessa redução, os valores permaneceram dentro dos limites considerados normais e retornaram aos níveis anteriores após a conclusão da quimioterapia.

Esses achados são consistentes com outros estudos que também identificaram uma diminuição em pelo menos um dos parâmetros do eritrograma durante o tratamento, embora não tenham observado o desenvolvimento de anemias graves. Ademais, como observado neste estudo, a vimblastina não foi previamente associada a reduções significativas em outros componentes do eritrograma, contanto que seja administrada em doses inferiores a 3,5 mg/m² (BAILEY et al., 2008; KLUTHCOVSKY et al., 2020; THAMM; TUREK; VAIL, 2006).

Os neutrófilos são reconhecidos como uma das populações celulares mais afetadas pelos efeitos mielossupressores das drogas alcaloides de vinca, em virtude de sua alta taxa de replicação. Neste estudo, não se constatou uma redução nas contagens totais dessas células, com os valores se mantendo muito próximos dos níveis iniciais. Apesar disso, a neutropenia ocorreu após a primeira sessão de quimioterapia, sendo esse o ponto de menor valor de neutrófilos segmentados. No total, apenas quatro cães apresentaram neutropenia, e apenas um caso foi classificado como neutropenia grau IV. Essa observação também foi corroborada pelos valores de neutrófilos durante as quatro sessões de quimioterapia, que não demonstraram mudanças significativas. Outros estudos indicam resultados semelhantes em relação à vimblastina, com apenas 22% dos cães tratados apresentando quadros de neutropenia. Essa ausência de neutropenia grave está relacionada à adoção de doses inferiores a 3,5 mg/m², alinhando-se às dosagens empregadas neste estudo (2,0 mg/m² a 2,5 mg/m²) (HENRY et al., 2007; RASSNICK et al., 2008).

Um caso específico de neutropenia grave (grau IV) foi observado após a primeira sessão de tratamento com a dose de 2,0 mg/m². Nesse cenário, a idade avançada do cão pode ter contribuído para a manifestação desse quadro clínico. Animais idosos têm maior predisposição a desenvolver mielossupressão severa devido à fibrose e à redução das funções das células-tronco (VILLALOBOS; KAPLAN, 2017). É notável que, embora raros, já foram documentados casos de morte em cães após o tratamento com vimblastina devido à neutropenia grau IV (SERRA VARELA et al., 2016). Nesse estudo, o caso foi seguido por melhora após o uso de G-CSF, com um gradual aumento na contagem de neutrófilos nas sessões subsequentes.

Em relação aos exames bioquímicos, foi identificado um aumento na ALT durante e após o tratamento com vimblastina, apesar de não ter alcançado significância estatística. Esse aumento na atividade da ALT durante o tratamento com vimblastina já foi observado em estudos anteriores, onde cerca de 22% a 26% dos animais tratados apresentaram elevação da atividade sérica dessa enzima (BOOK et al., 2011; BOSCULO et al., 2016). Importante destacar que, embora tenha ocorrido esse aumento na ALT, a hepatotoxicidade não é considerada um efeito colateral comum da vimblastina (DAGLI, 2017).

Dado o caráter retrospectivo deste estudo, não foi viável realizar um acompanhamento completo do tratamento desses animais. Como resultado, algumas variáveis que poderiam ser de interesse para avaliação frequentemente não estavam registradas nos prontuários dos animais. Exemplos disso incluem informações como a sobrevivência dos animais, idade no momento da castração e uma avaliação precisa da resposta ao tratamento em categorias. Portanto, mais pesquisas são necessárias para complementar esses dados e esclarecer aspectos que não foram abordados neste estudo.

CONCLUSÃO

Dado o aumento cada vez mais evidente de cães que requerem tratamentos quimioterápicos, esta pesquisa se empenhou em fornecer *insights* sobre os perfis predominantes desses cães, além de identificar os principais efeitos adversos. Esses impactos podem variar desde a interferência nas sessões de tratamento planejadas até situações críticas resultando na morte dos cães. Assim, enfatiza-se a necessidade de monitoramento rigoroso e a adoção e seguimentos de diretrizes que orientem esses tratamentos.

Dessa forma, o entendimento da epidemiologia de cães submetidos à quimioterapia, bem como seus principais impactos é de suma importância e pode oferecer suporte futuro aos profissionais em sua prática clínica, abrangendo desde o diagnóstico até o acompanhamento durante e pós-tratamento.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN KENNEL CLUB. **Compare Breeds**. Disponível em: <<https://www.akc.org/compare-breeds/>>. Acesso em: 28 ago. 2023.
- ANDRADE, R. L. F. S. et al. Tumores de cães e gatos diagnosticados no semiárido da Paraíba. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, [S.L.], v. 32, n. 10, p. 1037–1040, out. 2012. <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-736x2012001000016>.
- ARGYLE, D. J.; BREARLEY, M. J.; TUREK, M. M. **Decision Making in Small Animal Oncology**. [s.l.] Wiley–Blackwell, 2008.
- ASLAM, S. et al. Risk of chemotherapy-induced febrile neutropenia in intermediate-risk regimens: Clinical and economic outcomes of granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis. **Journal of managed care & specialty pharmacy**, v. 29, n. 2, p. 128–138, 1 fev. 2023. <http://dx.doi.org/10.18553/jmcp.2023.29.2.128>.
- BAILEY, D. B. et al. Phase I dose escalation of single-agent vinblastine in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, n. 6, p. 1397–1402, nov. 2008. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0196.x>.
- BALDRICH-ROMERO, N. et al. Imunologia do tumor venéreo transmissível canino: **Revisão. Pubvet**, v. 15, p. 188, mar. 2020. <https://doi.org/10.31533/pubvet.v15n05a805>.
- BARROS, J. C. et al. Perfil De Cães Geriátricos Acometidos Por Neoplasias: Estudo Retrospectivo De 75 Casos. In: I Simpósio de Oncogeriatría em Pequenos Animais, 2017, Franca. **Anais...Franca: Revista Investigação**, 2015. v. 16. p. 1-44.
- BATISTA, J. S. et al. Tumor venéreo transmissível canino com localização intra-ocular e metástase no baço. **Acta veterinária brasílica**, v. 1, n. 1, p. 45–48, jul. 2007. <https://doi.org/10.21708/avb.2007.1.1.259>.
- BEHERA, S. K. et al. Clínico-pathological findings in a case of canine cutaneous metastatic transmissible venereal tumor. **Veterinarski Arhiv**, v. 82, n. 4, p. 401–410, abr. 2012. <https://hrcak.srce.hr/84079>.
- BELOV, K. Contagious cancer: lessons from the devil and the dog. **BioEssays : news and reviews in molecular, cellular and developmental biology**, v. 34, n. 4, p. 285–292, abr. 2012. <https://doi.org/10.1002/bies.201100161>.
- BILLER, B. et al. 2016 AAHA Oncology Guidelines for Dogs and Cats*. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 52, n. 4, p. 181–204, jul. 2016. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6570>
- BLAYNEY, D. W.; SCHWARTZBERG, L. Chemotherapy-induced neutropenia and emerging agents for prevention and treatment: A review. **Cancer treatment reviews**, v. 109, set. 2022. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102427>.
- BOOK, A. P. et al. Correlation of ultrasound findings, liver and spleen cytology, and prognosis in the clinical staging of high metastatic risk canine mast cell tumors. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 52, n. 5, p. 548–554, set. 2011.

<https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2011.01839.x>

BOSCOS, C. M.; VERVERIDIS, H. N. **Canine TVT: clinical findings, diagnosis and treatment**. WSVF-FECAVA-HVMS World Congress. **Anais...**Thessaloniki: 2004.

BOSCULO, M. R. M. et al. **Alterações hematológicas e bioquímicas causadas pelo uso de vimblastina e prednisona no tratamento de mastocitoma em cães**. Anais do XV Congresso de Iniciação Científica. **Anais...**Ourinhos: 2016. Disponível em: https://cic.unifio.edu.br/anaisCIC/anais2016/pdf/09_33.pdf

BOSCULO, M. R. M. et al. **Alterações hematológicas e bioquímicas causadas pelo uso de vimblastina e prednisona no tratamento de mastocitoma em cães**. Anais do XV Congresso de Iniciação Científica. **Anais...**Ourinhos: 2016. Disponível em: https://cic.unifio.edu.br/anaisCIC/anais2016/pdf/09_33.pdf

BRANDÃO, C. V. S. et al. Tumor venéreo transmissível: estudo retrospectivo de 127 casos (1998 - 2000). **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, v. 5, n. 1, p. 25–31, jan. 2002. <https://doi.org/10.36440/recmvz.v5i1.3280>.

BRAZ, P. H. et al. Epidemiologia do mastocitoma em cães em uma região do Mato Grosso do Sul. **Pubvet**, v. 11, p. 947–1073, ago. 2017. <https://doi.org/10.22256/PUBVET.V11N10.1002-1007>.

BRAZ, P. H.; MARINHO, C. P. Comparison between hematological and biochemical changes caused by conventional and metronomic chemotherapies in the treatment of canine transmissible venereal tumor. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 41, jun. 2021. <https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-6575>.

CALVERT, A. H. et al. Early clinical studies with cis-diammine-1,1-cyclobutane dicarboxylate platinum II. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 9, n. 3, p. 140–147, dez. 1982. <https://doi.org/10.1007/BF00257742>.

CARVALHO, M. R. et al. **Benefícios da esterilização cirúrgica de cães na incidência de Tumor Venéreo Transmissível (TVT)**. Anais Colóquio Estadual de Pesquisa Multidisciplinar & Congresso Nacional de Pesquisa Multidisciplinar do Centro Universitário de Mineiros –UNIFIMES. **Anais...** Mineiros, 2021. Disponível em: <https://publicacoes.unifimes.edu.br/index.php/coloquio/article/view/981>. Acesso em: 1 set. 2023

CASSALI, G.D. et al. Consensus Regarding the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine and Feline Mammary Tumors - 2019. **Brazilian Journal Of Veterinary Pathology**, v. 13, n. 3, p. 555-574, 26 nov. 2020. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*. <http://dx.doi.org/10.24070/bjvp.1983-0246.v13i3p555-574>.

CASTRO, K. F. et al. Evaluation of a genetic assay for canine transmissible venereal tumour diagnosis in Brazil. **Veterinary and comparative oncology**, v. 15, n. 2, p. 615–618, jun. 2017. <https://doi.org/10.1111/vco.12205>.

CAVALCANTE, I. M. S. et al. a Retrospective Study of Canine Cutaneous Mast Cell Tumor: Correlation Between Clinical, Histological and Molecular Characteristics.

Brazilian Journal of Development, v. 6, n. 12, p. 100281–100299, dez. 2020.
<https://doi.org/10.34117/bjdv6n12-501>

CHAGAS, J. et al. Neoplasias mamárias em cadelas: um estudo estatístico para auxiliar no tratamento. **Pubvet**, v. 14, n. 05, p. 1 -7, jun. 2020.
<https://doi.org/10.31533/pubvet.v14n5a566>.

CHUN, R.; GARRETT, L.; VAIL, D. Cancer chemotherapy. In: SJ, W.; DM, V. (Eds.). **Small Animal Clinical Oncology**. 4th ed ed. St Louis, MO: Saunders-Elsevier, 2008. p. 163–192. <https://doi.org/10.1016/B978-072160558-6.50014-9>.

COHEN, D. The Canine Transmissible Venereal Tumor: a Unique Result of Tumor Progression. **Advances in Cancer Research**, v. 43, n. C, p. 75–112, jan. 1985.
[https://doi.org/10.1016/s0065-230x\(08\)60943-4](https://doi.org/10.1016/s0065-230x(08)60943-4).

COLETO, A. F. et al. Linfomas em cães: aspectos epidemiológicos. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, [S.L.], v. 24, n. 1, p. 27-30, 2017. Editora Cubo.
<http://dx.doi.org/10.4322/rbcv.2017.006>.

CONFEDERAÇÃO BRASILEIRA DE CINOFILIA. **Padrão oficial da raça poodle**. 2015. Disponível em: https://cbkc.org/application/views/docs/padroes/padrao-raca_263.pdf. Acesso em: 21 set. 2023.

COOPER, M.; TSAI, X.; BENNETT, P. Combination CCNU and vinblastine chemotherapy for canine mast cell tumours: 57 cases. **Veterinary and comparative oncology**, v. 7, n. 3, p. 196–206, set. 2009. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2009.00190.x>.

COSTA-CASAGRANDE, T. A. et al. Estudo retrospectivo do mastocitoma canino no serviço de cirurgia de pequenos animais - hospital veterinário da faculdade de medicina veterinária e zootecnia da universidade de são paulo. **Archives of Veterinary Science**, v. 13, n. 3, p. 176–183, jun. 2008.
<https://doi.org/10.1010.5380/avs.v13i3.11667>

DABUS, D. M. M. et al. Estudo epidemiológico do tumor venéreo transmissível baseado nos padrões plasmocitóide e linfocitóide em cães atendidos no hospital veterinário da faculdade de medicina veterinária e zootecnia de garça. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, v. 11, n. 1, p. 1–7, 2008.

DAGLI, M. L. Z. Antineoplásicos, Agentes. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARD, M. M. (Ed.). **Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária**. 6.ed ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. p. 495–509.

DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B.; RODASKI, S. **Oncologia em Cães e Gatos**. 2ª ed. Rio de Janeiro. Roca, 2016.

DALECK, C. R.; ROCHA, N. S.; FERREIRA, M. G. P. Mastocitoma. In: DALECK, C. R.; NARDI, A. B. (Eds.). **Oncologia Em Cães e Gatos**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Grupo Editorial Nacional, 2016. p. 955–971.

DAS, U.; DAS, A. K. Review of canine transmissible venereal sarcoma. **Veterinary Research Communications**, v. 24, n. 8, p. 545–556, dez. 2000.
<https://doi.org/10.1023/a:1006491918910>

DE FREITAS, J. L. et al. Causes of spontaneous death and euthanasia in dogs: A background study in Bahia, Brazil. **Veterinárni medicína**, v. 66, n. 4, p. 156–166, abr. 2021. <https://doi.org/10.17221/92/2020-VETMED>.

DE NARDI, A. B. et al. Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Cutaneous and Subcutaneous Mast Cell Tumors. **Cells**, v. 11, n. 4, fev. 2022. <https://doi.org/10.3390/cells11040618>

DE NARDI, A. B. et al. 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, 31 set. 2002. <http://dx.doi.org/10.5380/avs.v7i2.3977>

DE SOUSA MELO, I. H. et al. Mastocitoma cutâneo em cães: uma breve revisão. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, v. 11, n. 1, p. 38–43, jan. 2013. <https://doi.org/10.36440/recmvz.v11i1.5373>.

ERÜNAL-MARAL, N.; FINDIK, M.; ASLAN, S. Use of exfoliative cytology for diagnosis of transmissible venereal tumour and controlling the recovery period in the bitch. **DTW. Deutsche Tierärztliche Wochenschrift**, v. 107, n. 5, p. 175–180, 1 maio 2000. PMID: 10887668.

FARO, A. M. et al. Avaliação Hematológica Em Cães Submetidos Ao Tratamento Quimioterápico Com Sulfato De Vincristina. **Ars Veterinaria**, v. 24, n. 1, p. 1–8, mar. 2008. <https://doi.org/10.15361/2175-0106.2008v24n1p01-08>.

FERREIRA, A. J. A. et al. Brain and ocular metastases from a transmissible venereal tumour in a dog. **The Journal of small animal practice**, v. 41, n. 4, p. 165–168, abr. 2000. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2000.tb03187.x>.

FERREIRA, C. G. T. et al. Tumor venéreo transmissível canino (TVTC): Revisão de literatura. **Pubvet**, v. 4, n. 14, 2010. Disponível em: <https://ojs.pubvet.com.br/index.php/revista/article/view/2600>. Acesso em: 4 set. 2023.

FERREIRA, M. A. Q. B. et al. Aspectos clínicos, hematológicos, bioquímicos e citopatológicos do tumor venéreo transmissível em cães tratados com sulfato de vincristina. **Medicina Veterinária (UFRPE)**, v. 11, n. 1, p. 8–17, set. 2017. <https://doi.org/10.26605/medvet-n1-1592>.

FORESTI, L. T et al. **Estudo epidemiológico da casuística oncológica em animais de companhia atendidos no HCV-UFPel no período de 2010 e 2011**. In: XXI Congresso de Iniciação Científica da UFPel, 2012, Pelotas. Anais do XXI Congresso de Iniciação Científica da UFPel, 2012.

FOSAM, A.; PERRY, R. J. Current mechanisms in obesity and tumor progression. **Current opinion in clinical nutrition and metabolic care**, v. 23, n. 6, p. 395–403, nov. 2020. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000690>.

FOSSUM, T. W. Cirurgia dos Sistema Reprodutivos e Genital: Cirurgia do Trato Genital Feminino. In: FOSSUM, Theresa Welch. **Cirurgia de Pequenos animais**. 4. ed. Mosby Elsevier, p. 1348-1365, 2015.

FURINI, A. A. C. et al. Estudo da variação neutropênica pelo sulfato de vincristina em cães com tvt tratados em um hospital veterinário do Noroeste Paulista. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, v. 17, n. 1, p. 5–9, mar. 2014. <https://doi.org/10.25110/arqvet.v17i1.4911>.

FURLANI, J. M. et al. Mastocitoma canino: estudo retrospectivo. **Ciência Animal Brasileira / Brazilian Animal Science**, v. 9, n. 1, p. 242–250, 4 abr. 2008. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/vet/article/view/1060>. Acesso em: 4 set. 2023.

GANGULY, B.; DAS, U.; DAS, A. K. Canine transmissible venereal tumour: a review. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 14, n. 1, p. 1–12, 1 mar. 2016. <https://doi.org/10.1111/vco.12060>.

GARRETT, L. Canine mast cell tumors: diagnosis, treatment, and prognosis. **Veterinary Medicine: Research and Reports**, [S.L.], p. 49, ago. 2014.. <http://dx.doi.org/10.2147/vmrr.s41005>.

GOMES, C. et al. Avaliação epidemiológica de cães com neoplasias orais atendidos no Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. **Ciência animal brasileira**. Goiânia. Vol. 10, n. 3, p. 835-839, set. 2009.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. **Goodman & Gilman the pharmacological basis of therapeutics**. 10 ed. New York: Editora Mc Graw Hill, 2003.

GURNEY, H. Dose calculation of anticancer drugs: a review of the current practice and introduction of an alternative. **Journal of Clinical Oncology**, v. 14, n. 9, p. 2590–2611, set. 1996. <https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.9.2590>.

HAHN, K. A.; RICHARDSON, R. C. **Cancer chemotherapy: a veterinary handbook**. Malvern: Williams & Wilkins, 1995.

HARVEY, N. D. How Old Is My Dog? Identification of Rational Age Groupings in Pet Dogs Based Upon Normative Age-Linked Processes. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 8, p. 643085, abr. 2021. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.643085>.

HENRY, C. J. et al. Evaluation of a novel immunomodulator composed of human chorionic gonadotropin and bacillus Calmette-Guerin for treatment of canine mast cell tumors in clinically affected dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 68, n. 11, p. 1246–1251, 2007. <https://doi.org/10.2460/ajvr.68.11.1246>.

HORTA, R. DOS S. et al. Diagnóstico diferencial entre sarcoma histiocítico e tumor venéreo transmissível com disseminação extragenital – relato de caso. **Clínica Veterinária**, v. 17, n. 98, p. 96–102, 2012. Disponível em: [https://www.bvs-vet.org.br/vetindex/periodicos/clinica-veterinaria/17-\(2012\)-98/diagnostico-diferencial-entre-sarcoma-histiocitico-e-tumor-venereo-tra/](https://www.bvs-vet.org.br/vetindex/periodicos/clinica-veterinaria/17-(2012)-98/diagnostico-diferencial-entre-sarcoma-histiocitico-e-tumor-venereo-tra/). Acesso em: 4 set. 2023.

HORTA, R. DOS S. et al. Tumor venéreo transmissível (TVT) com metástase para a glândula mamária. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 42, p. 1–6, jul. 2014. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=289039188009>

HRUBAN, R. H. et al. Fatal thrombocytopenia and liver failure associated with carboplatin therapy. **Cancer investigation**, v. 9, n. 3, p. 263–268, jun. 1991. <https://doi.org/10.3109/07357909109021323>.

ISHIKAWA, H. et al. Total Synthesis of Vinblastine, Vincristine, Related Natural Products, and Key Structural Analogues. **Journal of the American Chemical Society**, v. 131, n. 13, p. 4904–4916, 8 abr. 2009. <https://doi.org/10.1021/ja809842b>.

JASP Team (2023). JASP (Version 0.17.3)[Computer software]. Disponível em: <https://jasp-stats.org>.

KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. Cambridge: Academic Press, 2008.

KARLSON, A. G.; MANN, F. C. The transmissible venereal tumor of dogs: observations on forty generations of experimental transfers. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 54, n. 6, p. 1197–1213, jul. 1952. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1952.tb39989.x>.

KIMURA, K. C.; GÁRATE, A. P.; DAGLI, M. L. Z. Retrospective study of neoplasms in domestic animals: A survey between 1993 and 2002 of the Service of Animal Pathology, **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v. 5, n. 2, p. 60–69, 2012. Disponível em: https://bjvp.org.br/wp-content/uploads/2015/07/DOWNLOAD-FULL-ARTICLE-14-20881_2012_8_18_20_28.pdf. Acesso em: 4 set. 2023.

KIUPEL, M. et al. Proposal of a 2-tier histologic grading system for canine cutaneous mast cell tumors to more accurately predict biological behavior. **Veterinary Pathology**, v. 48, n. 1, p. 147–155, nov. 2011. <https://doi.org/10.1177/0300985810386469>.

KLUTHCOVSKY, L. C. et al. Comparison of two different vinblastine dosages for treatment of cutaneous mast cell tumor in dogs. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 48, jan. 2020. <https://doi.org/10.22456/1679-9216.101997>.

KOSANOVICH CAHALANE, A. et al. Prognostic factors for survival of dogs with inguinal and perineal mast cell tumors treated surgically with or without adjunctive treatment: 68 cases (1994–2002). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 225, n. 3, p. 401–408, ago. 2004. <https://doi.org/10.2460/javma.2004.225.401>.

KRISTAL, O. et al. Hepatotoxicity associated with CCNU (lomustine) chemotherapy in dogs. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 18, n. 1, p. 75–80, jan. 2004. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2004\)18<75:hawcl>2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2004)18<75:hawcl>2.0.co;2).

LANORE, D.; DELPRAT, C. **Quimioterapia Anticancerígena**. [s.l.] Roca Editora, 2004.

LAQUAGLIA, K. A.; ROBERTSON, J. B.; LUNN, K. F. Neutropenia in dogs receiving vincristine for treatment of presumptive immune-mediated thrombocytopenia. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 35, n. 1, p. 226–233, jan. 2021. <https://doi.org/10.1111/jvim.16029>.

LAVALLE, G. E. et al. Punção aspirativa por agulha fina para diagnóstico de mastocitoma em cães. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 55, n. 4, p. 500–502, ago. 2003. <https://doi.org/10.1590/S0102-09352003000400017>.

LEBLANC, A. K. et al. Veterinary Cooperative Oncology Group—Common Terminology Criteria for Adverse Events (VCOG-CTCAE v2) following investigational

therapy in dogs and cats. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 19, n. 2, p. 311–352, jun. 2021. <https://doi.org/10.1111/vco.12677>.

LIMA, S. R. et al. Neoplasmas cutâneos em cães: 656 casos (2007-2014) em Cuiabá, MT. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 38, p. 1405-1411, jul. 2018. <https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-5534>.

LONDON, C. A. et al. Spontaneous canine mast cell tumors express tandem duplications in the proto-oncogene c-kit. **Experimental Hematology**, v. 27, n. 4, p. 689–697, abr. 1999. [https://doi.org/10.1016/s0301-472x\(98\)00075-7](https://doi.org/10.1016/s0301-472x(98)00075-7).

LONDON, C. A.; SEGUIN, B. Mast cell tumors in the dog. **The Veterinary clinics of North America. Small animal practice**, v. 33, n. 3, p. 473–489, maio 2003. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(03\)00003-2](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(03)00003-2).

LONDON, C. A.; THAMM, D. H. Mast Cell Tumors. In: WITHROW, S. J. et al. **Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**. 5. ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2013. p. 750. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-2362-5.00020-7>.

LUCIDI, C. DE A.; TAKAHIRA, R. K. Uso do estimulante de colônia de granulócitos nas neutropenias em cães e gatos. **Ciência Rural**, v. 37, n. 3, p. 915–920, jun. 2007. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782007000300054>

MACDONALD, V. Oncology Corner Le coin de l'oncologie Chemotherapy: Managing side effects and safe handling. **CVJ**, v. 50, p. 665, jun. 2009. PMID: 19721789.

MACY, D. W. Canine Mast Cell Tumors. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 15, n. 4, p. 783–803, jul. 1985. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(85\)50036-4](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(85)50036-4)

MARCHI, P. H. et al. Obesity, inflammation, and cancer in dogs: Review and perspectives. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 9, out. 2022. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.1004122>

MARINO, G.; GAGLIO, G.; ZANGHÌ, A. Clinicopathological study of canine transmissible venereal tumour in leishmaniotic dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v. 53, n. 6, p. 323–327, jun. 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2012.01201.x>.

MARTINS, A. L. et al. Analysis of risk factors for canine mast cell tumors based on the Kiupel and Patnaik grading system among dogs with skin tumors. **Open veterinary journal**, v. 11, n. 4, p. 619–634, 2021.

MEDEIROS-RONCHI, A. et al. Estudo retrospectivo do mastocitoma cutâneo canino e papel do azul de toluidina na graduação histológica de mastocitomas. **Enciclopedia Biosfera**, v. 15, n. 28, 3 dez. 2018. https://doi.org/10.18677/EnciBio_2018B47.

MENDONÇA, C, et al. **Estudo retrospectivo das neoplasias de cães submetidos à quimioterapia no IFC-Concórdia**. Anais da Mostra de Iniciação Científica do Instituto Federal Catarinense - Campus Concórdia. **Anais...Concórdia**: 2022. v. 12, n. 1, p. 63-63, 2022. ISSN 2317-8671.

MEYER, D.; HARVEY, J. W. **Veterinary Laboratory Medicine: Interpretation and Diagnosis**. 3ª ed. Philadelphia: Saunder, 2004.

MILLER, W. W.; ALBERT, R. A.; BOOSINGER, T. R. Ocular metastasis of a transmissible venereal tumour. **Canine Practice**, v. 15, n. 3, p. 19–21, fev. 1990. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782001000100023>

MORRIS J.; DOBSON, J. **Oncologia em pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2007.

MOULTON, J. E. **Tumors in Domestic Animals**. 3ª edição ed. Berkley: University of California Press, 1990.

MULLINS, M. N. et al. Evaluation of prognostic factors associated with outcome in dogs with multiple cutaneous mast cell tumors treated with surgery with and without adjuvant treatment: 54 cases (1998–2004). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 228, n. 1, p. 91–95, jan. 2006. <https://doi.org/10.2460/javma.228.1.91>.

NATIVIDADE, F. S. et al. Análise de sobrevida e fatores prognósticos de cães com mastocitoma cutâneo. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 34, n. 9, p. 874-884, set. 2014. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2014000900012>.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 6ª ed. [s.l.] Elsevier, 2015.

NORTH, S.; BANKS, T. **Small Animal Oncology: An Introduction**. Londres: Saunders Ltd., 2009.

NUNES, F.C. et al. Epidemiological, clinical and pathological evaluation of overall survival in canines with mammary neoplasms. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 70, n. 6, p. 1714-1722, dez. 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/1678-4162-10217>.

O'NEILL, D. G. et al. Longevity and mortality of owned dogs in England. **The Veterinary Journal**, v. 198, n. 3, p. 638–643, dez. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.09.020>.

OGUMA, K. et al. In vitro effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on canine neutrophil apoptosis. **Veterinary immunology and immunopathology**, v. 108, n. 3–4, p. 307–314, dez. 2005. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2005.06.003>.

OLIVEIRA, V. M. de; CORREIA, S. S.; MORAIS, C. R. de. Principais neoplasias cutâneas em cães: uma revisão de literatura. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v. 2, n. 3, p. 130, nov. 2021. <https://doi.org/10.51161/rem/2393>.

OWEN, L. N. et al. **TNM Classification of Tumours in Domestic Animals**. World Health Organization, 1980.

PAOLONI, M. C.; KHANNA, C. Comparative Oncology Today. **The Veterinary clinics of North America. Small animal practice**, v. 37, n. 6, p. 1023, nov. 2007. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2007.08.003>.

PATNAIK, A. K.; EHLER, W. J.; MACEWEN, E. G. Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs. **Veterinary pathology**, v. 21, n. 5, p. 469–474, 1984. <https://doi.org/10.1177/030098588402100503>.

PEREIRA, C. et al. Aspectos epidemiológicos do tumor venéreo transmissível no município de marília - sp no período de 2011 a 2012. **Revista Unimar Ciências**, v. 22, n. 1–2, out. 2017a. Disponível em: <http://ojs.unimar.br/index.php/ciencias/article/view/484/216>. Acesso em: 04 set. 2023.

PEREIRA, L. H. B. et al. Tumor venéreo transmissível nasal em cão: Relato de caso. **Pubvet**, v. 11, n. 4, p. 351–355, abr. 2017b. <https://doi.org/10.22256/PUBVET.V11N4.351-355>.

PEREZ, R. R. et al. A ação do decanoato de nandrolona (Deca-durabolin®) sobre parâmetros hematológicos e proteína total plasmática de ratos (*Rattus rattus*) com depressão medular induzida após administração de sulfato de vincristina (Oncovin®). **Ciência Rural**, v. 35, n. 3, p. 589–595, jun. 2005. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782005000300015>.

PIERINI, A. et al. Epidemiology of breed-related mast cell tumour occurrence and prognostic significance of clinical features in a defined population of dogs in west-central Italy. **Veterinary sciences**, v. 6, n. 2, p. 53, jun. 2019. <https://doi.org/10.3390/vetsci6020053>.

PISCITANI, L. et al. Nephrotoxicity associated with novel anticancer agents (afibercept, dasatinib, nivolumab): case series and nephrological considerations. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 14, p. 4878, jun. 2020. <https://doi.org/10.3390/vetsci6020053>.

PLUMB, D. C. **Plumb's Veterinary Drug Handbook**. 8ª edição ed. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2015.

RASSNICK, K. M. et al. Efficacy of vinblastine for treatment of canine mast cell tumors. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 22, n. 6, p. 1390–1396, nov. 2008. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0195.x>.

RENEHAN, A. G.; ROBERTS, D. L.; DIVE, C. Obesity and cancer: pathophysiological and biological mechanisms. **Archives of physiology and biochemistry**, v. 114, n. 1, p. 71–83, out. 2008. <https://doi.org/10.1080/13813450801954303>

REYS, M. P. et al. Conhecimento dos tutores sobre o câncer em animais e fatores epidemiológicos relacionados às neoplasias em cães e gatos atendidos no Hospital Veterinário Da Universidade Vila Velha. **Ars Veterinaria**, v. 36, n. 4, p. 344–353, 23 dez. 2020. <https://doi.org/10.15361/2175-0106.2020v36n4p344-353>.

RIBEIRO, T. A. **Frequência de neoplasias em cães diagnosticados por citologia no Hospital Veterinário em São Luis- MA**. 2016. 41 f. TCC (Graduação) - Curso de Medicina Veterinária, Centro de Ciências Agrárias, Universidade Estadual do Maranhão, São Luis, 2016.

RICARTE, V. A. S. **Estudo epidemiológico de neoplasias em gatos atendidos no**

setor de oncologia veterinária do hospital veterinário da Universidade Federal de Uberlândia no período de 2015 à 2020. 2021. 18 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biotecnologia) – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2022.

RODASKI, S.; DE NARDI, A. B. **Quimioterapia Antineoplásica em Cães e Gatos.** 1 ed. [s.l.] MedVet, 2008.

ROGERS, K. S.; WALKER, M. A.; DILLON, H. B. Transmissible venereal tumor: a retrospective study of 29 cases. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 34, n. 6, p. 463–470, nov. 1998. <https://doi.org/10.5326/15473317-34-6-463>.

SAAM, D. E. et al. Predictors of outcome in dogs treated with adjuvant carboplatin for appendicular osteosarcoma: 65 cases (1996–2006). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 238, n. 2, p. 195–206, jan. 2011. <https://doi.org/10.2460/javma.238.2.195>.

SALAS, Y. et al. Epidemiological Study of Mammary Tumors in Female Dogs Diagnosed during the Period 2002-2012: a growing animal health problem. **Plos One**, v. 10, n. 5, p. 1-15, 18 maio 2015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127381>

SANTOS DO AMARAL, A. et al. Cytomorphological characterization of transmissible canine venereal tumor Caracterização citomorfológica do tumor venéreo transmissível canino. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, v. 102, n. 563-564, p. 563-564, jan. 2007. <https://doi.org/c9e0ea8a87f5442de3715b6d905c98d7388f7f4f>.

SANTOS, G. F. et al. O tumor venéreo transmissível canino- aspectos gerais e abordagens moleculares (Revisão de literatura). **Bioscience Journal**, v. 21, n. 3, maio 2005. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-441638>. Acesso em: 31 ago. 2023.

SANTOS, M. A. dos. **Linfadenectomia regional em cães para estadiamento patológico do mastocitoma cutâneo e subcutâneo.** 2022. 69 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Clínica Animal, Departamento de Patologia e Clínica Veterinária, Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2022. Disponível em: <https://app.uff.br/riuff/handle/1/26652>. Acesso em: 31 ago. 2023.

SATISH KUMAR, K. et al. Effect of Vincristine chemotherapy in TVT affected dogs. **The Pharma Innovation Journal**, v. 7, n. 4, p. 163–166, mar. 2018. Disponível em: <https://www.thepharmajournal.com/archives/?year=2018&vol=7&issue=4&ArticleId=1855>. Acesso em: 31 ago. 2023.

SCHIRATO, G. V. et al. Caracterização histopatológica de tumores mamários espontâneos de gatas (*Felis catus*) atendidas no Hospital Veterinário da UFRPE (Recife, Pernambuco, Brasil). **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, v. 19, n. 3, p. 203-205, 2012. <http://dx.doi.org/10.4322/rbcv.2014.096>.

SERRA VARELA, J. C. et al. Tolerability of a rapid-escalation vinblastine-prednisolone protocol in dogs with mast cell tumours. **Veterinary Medicine and Science**, v. 2, n. 4, p. 266–280, jun. 2016. <https://doi.org/10.1002/vms3.42>.

- SFILIGOI, G. et al. Outcome of dogs with mast cell tumors in the inguinal or perineal region versus other cutaneous locations: 124 cases (1990–2001). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 226, n. 8, p. 1368–1374, abr. 2005. <https://doi.org/10.2460/javma.2005.226.1368>.
- SHOOP, S.J.W. et al. Prevalence and risk factors for mast cell tumours in dogs in England. **Canine Genetics and Epidemiology**, v. 2, p. 1-10, jan. 2015. <https://doi.org/10.1186/2052-6687-2-1>.
- SIDDIK, Z. H. et al. Comparative distribution and excretion of carboplatin and cisplatin in mice. **Cancer chemotherapy and pharmacology**, v. 21, n. 1, p. 19–24, fev. 1988. <https://doi.org/10.1007/BF00262732>.
- SIDDLE, H. V.; KAUFMAN, J. A tale of two tumours: Comparison of the immune escape strategies of contagious cancers. **Molecular Immunology**, v. 55, n. 2, p. 190, set. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2012.10.017>.
- SILVA, R. S. DA et al. Diagnósticos citológicos de tumor venéreo transmissível (TVT) na região de Cruz Alta/RS: estudo retrospectivo. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 12, p. 94205–94215, dez. 2020. <https://doi.org/10.34117/bjdv6n12-040>
- SIMERMANN, N.F. S. **Sulfato de vincristina no tratamento do tumor venéreo transmissível frente à caracterização citomorfológica**. 2009. 64 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciência Animal, Escola de Veterinária, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2009.
- ŚMIECH, A. et al. Occurrence and distribution of canine cutaneous mast cell tumour characteristics among predisposed breeds. **J Vet Res**, v. 63, p. 141–148, mar. 2019. <https://doi.org/10.2478/jvetres-2019-0002>.
- SORENMO, K. U. et al. Case-control study to evaluate risk factors for the development of sepsis (neutropenia and fever) in dogs receiving chemotherapy. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 236, n. 6, p. 650–656, mar. 2010. <https://doi.org/10.2460/javma.236.6.650>.
- SOUSA, J. et al. Características e incidência do tumor venéreo transmissível (tvt) em cães e eficiência da quimioterapia e outros tratamentos. **Arch Vet Sci**, v. 5, n. 1, p. 41–48, dez. 2000. <http://dx.doi.org/10.5380/avs.v5i1.3884>.
- SOUZA, A. C. F. et al. Mastocitoma cutâneo canino: estudo retrospectivo dos casos atendidos pelo Serviço de Oncologia do Hospital Veterinário da FCAV-Unesp, Campus Jaboticabal, de 2005 a 2015. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 38, n. 9, p. 1808–1817, set. 2018. <https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-5150>.
- TAMLIN, V. S.; BOTTEMA, C. D. K.; PEASTON, A. E. Comparative aspects of mast cell neoplasia in animals and the role of KIT in prognosis and treatment. **Veterinary Medicine and Science**, v. 6, n. 1, p. 3–18, fev. 2020. <https://doi.org/10.1002/vms3.201>.
- THAMM, D. H.; TUREK, M. M.; VAIL, D. M. Outcome and Prognostic Factors Following Adjuvant Prednisone/Vinblastine Chemotherapy for High-Risk Canine Mast Cell Tumour: 61 Cases. **J. Vet. Med. Sci**, v. 68, n. 6, p. 581–587, jun. 2006.

<https://doi.org/10.1292/jvms.68.581>.

THE JAMOVI PROJECT (2023). jamovi (Versão 2.4) [Software de computador]. Disponível em: <https://www.jamovi.org>.

TINUCCI-COSTA, M.; CASTRO, K. Tumor venéreo transmissível canino. In: DALECK, C. R.; DE NARDI A.B. (Eds.). **Oncologia em cães e gatos**. Rio de Janeiro: Rocca, 2016. p. 673–688.

TRAPP, S. M. et al. Causas de óbito e razões para eutanásia em uma população hospitalar de cães e gatos. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 47, n. 5, p. 395-402, set. 2010. <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1678-4456.bjvras.2010.26821>.

VAIL, D. M. et al. Stealt liposome-encapsulated cisplatin (SPI-77) versus carboplatin as adjuvant therapy for spontaneously arising osteosarcoma (OSA) in the dog: a randomized multicenter clinical trial. **Cancer chemotherapy and pharmacology**, v. 50, n. 2, p. 131–136, ago. 2002. <https://doi.org/10.1007/s00280-002-0469-8>.

VANDERLEI, J. et al. Vincristine sulfate treatment influence on kidney function of female dogs with transmissible venereal tumor. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 59, p. e192646–e192646, abr. 2022. <https://doi.org/10.11606/issn.1678-4456.bjvras.2022.192646>.

VEDANA, C. F. et al. **Análise da função renal de diferentes modelos biológicos submetidos a tratamento com carboplatina**. XXIV Congresso de Iniciação Científica da Universidade Federal de Pelotas. **Anais...Pelotas**: 2015.

VIANA, D. DE A. et al. Estudo retrospectivo de doenças neoplásicas em cães. **Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal**, v. 13, n. 1, p. 48–67, jan. 2019. Disponível em: <http://repositorio.ufc.br/handle/riufc/55818>. Acesso em: 04 set. 2023.

VILLALOBOS, A.; KAPLAN, L. **Canine and Feline Geriatric Oncology: Honoring the Human–Animal Bond**. [s.l.] Blackwell, 2017. <https://doi.org/10.1002/9781119290469>.

WANG, S.-L.; LEE, J.-J.; LIAO, A. T. Comparison of efficacy and toxicity of doxorubicin and mitoxantrone in combination chemotherapy for canine lymphoma. **The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne**, v. 57, n. 3, p. 271–276, mar. 2016. PMID: 26933263.

WEBSTER, J. D. et al. Cellular proliferation in canine cutaneous mast cell tumors: associations with c-KIT and its role in prognostication. **Veterinary pathology**, v. 44, n. 3, p. 298–308, maio 2007. <https://doi.org/10.1354/vp.44-3-298>.

WEETH, Lisa P. et al. Prevalence of obese dogs in a population of dogs with cancer. **American Journal Of Veterinary Research**, v. 68, n. 4, p. 389-398, abr. 2007. <http://dx.doi.org/10.2460/ajvr.68.4.389>.

WEISHAAR, K. M. et al. Correlation of Nodal Mast Cells with Clinical Outcome in Dogs with Mast Cell Tumour and a Proposed Classification System for the Evaluation of Node Metastasis. **Journal of Comparative Pathology**, v. 151, n. 4, p. 329–338, nov. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2014.07.004>.

WELLE, M. M. et al. Canine mast cell tumours: A review of the pathogenesis, clinical features, pathology and treatment. **Veterinary Dermatology**, v. 19, n. 6, p. 321–339, dez. 2008. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2008.00694.x>.

WHITE, C. R. et al. Cutaneous MCTs: associations with spay/neuter status, breed, body size, and phylogenetic cluster. **J Am Anim Hosp Assoc**, v. 47, n. 3, p. 210–216, abr. 2011. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-5621>.

WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. **Small Animal Clinical Oncology**. 6ª edição ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2019.

ZEMKE, D.; YAMINI, B.; YUZBASIYAN-GURKAN, V. Characterization of an undifferentiated malignancy as a mast cell tumor using mutation analysis in the proto-oncogene c-KIT. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 13, n. 4, p. 341–345, jul. 2001. <https://doi.org/10.1177/104063870101300411>.

ZINK, M. C. et al. Evaluation of the risk and age of onset of cancer and behavioral disorders in gonadectomized Vizslas. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 244, n. 3, p. 309–319, fev. 2014. <https://doi.org/10.2460/javma.244.3.309>.

Capítulo 2

Título 2: Inibidores da tirosina quinase como tratamento alternativo no tumor de mastócitos caninos*

*O artigo científico intitulado "Tyrosine kinase inhibitors as an alternative treatment in canine mast cell tumor" (DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1188795>) foi publicado no periódico *Frontiers in Veterinary Science*, em junho de 2023.

COELHO, Y. N. B. et al. Tyrosine kinase inhibitors as an alternative treatment in canine mast cell tumor. **Frontiers In Veterinary Science**, v. 10, p. 1-14, jun. 2023.
<http://dx.doi.org/10.3389/fvets.2023.1188795>.

INTRODUÇÃO

As quinases têm um papel significativo no desenvolvimento tumoral devido a três principais fatores carcinogênicos: seu envolvimento na proliferação celular, sobrevivência celular e angiogênese tumoral (ALI et al., 2009; JAILLARDON et al., 2015; JOENSUU et al., 2001; OHTA et al., 1996; SACHSENMAIER, 2001; SELVARAJAH et al., 2012; ZHANG et al., 2009). Esses fatores carcinogênicos impulsionam a proliferação celular descontrolada e a sobrevivência (LONDON, 2009). Normalmente, a ativação das quinases depende de fatores de crescimento, mas quando ocorre uma mutação na quinase, essa dependência é eliminada, levando à autofosforilação do receptor e à ativação desregulada da sinalização a jusante, permitindo uma proliferação e sobrevivência celular descontroladas (SACHSENMAIER, 2001).

O proto-oncogene c-kit é responsável por codificar um receptor de tirosina quinase que desempenha um papel crucial no crescimento e na diferenciação de mastócitos. Dependendo do tipo de mutação presente nesse proto-oncogene, pode ocorrer uma ativação independente de ligante do c-kit. A ocorrência de mutações no proto-oncogene c-kit em mastocitomas caninos varia de 14% a 26,2% e é predominantemente detectada nos éxons 8 e 11. A maioria das mutações é encontrada no éxon 11, com uma incidência de até 64%, e aproximadamente metade delas corresponde a duplicações internas em tandem (FROST; LASOTA; MIETTINEN, 2003; FURITSU et al., 1993; LETARD et al., 2008; MARCONATO et al., 2014; WEBSTER et al., 2006).

O ligante que se liga ao receptor c-kit é conhecido como fator de células-tronco (SCF), também chamado de fator de crescimento de mastócitos (MGF) (VALENT et al., 1994; WERSHIL et al., 1992). O SCF regula a sobrevivência e a proliferação das células germinativas primordiais e demonstra notável atividade sinérgica em culturas de medula óssea (WERSHIL et al., 1992).

Mastocitomas representam o câncer de pele mais prevalente em cães e frequentemente têm um prognóstico desfavorável quando ocorrem metástases. Aproximadamente 76% dos cães afetados desenvolvem metástases nos linfonodos regionais, e a taxa de mortalidade é mais alta em cães com tumores de grau II e grau III, variando de 25% a 67%, respectivamente (HORTA et al., 2018b; SIMOES;

SCHONING; BUTINE, 1994). Os mastocitomas podem apresentar uma mutação no proto-oncogene c-kit, o que torna interessante o uso de inibidores de c-kit para tratar esses pacientes.

O tratamento padrão para o mastocitoma canino é a quimioterapia com vimblastina (VBL), normalmente associada à prednisona, e em alguns casos, outras drogas como lomustina e ciclofosfamida também podem ser utilizadas. Outros protocolos de tratamento citados incluem doxorubicina, vincristina e ciclofosfamida (DE NARDI et al., 2022; DERVISIS; KLAHN, 2016; GERRITSEN et al., 1998). O protocolo quimioterápico comumente utilizado é a administração intravenosa de vimblastina na dose de 2 mg/m² semanalmente por 4 semanas e, em seguida, quinzenalmente (DE NARDI et al., 2022). A administração de VBL tem se mostrado altamente eficaz em cães com mastocitomas, com uma taxa de resposta global de aproximadamente 47%. Além disso, cães diagnosticados com tumores de grau III em cães com doença macroscópica, apresentaram uma taxa de sobrevida global de 331 dias, com 45% dos indivíduos ainda vivos um a dois anos após o tratamento (THAMM; MAULDIN; VAIL, 1999).

Contudo, o tratamento com vimblastina pode levar a uma variedade de efeitos adversos com diferentes gravidades. Os efeitos adversos mais leves incluem sintomas como vômitos, letargia, diarreia e neutropenia que não resulta em sepse. Por outro lado, efeitos adversos mais graves podem envolver vômitos persistentes e neutropenia severa com febre, o que pode levar à suspensão do tratamento. A neutropenia é a toxicidade mais significativa e limitante da dose da vimblastina, com uma incidência de até 73% dos casos, atingindo o nadir de neutrófilos após uma semana de tratamento (BAILEY et al., 2008; THAMM; MAULDIN; VAIL, 1999).

As terapias de alvo molecular se destacam por sua maior especificidade em direcionar as células cancerígenas, concentrando-se nos alvos das alterações genéticas presentes nas células malignas. Esse enfoque resulta na minimização dos danos aos tecidos saudáveis e, conseqüentemente, na melhoria da qualidade de vida do paciente (HERNÁNDEZ et al., 2021).

Na medicina veterinária, o toceranib foi o primeiro medicamento aprovado para o tratamento direcionado em animais de companhia, sendo indicado para o tratamento do mastocitoma canino (HERNÁNDEZ et al., 2021; LONDON et al., 2012, 2003; PAPAETIS; SYRIGOS, 2009). Este medicamento foi desenvolvido para atingir

múltiplos receptores de tirosina quinase de forma simultânea, abrangendo o receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR), PDGFR, c-kit, receptor do fator 1 estimulador de colônias e tirosina quinase tipo fms 3 (LONDON et al., 2012).

Outro inibidor de tirosina quinase (TKI) aprovado para o tratamento do mastocitoma canino é o mesilato de masitinib. Esse medicamento também atua na inibição do c-Kit e em outros receptores de tirosina quinase, como PDGFRs e receptor do fator de crescimento de fibroblastos 3 (FGFR3) (DUBREUIL et al., 2009; HERNÁNDEZ et al., 2021).

Evidências têm demonstrado que a taxa de resposta global resultante do uso de toceranib corresponde a 42,8%. Esses dados reforçam a afirmação de que a administração de TKI como agente terapêutico autônomo fornece um resultado terapêutico ideal e é superior a outras modalidades terapêuticas utilizadas no tratamento de mastocitomas caninos. A administração de TKI pode ser realizada em dias alternativos, sem a necessidade de pausas intervenientes durante o curso terapêutico para evitar o surgimento de toxicidades, como observado em outros protocolos. Além disso, os efeitos adversos da terapia com TKI parecem ser menores do que os atribuíveis à quimioterapia envolvendo vimblastina e prednisona (LONDON et al., 2012).

Na medicina veterinária, há dados limitados sobre a eficácia clínica dessas terapias direcionadas na maioria das neoplasias caninas. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a taxa de resposta, a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão em cães com mastocitomas tratados com inibidores de tirosina quinase em comparação com o tratamento padrão com vimblastina (LONDON, 2009).

METODOLOGIA

2.1 Registro de protocolo, questão de pesquisa e critérios de elegibilidade

O protocolo foi realizado de acordo com a declaração de Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols*) (PRISMA-P) (SHAMSEER et al., 2015) e registrado na base de dados *Open Science Framework* (OSF) sob o número: 10.17605/OSF.IO/DP6ZT (<https://osf.io/>). Esta revisão sistemática foi realizada de acordo com os itens recomendados para Revisões Sistemáticas e Meta-análise (PRISMA) (PAGE et al., 2021; TRICCO et al., 2018) e foi conduzida de

acordo com o Manual do Instituto Joanna Briggs (JBI) (AROMATARIS, 2020). A revisão foi estruturada para responder à seguinte pergunta: "Há evidência de taxa de resposta global, sobrevivência global sobrevida livre de progressão de cães com tumores de mastócitos tratados com inibidor da tirosina quinase?", seguindo a estratégia de estruturação do PCC, na qual: P (população), C (conceito) e C (contexto): (1) População: cães com tumores de mastócitos; (2) Conceito: tratamento com inibidores da tirosina quinase (3) Contexto: avaliação de uma abordagem terapêutica alternativa para cães com mastocitoma, comparando-a com o tratamento convencional; (4) Foram incluídos estudos de caso que envolviam cinco ou mais indivíduos, bem como estudos observacionais, randomizados e não randomizados; (5) Não havia restrições quanto à língua de publicação ou ano. Estudos apresentados em língua diferente do português e do inglês foram traduzidos utilizando ferramentas disponíveis online e incluídos na seleção.

Os critérios de exclusão incluíram: (1) Estudos nos quais os inibidores de tirosina quinase foram administrados em cães com outros tipos de tumores; (2) Estudos com tratamentos medicamentosos diferentes dos tratamentos padrão ou inibidores de tirosina quinase; (3) Estudos com outras variáveis que não incluem taxa de resposta global, resposta completa ou parcial, sobrevida global e sobrevida livre de progressão; (4) Livros, capítulos de livros, relatos de casos, séries de casos com menos de cinco indivíduos, artigos de conferências, editoriais, cartas ao editor, revisões de literatura e estudos qualitativos.

2.2 Fontes de informação, busca e seleção de estudos

As pesquisas eletrônicas foram conduzidas em várias bases de dados, incluindo *BMC Veterinary*, Embase, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), LIVIVO, e nas bases de dados *MedLine* (via PubMed) e na base de dados de citações *Web of Science*. Além disso, foram utilizados o *EASY*, o *Google Scholar* e o *Open Access Thesis and Dissertations* (OATD) para abranger parcialmente a "literatura cinzenta".

Essas estratégias foram implementadas para minimizar o viés de seleção de publicação. A busca MedLine foi constantemente atualizada até junho de 2022. Os descritores foram selecionados de acordo com os recursos do MeSH (*Medical Subject Headings*), DCS (*Health Sciences Descriptors*) e Emtree (*Embase Subject Headings*). Foram efetuadas várias combinações de descritores utilizando os

operadores booleanos "AND" e "OR", obedecendo às regras de sintaxe de cada base de dados. A Tabela 1 fornece informações adicionais sobre as estratégias de pesquisa e as bases de dados utilizadas.

Tabela 5 - Estratégias de busca nas bases de dados.

Base de dados	Estratégia de pesquisa (22 de junho de 2022)
Bancos de dados principais	
BMC Veterinary https://bmcvetres.biomedcentral.com/	((“Dogs” OR “Canine”) AND (“Mastocytoma” OR “Mast Cell Tumor”) AND (“Chemotherapy” OR “Tyrosine Kinase Inhibitors” OR “Toceranib” OR “Palladia” OR “Masitinib” OR “Imatinib” OR “Vinblastine”))
Embase https://www.embase.com/	('dogs'/exp OR 'dogs' OR 'canine'/exp OR 'canine') AND ('mastocytoma'/exp OR 'mastocytoma' OR 'mast cell tumor'/exp OR 'mast cell tumor') AND ('chemotherapy'/exp OR 'chemotherapy' OR 'tyrosine kinase inhibitors' OR 'toceranib'/exp OR 'toceranib' OR 'palladia'/exp OR 'palladia' OR 'masitinib'/exp OR 'masitinib' OR 'imatinib'/exp OR 'imatinib' OR 'vinblastine'/exp OR 'vinblastine')
LILACS https://lilacs.bvsalud.org/en/	(“dogs” OR “canine”) AND (“mastocytoma” OR “mast cel tumor”) AND (“chemotherapy” OR “tyrosine kinase inhibitors” OR “toceranib” OR “palladia” OR “masitinib” OR “imatinib” OR “vinblastine”) AND (db:(“LILACS”))
VIVO https://www.livivo.de/	#1 (“Dogs” OR “Canine”) #2 (“Mastocytoma” OR “Mast Cell Tumor”) #3 (“Chemotherapy” OR “Tyrosine Kinase Inhibitors” OR “Toceranib” OR “Palladia” OR “Masitinib” OR “Imatinib” OR “Vinblastine”) #1 AND #2 AND #3
MEDLINE (via PubMed) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	#1 “Dogs”[Mesh] OR “Canine”[tw] #2 “Mastocytoma”[Mesh] OR “Mast Cell Tumor”[tw] #3 “Drug Therapy” [Mesh] OR “Chemotherapy”[tw] OR “Toceranib”[tw] OR “Masitinib”[tw] OR “Imatinib”[tw] OR “Vinblastine”[Mesh] #1 AND #2 AND #3
Web of Science http://apps.webofknowledge.com/	#1 TS= (“Dogs” OR “Canine”) #2 TS= (“Mastocytoma” OR “Mast Cell Tumor”) #3 TS= (“Chemotherapy” OR “Tyrosine Kinase Inhibitors” OR “Toceranib” OR “Palladia” OR “Masitinib” OR “Imatinib” OR “Vinblastine”) #1 AND #2 AND #3
Literatura cinzenta	
EASY https://easy.dans.knaw.nl/	((“Dogs” OR “Canine”) AND (“Mastocytoma” OR “Mast Cell Tumor”))
Google Scholar https://scholar.google.com.br/	((“dogs” OR “canine”) AND (“mast cell tumor” OR “mastocytoma”) AND (“tyrosine kinase inhibitors” OR “toceranib” OR “palladia” OR “masitinib” OR “imatinib” OR “chemotherapy” OR “vinblastine”)) filetype:pdf
OATD https://oatd.org/	((“Dogs” OR “Canine”) AND (“Mastocytoma” OR “Mast Cell Tumor”) AND (“Chemotherapy” OR “Tyrosine Kinase Inhibitors” OR “Toceranib” OR “Palladia” OR “Masitinib” OR “Imatinib” OR “Vinblastine”))

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Os resultados obtidos foram exportados para o software *EndNote WebMT* (*ClarivateMTAnalytics*, Filadélfia, EUA), onde as duplicatas foram removidas automaticamente e as duplicatas restantes foram removidas manualmente. Os estudos restantes foram exportados para o *Rayyan QCRI* (Instituto de Pesquisa em Computação do Qatar, Doha, Catar) (OUZZANI; HAMMADY; FEDOROWICZ; ELMAGARMID, 2016) para a fase de seleção do estudo. A literatura cinzenta foi

analisada manualmente, de forma simultânea e completa, utilizando o *Microsoft Word™ 2010* (Microsoft Ltda., Washington, EUA).

Antes de selecionar os estudos, dois revisores concluíram um exercício de calibração, no qual discutiram os critérios de elegibilidade e os aplicaram a uma amostra de 20% dos estudos recuperados para determinar a concordância entre examinadores. Após atingir um nível adequado de concordância ($Kappa < 0,81$), iniciou-se a seleção.

Na primeira fase, dois revisores de elegibilidade analisaram metodicamente os títulos e resumos dos estudos de forma independente. As discordâncias entre os examinadores foram analisadas e definidas por um terceiro examinador. Nessa fase foram excluídos títulos que não estivessem relacionados ao tema, bem como resumos que não atendiam aos critérios de elegibilidade. Na segunda fase, os textos completos dos estudos elegíveis preliminares foram obtidos e avaliados. As referências dos estudos elegíveis também foram selecionadas para busca de mais estudos. Se não fosse viável encontrar os textos completos, uma solicitação de busca bibliográfica era encaminhada ao sistema de Comutação Bibliográfica (COMUT) e, ao mesmo tempo, era enviado um e-mail aos autores correspondentes solicitando a recuperação dos textos.

2.3 Avaliação do status do patrocínio

A avaliação da fonte de financiamento dos estudos extraídos foi realizada. Essa análise é significativa, pois estudos financiados pela indústria farmacêutica tendem a apresentar com maior frequência resultados favoráveis ao produto do patrocinador, em contraste com estudos que têm outras fontes de financiamento, e, portanto, podem estar relacionados ao risco de viés (LUNDHA, 2017). O status de patrocínio foi classificado da seguinte forma: Pouco claro: Estudos que não apresentaram declarações de patrocínio, não sendo possível afirmar se foram patrocinados; Não patrocinado: estudos em que os autores declararam não haver apoio financeiro das indústrias farmacêuticas e Patrocinados: estudos que os autores declararam algum tipo de apoio financeiro (apoio financeiro, fornecimento de equipamentos ou insumos, descontos etc.) das indústrias farmacêuticas (DOS SANTOS et al., 2019).

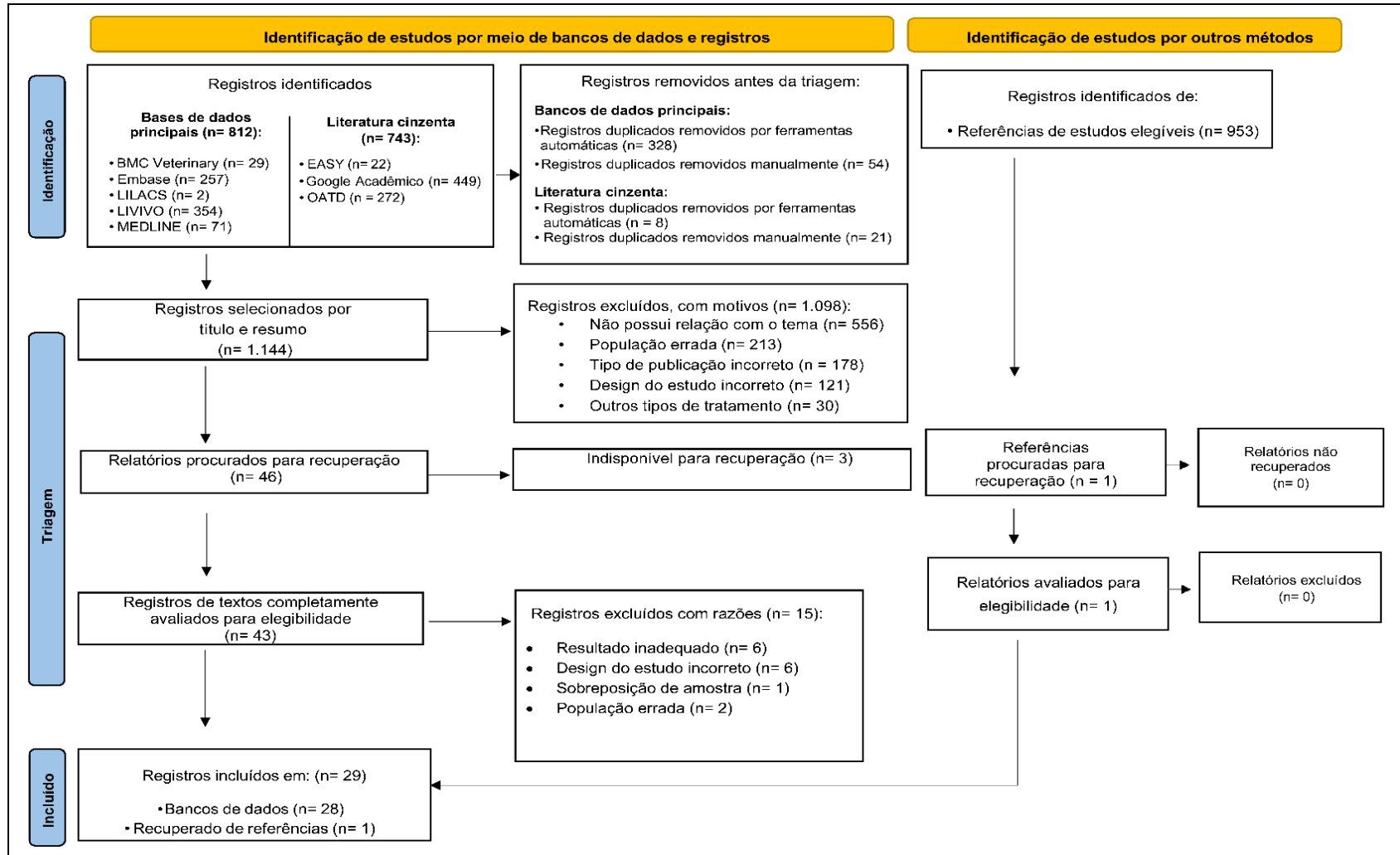
RESULTADOS

3.1 Seleção de estudo

A busca eletrônica identificou 1.555 resultados distribuídos em nove bases de dados eletrônicas, incluindo a “literatura cinzenta”. Após a remoção das duplicatas, restaram 1.144 resultados para análise. A leitura atenta dos títulos e resumos excluiu 1.098 resultados.

Após a leitura dos textos completos, 15 estudos por diversos motivos foram excluídos (Apêndice A) e 3 estudos ficaram indisponíveis para recuperação. Assim, 28 estudos permaneceram na análise qualitativa (BURTON et al., 2015; CAMPS-PALAU et al., 2007; CARLSTEN et al., 2012; CHOCTEAU et al., 2016; COOPER; TSAI; BENNETT, 2009; DAVIES et al., 2004; GRANT; NORTH; LANORE, 2016; HAHN et al., 2008, 2010; HAYES et al., 2007; HORTA et al., 2018a; ISOTANI et al., 2008; LEJEUNE et al., 2015; LONDON et al., 2009; MACEDO et al., 2022; MILLER et al., 2016; MOIRANO et al., 2018; O’CONNELL; THOMSON, 2013; OLSEN et al., 2018; RASSNICK et al., 2010; ROBAT et al., 2012; SMRKOVSKI et al., 2015; THAMM; MAULDIN; VAIL, 1999; THAMM; TUREK; VAIL, 2006; TODD et al., 2021; WEBSTER et al., 2008; WEISHAAR et al., 2018). Além disso, examinou as referências das publicações elegíveis para a recuperação de estudos; apenas um estudo de 953 artigos examinados foi considerado elegível e considerado nesta revisão (RUNGSIPIPAT et al., 2008). Figura 1 exibe detalhes do processo de seleção do estudo.

Figura 5 - Fluxograma do processo de revisão sistemática da literatura.



Fonte: Adaptado de Page et al. (2021).

3.2 Características do estudo

Os estudos foram publicados entre 1999 a 2022 e conduzidos em nove países diferentes, sendo 17 estudos na América do Norte, quatro na Europa, três na Oceania, dois na Ásia e dois na América do Sul (Tabela 2). Entre os 29 estudos elegíveis, 12 foram randomizados (BURTON et al., 2015; HAHN et al., 2008; HORTA et al., 2018a; LONDON et al., 2009; MOIRANO et al., 2018; O'CONNELL; THOMSON, 2013; TODD et al., 2021; WEISHAAR et al., 2018) e 17 não randomizados (CAMPS-PALAU et al., 2007; CARLSTEN et al., 2012; CHOCTEAU et al., 2016; COOPER; TSAI; BENNETT, 2009; DAVIES et al., 2004; GRANT; NORTH; LANORE, 2016; HAHN et al., 2010; HAYES et al., 2007; ISOTANI et al., 2008; LEJEUNE et al., 2015; MACEDO et al., 2022; MILLER et al., 2016; OLSEN et al., 2018; SMRKOVSKI et al., 2015; THAMM; MAULDIN; VAIL, 1999; THAMM; TUREK; VAIL, 2006; WEBSTER et al., 2008). A soma dos participantes dos estudos elegíveis resultou em 1.556 animais.

Tabela 2 - Fontes de referência e suas respectivas localizações continentais

Continentes	Referências
América do norte	Burton et al., 2015
	Camps-palau et al., 2007
	Carlsten et al., 2012
	Hahn et al., 2008, 2010
	Lejeune et al., 2015
	London et al., 2009
	Moirano et al., 2018
	Rassnick et al., 2008, 2010
	Robat et al., 2012
	Smrkovski et al., 2015
	Thamm; Mauldin; Vail, 1999
	Thamm; Turek; Vail, 2006
Todd et al., 2021	
Webster et al., 2008	
Weishaar et al., 2018	
América do Sul	Horta et al., 2018a
	Macedo et al., 2022
Ásia	Isotani et al., 2008
	Rungsipipat et al., 2008
Europa	Chocteau et al., 2016
	Grant; North; Lanore 2016
	Hayes et al., 2007
	Miller et al., 2016

Oceania

Cooper; Tsai; Bennett, 2009
Davies et al., 2004
O'Connell; Thomson, 2013
Olsen et al., 2018

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Três tipos de inibidores de tirosina quinase foram identificados: imatinib, toceranib e masitinib. Seis estudos usaram essas drogas isoladamente (BURTON et al., 2015; OLSEN et al., 2018; ROBAT et al., 2012; TODD et al., 2021) e quatro estudos os associaram a outras drogas quimioterápicas (lomustina, vimblastina e ciclofosfamida) (BURTON et al., 2015; OLSEN et al., 2018; ROBAT et al., 2012; TODD et al., 2021). Oito estudos os compararam com vimblastina ou placebo (HAHN et al., 2008, 2010; LONDON et al., 2009; MACEDO et al., 2022; MILLER et al., 2016; MOIRANO et al., 2018; O'CONNELL; THOMSON, 2013; WEISHAAR et al., 2018), sete estudos avaliaram vimblastina sozinha (DAVIES et al., 2004; HAYES et al., 2007; RASSNICK et al., 2008; RUNGSIPIPAT et al., 2008; THAMM; MAULDIN; VAIL, 1999; THAMM; TUREK; VAIL, 2006; WEBSTER et al., 2008), e quatro estudos avaliaram vimblastina associada a outras drogas quimioterápicas (CAMPS-PALAU et al., 2007; COOPER; TSAI; BENNETT, 2009; LEJEUNE et al., 2015; RASSNICK et al., 2010). Em relação ao regime de tratamento, 609 cães usaram os tratamentos como tratamento de primeira linha e 563 cães os usaram como tratamento adjuvante. A Tabela 3 apresenta as principais características de cada estudo elegível.

A fim de obter uma análise comparativa adequada e abrangente, um total de quatro grupos distintos foi estabelecido: (1) o grupo VBL, que foi tratado exclusivamente com quimioterapia com vimblastina; (2) o grupo TKI, ao qual foi administrado apenas um inibidor de tirosina quinase; (3) a quimioterapia + grupo TKI, que recebeu vimblastina ou outras formas de quimioterapia em conjunto com um adjuvante inibidor de tirosina quinase; (4) o grupo Outro + VBL, que foi submetido à quimioterapia com vimblastina acompanhada de um adjuvante não inibidor de tirosina quinase (como a prednisona, por exemplo). Esses grupos também foram justapostos com intervenções cirúrgicas e avaliações de risco metastático.

Tabela 3 - Principais características dos estudos elegíveis.

Referências (país)	Design do estudo	N total	Droga	Tratamento realizado como (n)	Grau histológico ** (n)	Mutação c-kit (n)
Thamm et al. (EUA)	nECR	41	VBL*	Primeira linha: 28 Adjuvante: 13	nr	nr
David et al. (Austrália)	nECR	27	VBL*	Adjuvante: 27	nr	nr
Thamm et al. (EUA)	nECR	61	VBL*	Primeira linha: 57 Adjuvante: 04	nr	nr
Camps-Palau et al. (EUA)	nECR	35	VBL*+CTX	Primeira linha: 20 Adjuvante: 15	nr	nr
Hayes et al. (Reino Unido)	nECR	14	VBL*	Adjuvante: 14	nr	nr
Hahn et al. (EUA)	ECR	202	T/PCB	Primeira linha: 85 Adjuvante: 117	nr	nr
Isotani et al. (Japão)	nECR	21	I	Primeira linha: 10 Adjuvante: 11	Mutante: 05 Selvagem: 16	Mutante: 05 Selvagem: 16
Rassnick et al. (EUA)	ECR	51	VBL	Primeira linha: 30 Adjuvante: 21	nr	nr
Rungsipipat et al. (Tailândia)	ECR	23	VBL	Nr	nr	nr
Webster et al. (EUA)	nECR	28	VBL*	Adjuvante: 28	Mutante: 04 Selvagem: 24	Mutante: 04 Selvagem: 24
Cooper et al. (Austrália)	nECR	56	CCNU + VBL*	Primeira linha: nr Adjuvante: 16	nr	nr
Londres et al. (EUA)	ECR	149	T/PCB	Primeira linha: 83 Adjuvante: 66	Mutante: 11	Mutante: 11
Hahn et al. (EUA)	ECR	132	M/PCB	nr	Mutante: 38	Mutante: 38
Rassnick et al. (EUA)	nECR	52	CCNU + VBL*	Primeira linha: 17 Adjuvante: 35	nr	nr
Carlsten et al. (EUA)	nECR	17	T*	nr	Mutante: 06 Selvagem: 08	Mutante: 06 Selvagem: 08
Robat et al. (EUA)	ECR	14	T + VBL	Primeira linha: 13 Adjuvante: 05	nr	nr
O'Connell et al. (Austrália)	ECR	63	T/VBL	Adjuvante: 63	nr	nr
Burton et al. (EUA)	ECR	41	T + CCNU	Primeira linha: 02 Adjuvante: 39	Mutante: 15 Selvagem: 23	Mutante: 15 Selvagem: 23
Lejeune et al. (EUA)	nECR	25	CCNU + VBL*	Adjuvante: 21	Mutante: 11	Mutante: 11

Smrkovski et al. (EUA)	nECR	26	M/VBL	Primeira linha: 14 Adjuvante: 12	nr	nr
Chocteau et al. (França)	nECR	96	T	nr	Mutante: 29 Selvagem: 67	Mutante: 29 Selvagem: 67
Grant et al. (Reino Unido)	nECR	39	M	Primeira linha: 31 Adjuvante: 8	nr	nr
Miller et al. (Reino Unido)	nECR	94	M/VBL*	Primeira linha: 42 Adjuvante: 52	nr	nr
Horta et al. (Brasil)	ECR	24	T	Primeira linha: 11 Adjuvante: 13	Mutante: 6 Selvagem: 18	Mutante: 6 Selvagem: 18
Moirano et al. (EUA)	nECR	40	T/VBL	Primeira linha: 40	nr	nr
Olsen et al. (Austrália)	ECR	40	T+VBL	Neoadjuvante: 16 Adjuvante: 11 Paliativo: 13	nr	nr
Weishar et al. (EUA)	ECR	88	T/VBL	Primeira linha: 88	Mutante: 20 Selvagem: 67	Mutante: 20 Selvagem: 67
Todd et al. (Canadá)	nECR	28	T + VBL	nr	nr	nr
Macedo et al. (Brasil)	ECR	29	I/VBL	nr	Mutante: 04 Selvagem: 25	Mutante: 04 Selvagem: 25

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

nr, não relato no estudo; nECR, ensaios clínicos não randomizados; ECR, ensaio controlado randomizado; VBL, Vimblastina; VBL*, Vimblastina em combinação com prednisona; T, Toceranib; M, Masitinib; I, Imatinib; PCB, placebo; T*, associado ao tratamento com radiação hipofracionada e prednisolona; CTX, Ciclofosfamida; CCNU, Lomustina; nd, não determinado. **Patnaik et al. e Kiupel et al.

3.4 Resultados individuais dos estudos

No grupo TKI incluído na presente análise, os desfechos foram classificados como positivos, neutros e negativos, sendo cada classificação dependente dos principais objetivos e hipóteses das respectivas investigações. Os resultados positivos foram definidos como aqueles estudos que demonstraram evidências de suporte para o emprego de qualquer um dos medicamentos investigados nos quatro grupos e que efetivamente comprovaram a eficácia dos tratamentos de mastocitomas.

Os resultados neutros não indicaram diferenças perceptíveis ao comparar a eficácia de um ou mais medicamentos avaliados em cada estudo, e não há suporte científico para afirmar que um medicamento é mais eficaz que o outro. Os resultados negativos são aqueles resultados que contradizem as hipóteses da investigação, indicando que a principal droga avaliada nos quatro grupos foi inferior a outra forma de

terapia. As principais conclusões dos estudos selecionados são apresentadas em Tabela 4.

Tabela 6 - Principais resultados dos estudos elegíveis.

Referências	Resultados principais
Thamm et al.	Prednisona e VBL resultaram em uma maior sobrevida em pacientes com mastocitomas grau III em comparação com aqueles que receberam apenas cirurgia. A taxa de sobrevida global para toda a população de pacientes não foi determinada durante o período médio de acompanhamento de 573 dias; no entanto, a sobrevida global para cães com mastocitomas grau III foi de 331 dias. A taxa de resposta global em cães que foram avaliados e tinham doença geral foi de 47%, o que incluiu cinco casos de respostas completas e duas de respostas parciais.
Davies et. al.	Em sete cães que receberam quimioterapia adjuvante, foi observado que a sobrevida global livre de doença foi superior aos resultados esperados apenas com a cirurgia. Além disso, o protocolo de tratamento relatado foi geralmente bem tolerado pela maioria dos animais.
Thamm et al.	A administração de quimioterapia com prednisona e VBL é bem tolerada e produz resultados positivos após a cirurgia em cães que apresentam MCT com alto risco de metástase.
Camps-Palau et al.	O protocolo VCP deve ser considerado como uma opção no tratamento de MCT em cães. A média da sobrevida livre de progressão foi de 74 dias para casos com doença mensurável (grupo 1) e 865 dias para MCTs excisados ou com alto risco de metástase (grupo 2). A taxa média de sobrevida global foi de 145 dias para os cães do grupo 1 e superior a 2.092 dias para os cães do grupo 2.
Hayes et al.	A quimioterapia utilizando VBL e prednisona como tratamento adjuvante à cirurgia para mastocitomas de grau III é geralmente bem tolerada e parece aumentar a sobrevida em comparação com a expectativa de sobrevida após a cirurgia isolada.
Hahn et al.	O masitinib é considerado seguro e eficaz no retardo da progressão do tumor em cães que sofrem de MCT não metastáticos de grau II ou III, que são recorrentes ou não podem ser completamente removidos por meio de cirurgia.
Isononi et al.	O mesilato de imatinib demonstrou atividade clínica contra MCT em cães. Cerca de 48% dos 21 cães que receberam o tratamento com mesilato de imatinib apresentaram alguma forma de resposta benéfica ao tratamento em um período de 14 dias após o início do tratamento.
Rassnick et al.	O VBL, quando utilizado como agente único, demonstra atividade contra mastocitomas (MCTs) em cães, embora a taxa de resposta seja menor em comparação com protocolos de combinação que incluem VBL. No grupo que recebeu VBL na dose de 2,0 mg/m ² , 3 cães (12%) apresentaram uma resposta parcial com uma duração média de 77 dias (variando de 48 a 229 dias). No grupo que recebeu VBL na dose de 3,5 mg/m ² , a taxa de resposta global foi de 27%. Um cão (4%) alcançou uma resposta completa por 63 dias, e seis cães (23%) obtiveram uma resposta parcial com uma média de 28 dias (variando de 28 a 78 dias).

Rungsipipat et al.	No grupo 1, que recebeu tratamento com VBL e prednisona, a sobrevida global foi mais curta, com uma média de 101 dias, em comparação com aqueles tratados apenas com prednisona, que tiveram uma média de sobrevida global de 175 dias. Em termos de avaliação clínica, no grupo 1, 18 cães (78,2%) apresentaram uma resposta parcial ao tratamento, enquanto os restantes (21,8%) mantiveram-se estáveis. No grupo 2, que recebeu apenas prednisona, cinco cães (50%) foram parcialmente responsivos, três cães (30%) mantiveram-se estáveis e os dois restantes cães (20%) apresentaram progressão da doença.
Webster et al.	O tratamento com vimblastina (VBL) e prednisona após cirurgia, com ou sem radioterapia, mostrou benefícios para cães com mastocitomas (MCT) de grau III em comparação com aqueles que receberam apenas tratamento cirúrgico.
Cooper et al.	Avaliando o protocolo de tratamento com CCNU e VBL, observou-se uma taxa de resposta de 57% em cães que apresentavam doença macroscópica, com uma duração média de resposta de 52 semanas. Para e cães com doença macroscópica, a média de sobrevida global livre de progressão foi de 30 semanas, e a média de sobrevida global foi de 35 semanas.
Londres et al.	Este estudo oferece a primeira evidência de que os TKI administrados podem demonstrar atividade contra diversas malignidades espontâneas.
Hahn et al.	O masitinib resultou em um aumento significativo nas taxas de sobrevivência em cães com MCT que não puderam ser completamente removidos cirurgicamente, com benefícios observados tanto em 12 meses como em 24 meses após o tratamento.
Rassnick et al.	O SLP em cães que receberam tratamento no cenário adjuvante foi de 489 dias. No entanto, cães com mastocitomas (MCTs) de grau III tiveram um período de SLP mais curto em comparação com cães que tinham MCTs de grau II com metástases (190 vs. 954 dias; $p < 0,001$).
Carlsten et al.	A combinação de radioterapia hipofracionada, toceranib e prednisona foi bem tolerada e eficaz na maioria dos cães. As taxas de resposta e suas durações foram superiores às que são relatadas quando o toceranib é utilizado como tratamento isolado para MCT.
Robat et al.	A combinação de VBL e TOC parece demonstrar uma atividade significativa e, em geral, é bem tolerada. Além disso, há indícios de que a combinação possa ter um efeito aditivo ou sinérgico quando esses agentes são usados em conjunto. Nesse contexto, dois cães (14%) alcançaram uma resposta completa, enquanto oito cães (57%) apresentaram uma resposta parcial, resultando em uma taxa global de resposta observada de 71%.
O'Connell et al.	Nenhuma diferença significativa na sobrevida foi encontrada para cães recebendo terapia apenas com VBL.
Burton et al.	O tratamento combinado com TOC administrado em pulsos e lomustina geralmente é bem tolerado e pode ser considerado uma opção de tratamento viável para cães com MCT irressecáveis ou metastáticos. A taxa de resposta global foi de 46%, com quatro respostas completas e 15 respostas parciais. A média global de sobrevida livre de progressão foi de 53 dias, variando de 1 a mais de 752 dias.
Lejeune et al.	O uso de prednisona, VBL e CCNU após uma terapia local-regional adequada pode resultar em uma sobrevida global superior a 40 meses em cães. A taxa de sobrevivência global para todos os cães foi de 1.359 dias, com um intervalo variando de 188 a 2.340 dias. A mediana do intervalo livre de doença foi de 2.120 dias, variando de 149 a 2.325 dias.

Smrkovski et al.	A taxa de resposta global ao masitinib foi de 50%. A sobrevida global média para os cães que responderam ao masitinib foi de 630 dias, em comparação com 137 dias para os cães que não responderam ao tratamento.
Chocteau et al.	O tratamento com TKI resultou em um aumento significativo na sobrevida global média dos cães que possuíam a mutação c-kit. No entanto, teve um efeito prejudicial na sobrevida dos cães com o tipo selvagem do gene c-kit.
Grant et al.	O masitinib parece ser um medicamento bem tolerado e eficaz no tratamento de mastocitomas macroscópicos. A resposta clínica foi observada em 32 cães (82,1%) que receberam masitinib, dos quais 15 cães (38,5%) alcançaram uma resposta completa e 17 cães (43,6%) tiveram uma resposta parcial. O tempo médio de progressão da doença foi de 79 dias, variando de 14 a 667 dias.
Miller et al.*	Pacientes com tumores de Patnaik grau II que foram cirurgicamente removidos e tinham um alto índice de Ki-67, sem evidência de doença metastática, apresentaram uma sobrevida significativamente mais longa quando tratados com VBL e prednisolona (sobrevida média de 1.946 dias) em comparação com aqueles tratados com masitinib (sobrevida média de 369 dias).
Horta et al.*	Doze dos 24 cães alcançaram uma resposta global ao tratamento, e a sobrevivência global para todos os indivíduos foi de 113 dias. Os cães que responderam ao tratamento apresentaram um aumento significativo na sobrevida global em comparação com aqueles que não responderam (146,5 vs. 47 dias, $p = 0,02$).
Moirando et al. *	A combinação de CCNU, VBL e prednisona demonstrou prolongar a sobrevida em comparação com o TOC.
Olsen et al.	A combinação de VBL, prednisolona e TOC demonstrou uma taxa de resposta em 90% (26/29) dos pacientes com doença mensurável. A taxa de sobrevida global para pacientes que receberam terapia adjuvante após a ressecção cirúrgica foi de 893 dias, enquanto para pacientes que foram tratados paliativamente devido à presença de doença metastática macroscópica foi de 218 dias.
Weishar et al.	Não houve diferença significativa na SLP ou SG entre os grupos de tratamento que receberam TOC e VBL. Além disso, como a proporção de cães com mutações no gene c-kit não diferiu entre os grupos de tratamento nesta população de cães, o status da mutação c-kit não parece ter previsto a resposta ao tratamento.
Todd et al.	A combinação de VBL e TOC foi bem tolerada. Os SLP e SG foram semelhantes em cães com doença de alto grau, metastática e estágio IV.
Macedo et al*	A TRG foi significativamente maior no grupo que recebeu mesilato de imatinib (30,79%) em comparação com o grupo que recebeu vimblastina e prednisolona (9,09%). Esses resultados sugerem que o mesilato de imatinib pode oferecer algumas vantagens sobre a quimioterapia convencional e pode ser uma opção benéfica e mais confortável para cães com mastocitomas de baixo grau.

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

*Estudos que apresentaram dados significativos. VBL, vimblastina; MCT, mastocitoma; VCP, protocolo de vimblastina, ciclofosfamida e prednisolona; CCNU, Lomustina; SLP, sobrevida livre de progressão; TOC, Toceranib; TRG, taxa de resposta global; TKI, inibidores de tirosina quinase; SG, sobrevida global.

Resultados positivos foram observados em 21 artigos. O grupo VBL teve melhores resultados quando comparado à cirurgia isolada, e apresentou eficácia como adjuvante à cirurgia (DAVIES et al., 2004; HAYES et al., 2007; THAMM; MAULDIN;

VAIL, 1999; THAMM; TUREK; VAIL, 2006; WEBSTER et al., 2008). O TKI demonstrou ter efeitos positivos, nas publicações incluídas destacando que são seguros, eficazes e têm atividade clínica contra mastocitomas em cães (CHOCTEAU et al., 2016; GRANT; NORTH; LANORE, 2016; HAHN et al., 2008, 2010; ISOTANI et al., 2008; LONDON et al., 2009; MACEDO et al., 2022; RASSNICK et al., 2008; SMRKOVSKI et al., 2015). No grupo Outro + VBL, a ciclofosfamida e a lomustina mostraram-se bem toleradas e mostraram eficácia em relação à resposta ao tratamento e sobrevida global (CAMPS-PALAU et al., 2007; COOPER; TSAI; BENNETT, 2009; LEJEUNE et al., 2015; RASSNICK et al., 2010). O grupo Quimioterapia + TKI apresentou boa tolerância e resultados positivos quanto à resposta ao tratamento e sobrevida global, o que pode ser justificado pela ação aditiva e sinérgica da combinação desses agentes (BURTON et al., 2015; CARLSTEN et al., 2012; OLSEN et al., 2018; ROBAT et al., 2012; TODD et al., 2021).

Entre os resultados positivos, 28,5% (n=6) dos estudos apresentaram declarações de patrocínio por fabricantes de medicamentos ou com autores associados a uma indústria: três receberam apoio financeiro da Pfizer Saúde Animal (CARLSTEN et al., 2012; LONDON et al., 2009; ROBAT et al., 2012), dois receberam patrocínio da AB Science, AS (HAHN et al., 2008, 2010) e um recebeu apoio financeiro da Zoetis, Inc. (BURTON et al., 2015). Cerca de 57% (n=12) dos estudos não apresentaram declaração de patrocínio e não foi possível saber se houve apoio financeiro ou não, e em apenas 19,0% (n=4) estudos os autores declararam não haver conflito de interesses (Tabela 5).

Dois estudos apresentaram resultados neutros que não mostraram diferença na sobrevida livre de progressão, sobrevida global, resposta completa, taxa de resposta global ou benefício clínico entre o tratamento com VBL e TKI (O'CONNELL; THOMSON, 2013; WEISHAAR et al., 2018). Além disso, não houve diferença no resultado no grupo de risco intermediário para metástase tratado com toceranib em um estudo (HORTA et al., 2018a).

Quanto aos resultados negativos, a eficácia do tratamento nos grupos VBL e Other + VBL foi superior em relação ao grupo TKI. No entanto, os TKIs ainda foram bem tolerados e mostraram eficácia no tratamento de mastocitomas (MILLER et al.,

2016; MOIRANO et al., 2018). Outro desfecho negativo foi identificado tanto no grupo tratado com VBL quanto no grupo que recebeu a combinação de "Outros+VBL" (combinação com prednisona). Nesses grupos, foi observada uma menor sobrevida global em comparação com cães que receberam somente prednisona como tratamento. (RUNGSIPIPAT et al., 2008).

É importante notar que nem todos os estudos produziram análise estatística. Certos estudos avaliaram apenas a eficácia de drogas sem controle de placebo e, portanto, não forneceram dados suficientes para permitir comparações entre grupos. Da mesma forma, outros estudos comparando dois grupos podem não ter os dados estatísticos necessários para realizar a análise estatística.

Tabela 5 - Status do patrocínio dos estudos.

Referências	Status de patrocínio	Patrocínio
Thamm et al.	Desconhecido	
Davies et al.	Desconhecido	
Thamm et al.	Desconhecido	
Camps-Palau et al.	Desconhecido	
Hayes et al.	Desconhecido	
Hanh et al.	Patrocinado	AB Science
Isotoni et al.	Desconhecido	
Rassnick et al.	Desconhecido	
Rungsipipat et al.	Desconhecido	
Webster et al.	Desconhecido	
Cooper et al.	Não patrocinado	"Não houve apoio financeiro externo para este estudo."
Londres et al.	Patrocinado	Pfizer Saúde Animal Seis autores são consultores da Pfizer.
Hahn et al.	Patrocinado	AB Science, SA Dois autores trabalham para o patrocinador da empresa farmacêutica.
Rassnick et al.	Desconhecido	
Carlsten et al.	Patrocinado	Pfizer Saúde Animal
Robat et al.	Patrocinado	Pfizer Saúde Animal
O'Connell et al.	Desconhecido	

Smrkovski et al.	Desconhecido	
Burton et al.	Patrocinado	Zoetis, Inc.
Lejeune et al.	Desconhecido	
Chocteau et al.	Desconhecido	
Grant et al.	Não patrocinado	“Nenhum dos autores deste artigo tem uma relação financeira ou pessoal com outras pessoas ou organizações que possam influenciar ou enviesar indevidamente o conteúdo do artigo.”
Miller et al.	Não patrocinado	“Os autores não revelam nenhum conflito de interesses.”
Horta et al.	Desconhecido	
Moirando et al.	Desconhecido	
Olsen et al.	Não patrocinado	“Os autores não divulgam quaisquer conflitos de interesse.”
Weishar et al.	Patrocinado	Zoetis, Inc.
Todd et al.	Desconhecido	
Macedo et al.	Não patrocinado	“Os autores declaram não haver conflito de interesses”

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

3.5 Síntese de dados

Os resultados foram coletados a partir da taxa de resposta global, resposta completa ou parcial, sobrevida global e sobrevida livre de progressão nos grupos dos estudos elegíveis. As variáveis extraídas dependeram do tipo de estudo coletado, como a presença de grupos de acordo com as características do animal, do tratamento e do tumor. Se um estudo apresentasse totais das variáveis avaliadas, sem separação de grupos, esses dados eram extraídos na totalidade de todos os animais, sem considerar outras características da amostra do estudo. No entanto, se o estudo apresentasse dados separados em grupos de acordo com as características de cada paciente (como presença de mutação c-kit, grau histológico, tipo de tratamento e medida do tumor), uma média era realizada para obter o valor total.

Para evidenciar os diferentes métodos de detecção de mutação do oncogene c-kit que podem apresentar variação em sua sensibilidade, foram descritas as principais metodologias de detecção de cada estudo que avaliou o status da mutação, bem como as classificações do tipo de mutação (Duplicação Interna Em Tandem ou Mutação de

Ponto) e os exóons amplificados e sequenciados. Esses dados estão descritos no Apêndice B.

3.5 Características gerais

O acompanhamento médio das respostas ao tratamento foi de 785 dias. Nos estudos que forneceram informações sobre tratamentos anteriores, 51,9% dos animais receberam inibidores de tirosina quinase ou vimblastina como tratamento de primeira linha, enquanto 48,03% já tinham recebido tratamentos prévios. Em estudos que especificaram o tipo de tratamento prévio, observou-se que 28,5% dos animais passaram por algum tipo de excisão cirúrgica, 39,1% receberam quimioterapia e 32,2% foram submetidos à radioterapia.

Em cães submetidos a tratamento com inibidores de tirosina quinase (TKIs), em estudos que disponibilizaram dados, observou-se que 257 cães receberam o medicamento de acordo com as diretrizes recomendadas na bula, enquanto 261 cães receberam o medicamento de forma não convencional (*off-label*). Dos cães tratados com masitinib, 87 deles foram administrados devido à presença de mastocitomas irresssecáveis (Grau II ou III) com confirmação de mutação do c-kit. Em três estudos, não houve coleta de informações devido à ausência de dados sobre o status da mutação do c-kit. Adicionalmente, 170 cães foram tratados com toceranib devido à presença de mastocitomas classificados como Grau II ou III por Patnaik, que eram recorrentes, com ou sem envolvimento de linfonodos regionais.

Em apenas um estudo quatro pacientes foram submetidos ao exame histopatológico, portanto é indeterminado se outros cães receberam a droga conforme a bula. Todos os 34 animais que receberam imatinib foram desconsiderados, considerando que este medicamento não é indicado para cães; portanto, o uso dessa droga em cães é "*off-label*".

Dos 1.134 cães que foram incluídos nos estudos e cujo gênero foi relatado, 499 (44%) eram machos e 635 (55,9%) eram fêmeas. A idade média dos cães nos estudos selecionados foi de 9,1 anos, variando de 7,6 a 16,6 anos.

Apenas 1.058 cães tiveram seus graus histológicos avaliados de acordo com os critérios de Patnaik et al. (1984) A maioria desses cães foi diagnosticada com tumores

de grau II (n=714, 67,4%), seguido por grau III (n=328, 31%), grau I (n=16, 1,5%), e tumores indeterminados (n=24, 2,29%). Essas informações foram apresentadas em 25 estudos.

Por outro lado, em outras publicações, os critérios de Kiupel et al. (2011) foram utilizados para classificar o grau histológico dos tumores. De acordo com esses critérios, 50,5% dos casos (n=133) foram classificados como malignidade de alto grau, enquanto 49,4% (n=136) foram classificados como malignidade de grau intermediário/baixo. No entanto, é importante observar que esses critérios foram aplicados apenas em nove estudos, e entre esses casos, 55,02% dos tumores foram classificados como doenças microscópicas e 44,7% como doenças macroscópicas.

No que diz respeito ao c-kit, 29,7% dos cães (n=188) apresentaram tumores com mutações no gene c-kit, enquanto 71,2% (n=466) tinham o c-kit no tipo selvagem, ou seja, sem mutações detectadas. Entre os estudos que forneceram dados sobre a prevalência de mutações em éxons específicos, cerca de 67,5% (n=77) apresentaram mutações no exon 11, enquanto 32,4% (n=37) tinham mutações no exon 8.

Quanto aos padrões de marcação do kit, 16,2% dos casos exibiram o padrão de marcação do tipo I, que se caracteriza pela expressão perimembranosa da proteína kit. Em contraste, 53,8% dos casos demonstraram o padrão de marcação do tipo II, que se caracteriza pela marcação citoplasmática focal da proteína kit. Por fim, 29,9% dos casos apresentaram os padrões de marcação do tipo III, que se caracterizam pela marcação citoplasmática difusa da proteína kit.

Em relação ao método de detecção utilizado, essas mutações foram identificadas através do uso de um ensaio de transcriptase reversa (RT-PCR) realizado em amostras de biópsias. Além disso, a localização da proteína kit foi avaliada por meio de imunohistoquímica. A maioria dos tumores mutantes analisados nos estudos apresentava mutações no exon 11 ou 8, sendo principalmente do tipo ITD. Apenas um estudo incluiu a sequenciação de éxons menos comuns, como os éxons 8–13 e 17–19. Os detalhes sobre as metodologias utilizadas em cada artigo e as variações na detecção das mutações podem ser encontrados no Apêndice B.

3.6 Taxa de resposta global

No grupo tratado com TKI, a taxa média de resposta global (TRG) foi de 50,36%, com 138 de 274 casos respondendo ao tratamento. No grupo que recebeu VBL, a TRG média foi de 28,75%, com 23 de 80 casos respondendo ao tratamento. No grupo que recebeu quimioterapia combinada com TKI (como CCNU ou vimblastina), a TRG foi de 65,47%, com 55 de 84 casos apresentando resposta ao tratamento.

Por fim, no grupo Outros + VBL (associado a lomustina), a TRG foi de 57,53%, com 42 de 73 casos respondendo ao tratamento. Esses dados estão detalhadamente descritos junto com as referências dos estudos nos quais foram obtidos, conforme apresentado na Tabela 6. Informações detalhadas podem ser observadas no Apêndice C.

Tabela 6 - Média da resposta global, completa e parciais extraídas de publicações selecionadas nos quatro grupos.

Autor, ano	N total	Taxa de resposta global	
		N	%*
TKI			
London, et al., 2003	86	32	37,2%
Isononi et al., 2008	21	10	48%
Carlsten, et al, 2012	17	13	76,4%
Smrkovski et al., 2015	14	7	50%
Grant et al., 2016	39	32	82,1%
Horta et al., 2018	24	12	50%
Weishaar et al., 2018	60	28	46%
Macedo et al., 2022	13	4	30,76%
Total	274	138	50,36%
VBL			
Thamm et al., 1999	15	7	47%
Rassnick et al., 2008	26	7	27%
Smrkovski et al., 2015	12	3	25%
Weishaar et al., 2018	28	8	30%
Macedo et al., 2022	11	1	9,09%
Total	92	26	28,26%
Quimioterapia + TKI			
Robat et al., 2012	14	10	71%
Burton et al., 2015	41	19	46%
Olsen, et al., 2018	29	26	90%
Total	84	55	65,47%
Outro + VBL			
Cooper et al., 2009	56	31	57%
Rassnick, et al., 2010	17	11	65%

Total	73	42	57,53%
Resposta completa			
Autor, ano	N total	N	%
TKI			
London, et al., 2003	86	7	8,4%
Hanh et al., 2008	161	45	26%
Isononi et al., 2008	21	15	38,5%
Hanh et al., 2010	67	6	9,0%
Carlsten, et al, 2012	17	10	58,8%
Smrkovski et al., 2015	14	3	27%
Grant et al., 2016	39	32	82,1%
Horta et al., 2018	24	7	29%
Weishaar et al., 2018	60	7	13%
Macedo et al., 2022	13	1	7,69%
Total	502	133	26,49%
VBL			
Thamm et al., 1999	15	5	33,3%
David, et al, 2004	20	14	70%
Rassnick et al., 2008	26	1	4,0%
Rungsipipat, et al., 2008	23	5	21,8%
Weishaar et al., 2018	28	1	4,0%
Total	112	26	23,21%
Quimioterapia + TKI			
Robat et al., 2012	14	2	14%
Burton et al., 2015	41	4	9,76%
Olsen, et al., 2018	40	26	65%
Total	95	32	33,68%
Outro + VBL			
Camps-Palauet et al., 2007	11	5	46%
Cooper et al., 2009	37	9	24%
Rassnick, et al., 2010	17	5	29,4%
Total	65	19	29,23%
Resposta parcial			
Autor, ano	N total	N	%
TKI			
London, et al., 2003	86	25	16,7%
Hanh et al., 2008	161	91	55%
Isotoni et al., 2008	21	4	19%
Carlsten, et al, 2012	17	3	17,6%
Smrkovski et al., 2015	14	2	15%
Grant et al., 2016	39	17	43,6%
Horta et al., 2018	24	5	21%
Macedo et al., 2022	13	1	7,69%
Total	375	148	39,46%
VBL			
Thamm et al., 1999	15	2	13,33%

Rassnick et al., 2008	26	6	23%
Rungsipipat, et al., 2008	23	18	78,2%
Macedo et al., 2022	11	1	9,09%
Total	75	27	36%
Quimioterapia + TKI			
Robat et al., 2012	14	1	8,57%
Burton et al., 2015	41	15	36,59%
Total	55	16	29,1%
Outro + VBL			
Camps-Palauet et al., 2007	11	2	18%
Cooper et al., 2009	37	12	32%
Rassnick, et al., 2010	17	6	35,2%
Total	65	20	30,7%

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

3.7 Resposta completa e parcial

A taxa de resposta completa (RC) no grupo que recebeu tratamento com TK) foi de 26,49%, o que significa que 133 de um total de 502 casos alcançaram RC. No grupo que recebeu VBL, a RC foi de 23,21%, com 26 de 112 casos obtendo essa resposta. No grupo que recebeu quimioterapia combinada com TKI (com VBL ou CCNU), a taxa de resposta completa (CR) foi de 33,68%, com 32 de 95 casos atingindo esse resultado. Por último, o grupo Outros + VBL (associado com ciclofosfamida e CCNU) registrou uma taxa de CR de 29,23%, com 19 de 65 casos alcançando essa resposta completa. Essas informações estão minuciosamente descritas na Tabela 6, juntamente com as referências dos estudos dos quais foram extraídos. Informações detalhadas podem ser observadas no Apêndice C.

No grupo TKI, a taxa de resposta parcial (RP) foi de 39,46%, onde 148 de 375 casos apresentaram RP. No entanto, no grupo que recebeu VBL) a taxa de RP alcançou 36%, com 27 de 75 casos demonstrando essa resposta parcial. No grupo que recebeu quimioterapia em combinação com TKI (associação com CCNU ou VBL), a taxa de RP registrada foi de 29,1%, com 16 de 55 casos alcançando RP. No grupo Outros+ VBL (associação com ciclofosfamida ou CCNU), a taxa de RP foi de 30,7%, com 20 de 65 casos obtendo RP. Esses dados detalhados podem ser encontrados na

Tabela 6, juntamente com as referências dos estudos dos quais foram extraídos. Informações detalhadas podem ser observadas no Apêndice D.

3.8 Sobrevida global

Os dados sobre a sobrevida global (SG) coletados de todos os estudos incluídos foram analisados da seguinte forma: sobrevida média (média de todos os estudos incluídos dentro do grupo de tratamento específico), sobrevida média de acordo com a classificação do tumor (I, II, III ou Baixo/Alto) (e de acordo com a presença de mutações do c-kit (mutadas ou não).

No grupo TKI, a SG média de todos os cães foi de 308 dias (113 ± 1.018). A sobrevida global média em cães com mastocitomas grau II dentro desse grupo foi maior (369 dias) quando comparada ao grau III (278 dias). Em um estudo organizado por grau histológico, mastocitomas de alto grau tiveram uma sobrevida global de 432 dias (CHOCTEAU et al., 2016). A SG de cães com kit mutado foi de 461 dias, e em cães sem a mutação, a SG foi de 1.389 dias.

No grupo de cães tratados VBL, a média de SG nos estudos incluídos foi de 524 dias, com uma variação que abrange de 101 a 1.374 dias. Dentro desse grupo, os cães com mastocitomas de grau II apresentaram uma SG média notavelmente mais longa, alcançando 1.300 dias, enquanto os casos de grau III tiveram uma SG média consideravelmente menor, com uma média de 234 dias. Em relação à presença de mutações no gene c-kit, os cães com mutações tiveram uma média de sobrevivência global de 270 dias, ao passo que os cães sem mutações apresentaram uma SG média mais extensa, chegando a 529 dias.

Dentro do grupo que recebeu quimioterapia combinada com TKI e utilizou VBL como agente quimioterápico para tratamento adjuvante, os cães apresentaram uma SG média de 893 dias. Já os cães que foram submetidos ao tratamento paliativo tiveram uma SG média de 218 dias. A média global de sobrevida para todos os cães nesse grupo foi de 555 dias. Para os cães com mastocitomas de alto grau, a média de sobrevida global (SG) foi de 563 dias. A média geral de sobrevida para todos os cães nesse subgrupo ficou em 559 dias, com valores variando de 555 a 563 dias.

No grupo Outro+VBL, a SG média foi de 728 dias, com uma variação que abrange de 209 a 1.359 dias. Quando analisamos a SG de acordo com a mensurabilidade da doença, os cães com doença mensurável tiveram uma média de sobrevida global de 195 dias, enquanto aqueles com doença não mensurável apresentaram uma média de 1.214 dias de sobrevida. As informações fornecidas estão detalhadas na Tabela 7, juntamente com as referências dos estudos que as forneceram. As informações detalhadas estão disponíveis na Tabela 7, acompanhadas das referências dos estudos de onde esses dados foram obtidos. Informações detalhadas podem ser observadas no Apêndice E.

3.9 Sobrevida livre de progressão

Foram coletados dados de sobrevida livre de progressão (SLP) de todos os estudos incluídos e submetidos à análise da seguinte maneira: calculando a SLP média, que é a média dos resultados de todos os estudos dentro de um grupo de tratamento específico; avaliando a SLP média com base na linha de terapia (se era o primeiro ou segundo tratamento); discriminando a SLP média de acordo com o tipo de tratamento quimioterápico utilizado (se era adjuvante ou paliativo); classificando a SLP média com base na classificação do tumor (I, II, III ou com base em critérios de baixo/alto grau de malignidade de Kiupel et al. (2011) e Patnaik; Ehler; Macewen (1984), considerando a SLP média separadamente para cães com doença mensurável e cães com excisão incompleta do tumor; e por fim, examinando a SLP média de acordo com a presença ou ausência de mutações no gene c-kit.

Dentro do grupo que recebeu TKI, a SLP média foi de 207 dias, variando de 30 a 453 dias. Quando o masitinib foi usado como tratamento de primeira linha, a SLP média foi de 253 dias, mas quando aplicado como tratamento de segunda linha ou posterior, a SLP média foi reduzida para 84 dias. Entre os cães com mutações no gene kit, a SLP média foi de 209 dias, enquanto aqueles sem mutações tiveram uma SLP média de 72 dias. No grupo que recebeu VBL, a SLP média foi de 714 dias, com variação entre 45 e 1.305 dias

No grupo que recebeu quimioterapia em combinação com TKI, a média do SLP foi de 49 dias, com uma faixa que variou de 45 a 53 dias. Especificamente, quando o

toceranib foi associado a CCNU e vimblastina como tratamento paliativo, a SLP média foi de 45 dias. Já para o grupo que recebeu outros tratamentos em combinação com VBL, incluindo ciclofosfamida e CCNU, a SLP média foi de 861 dias, com uma faixa que variou de 227 a 2.120 dias.

Ao analisar os dados com base no grau do tumor, os mastocitomas de grau II apresentaram uma SLP média de 954 dias, enquanto aqueles de grau III tiveram uma média de 190 dias. Quando a SLP foi considerada de acordo com a mensurabilidade da doença, os cães com doença mensurável alcançaram uma média de 142 dias, enquanto aqueles com tumores excisados de forma incompleta obtiveram uma média notavelmente mais longa de 1.555 dias. Os cães tratados com terapia adjuvante tiveram uma média de SLP de 489 dias. Os dados detalhados, juntamente com as referências dos estudos de origem, podem ser encontrados na Tabela 7. Informações detalhadas podem ser observadas no Apêndice F.

Tabela 7 - Tempo de sobrevida e sobrevida livre de progressão extraídos de publicações selecionadas nos quatro grupos.

Tempo de sobrevida					
Autor, ano	Todos os pacientes	Grau II	Grau III	Kit Mutado	Kit Selvagem
TKI					
London, et al., 2003	168 dias	nr	nr	nr	nr
Hanh, et al., 2008	491 dias	nr	nr	nr	nr
Hanh, et al., 2010	617 dias	nr	nr	417 dias	nr
O'Connell, et al., 2013	182 dias	nr	nr	nr	nr
Chocteau, et al., 2016	775 dias	nr	nr	505 dias	1389 dias
Grant et al., 2016	152 dias	nr	nr	nr	nr
Miller et al., 2016	323,5 dias*	369 dias	278 dias	nr	nr
Horta et al., 2018	113 dias	nr	nr	nr	nr
Moirando et al., 2018	118 dias	nr	nr	nr	nr
Weishaar et al., 2018	159 dias	nr	nr	nr	nr
Média	308,3 dias	369 dias	278 dias	461 dias	1389 dias
VBL					
Thamm et al., 1999;	331 dias	nr	331 dias	nr	nr
Thamm et al., 2006	1374 dias	nr	nr	nr	nr
Webster et al., 2008	440,33 dias	654,41 dias	280,02 dias	270,89 dias	529,61 dias
Rungsipipat, et al., 2010	101 dias	nr	nr	nr	nr
O'Connell, et al.,	167,2 dias	nr	nr	nr	nr

2013					
Miller et al., 2016	1018,2 dias	1946 dias	91 dias	nr	nr
Weishaar et al., 2017	241,5 dias	nr	nr	nr	nr
Média	524,7 dias	1300 dias	234 dias	270,89 dias	529,61 dias
Quimioterapia + TKI					
Olsen, et al., 2018	555,5 dias**	nr	nr	nr	nr
Todd et al., 2021	563 dias	nr	nr	nr	nr
Média	559,25 dias	nr	nr	nr	nr
Outros+VBL					
Camps-Palauet et al., 2007	1118,5 dias	nr	nr	nr	nr
Cooper et al., 2009	209,5 dias	nr	nr	nr	nr
Lejuene et al., 2015	1359 dias	nr	nr	nr	nr
Moirando et al., 2017	227 dias	nr	nr	nr	nr
Média	728,5 dias	nr	nr	nr	nr
Sobrevida livre de progressão					
Autor, ano	Todos os pacientes	Grau II	Grau III	Kit Mutado	Kit Selvagem
TKI					
Hanh et al., 2008	118 dias	nr	nr	230 dias	72 dias
Webster et al., 2008	429,17 dias	nr	nr	nr	nr
Carlsten, et al., 2012	316 dias	nr	nr	188,5 dias	nr
O'Connell, et al., 2013	30 dias	nr	nr	nr	nr
Smrkovski et al., 2015	453 dias	nr	nr	nr	nr
Grant et al., 2016	79 dias	nr	nr	nr	nr
Horta et al., 2018	140 dias	nr	nr	nr	nr
Weishaar et al., 2018	95,5 dias	nr	nr	nr	nr
Média	207,5 dias	nr	nr	209,2 dias	72 dias
VBL					
Thamm et al., 2006	1305 dias	nr	nr	nr	nr
Hayes et al., 2007	491 dias	nr	nr	nr	nr
O'Connell, et al., 2013	45 dias	nr	nr	nr	nr
Weishaar et al., 2018	1018,2 dias	nr	nr	nr	nr
Média	714,8 dias	nr	nr	nr	nr
Quimioterapia + TKI					
Burton et al., 2015	53 dias	nr	nr	nr	nr
Olsen, et al., 2018	45 dias***	nr	nr	nr	nr
Média	49 dias	nr	nr	nr	nr
Outros+VBL					
Camps-Palauet et al., 2007	608 dias	nr	nr	nr	nr
Cooper et al., 2009	227,5 dias	nr	nr	nr	nr
Rassnick, et al.,	489 dias	954 dias	190 dias	nr	nr

2010 Lejuene et al., 2015	2120 dias	nr	nr	nr	nr
Média	861,1 dias	954 dias	190 dias	nr	nr

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

nr – não relatado no estudo; *Média de dias realizados com cães com grau histológico II e III para obtenção da média total; **Média de dias obtidos de tratamento paliativo e adjuvante em cães para obtenção da média total; Dados obtidos apenas de cães submetidos a tratamento paliativo.

DISCUSSÃO

O regime de tratamento convencional para mastocitomas caninos é vimblastina (CHUN; GARRETT; VAIL, 2008), que é frequentemente combinado com prednisona (MACEDO et al., 2022; THAMM; MAULDIN; VAIL, 1999; THAMM; TUREK; VAIL, 2006). No entanto, novas terapias estão sendo avaliadas para oferecer benefícios clínicos e melhor tolerância, como o uso de inibidores de tirosina quinase como terapia molecular, Esses TKIs têm sido eficazes no tratamento de várias malignidades em seres humanos e estão sendo investigados como uma opção de tratamento eficaz para mastocitomas em cães (THAMM; TUREK; VAIL, 2006).

Os resultados desta revisão sugerem que, surpreendentemente, a sobrevida global de cães tratados apenas com vimblastina foi maior do que a sobrevida global de cães tratados apenas com inibidores de tirosina quinase. Isso é intrigante, uma vez que os TKIs são terapias importantes que têm o potencial de bloquear a sinalização das células envolvidas no crescimento do mastocitoma (DEWAR et al., 2005; GENTILINI et al., 2020), esperava-se que os TKIs tivessem eficácia comparável à da vimblastina (VBL). No entanto, há estudos na literatura que demonstram a existência de mecanismos moleculares que conferem resistência aos TKIs, como o imatinib, durante o tratamento de mastocitomas neoplásico (KOBAYASHI et al., 2015; GENTILINI et al., 2020), o que explicaria a maior sobrevida no grupo VBL. Além da ação citotóxica do VBL por se ligar aos microtúbulos inibindo a mitose, outro fator que pode estar associado a esse resultado é a frequente associação do VBL à prednisona, presente em todos os estudos em que a taxa de sobrevida foi analisada.

A prednisona é um tipo de glicocorticóide que tem a capacidade de reduzir a proliferação de mastócitos tanto em estudos realizados em laboratório (*in vitro*) quanto em experimentos realizados em organismos vivos (*in vivo*). Ela exerce esse efeito ao

diminuir a produção do fator de células-tronco por parte de fibroblastos e células epiteliais, ao mesmo tempo em que também atua na redução de processos inflamatórios no corpo (FINOTTO; MEKORI; METCALFE, 1997; MATSUDA et al., 2011; STANCLIFT; GILSON, 2008; ZAITSEV et al., 2020). Nos estudos que investigaram a combinação dessas duas substâncias, foi observado um aumento significativo na sobrevida global e na sobrevida livre de progressão, o que aponta para a eficácia desse tratamento em cães com mastocitomas (MACEDO et al., 2022). Uma limitação desta revisão sistemática foi a falta de um grupo prednisona + TKI, o que teria sido útil para comparar com o grupo Outro + VBL.

O teste de mutação do c-kit oferece informações prognósticas importantes (LONDON, 2009; TODD et al., 2021). Neste estudo, embora os cães sem o c-kit mutado tivessem um SG maior em comparação com os cães que apresentavam a mutação, ficou claro que a associação dessa mutação com o tratamento com TKI prolongou a vida desses cães quando comparados aos que receberam apenas vimblastina. Isso confirma que TKI tem um alto efeito terapêutico em casos com mutação c-kit, e a inibição da forma mutante de c-kit pode reduzir a diferenciação e sobrevivência de mastócitos neoplásicos (MILLER et al., 2016).

Em um estudo mais recente, que utilizou vimblastina e toceranib como tratamento, não foi encontrada uma correlação positiva entre a presença da mutação no gene c-kit e a resposta ao tratamento. Isso significa que a eficácia do medicamento não foi afetada pela presença ou ausência dessa mutação. No entanto, é importante observar que as metodologias utilizadas nesse estudo podem não ter sido suficientemente sensíveis para detectar diferenças na resposta ao tratamento com base na mutação do gene c-kit (GENTILINI; MANTOVANI; TURBA, 2015) e não incluíram mutações prevalentes além dos éxons 8 e 11.

Além disso, o estudo aponta um conflito de interesses com a indústria farmacêutica, responsável pela produção de toceranib, o que poderia contribuir para o uso injustificável de TKIs (WEISHAAR et al., 2018). Consequentemente, é possível que cães sem a mutação c-kit também obtenham benefícios significativos com o tratamento utilizando inibidores de tirosina quinase. Além disso, é importante observar que o tipo específico de mutação no gene c-kit presente no animal pode ter impacto na sobrevida

global. Por exemplo, mutações no éxon 8 ITD em mastocitomas malignos demonstraram estar associadas a uma maior sobrevida global em cães quando comparadas às mutações no éxon 11 ITD (BROCKS et al., 2021).

É necessário considerar que todos esses estudos utilizaram métodos convencionais de reação em cadeia da polimerase (PCR) e sequenciamento para a detecção de mutações somáticas em amostras de mastócitos caninos. É importante reconhecer que essa metodologia pode ter uma sensibilidade limitada para detectar todas as mutações relevantes. Portanto, os resultados podem ser influenciados pela capacidade do método de identificar com precisão mutações específicas no gene c-kit e em outros genes relacionados. (CAROTENUTO et al., 2012; GENTILINI; MANTOVANI; TURBA, 2015). Outra limitação importante a ser considerada é que todos os tumores mutados foram identificados com base em duplicações internas em tandem (ITD), e não foram abordadas mutações de ponto único. Além disso, a maioria dos estudos realizou sequenciamento apenas dos éxons 8 e 11 do gene c-kit, não fornecendo informações sobre outros éxons que podem conter mutações ativadoras constitutivas, como éxon 9, 14 e 17 (LETARD et al., 2008; MARCONATO et al., 2014; NAKANO et al., 2017).

Devido à limitação na sensibilidade das metodologias convencionais de detecção de mutações c-kit, há uma preocupação de que cães classificados como não mutantes possam, na verdade, ser mutantes. Portanto, recomenda-se a realização de estudos futuros com metodologias mais sensíveis, como a COLD-PCR, para garantir uma avaliação mais precisa da presença de mutações c-kit em cães com mastocitomas. Essa abordagem poderia fornecer informações mais confiáveis sobre a relação entre mutações específicas e a resposta ao tratamento com inibidores de quinase em cães com mastocitoma (GENTILINI; MANTOVANI; TURBA, 2015).

O estudo atual revelou que a sobrevida livre de progressão para cães submetidos apenas ao tratamento com vimblastina foi mais longa do que para cães tratados com inibidores de quinase. No entanto, é importante observar que essa diferença pode ser atribuída à associação da vimblastina com a prednisona, que já foi associada a uma maior sobrevida livre de progressão. Isso entra em contradição com outros estudos anteriores que demonstraram uma maior sobrevida livre de progressão para animais submetidos ao tratamento com TKIs. Portanto, a eficácia do tratamento

pode variar dependendo do protocolo específico e das combinações de medicamentos utilizadas, bem como das características individuais dos mastocitomas em cães (WEISHAAR et al., 2018). Isso é instigante, pois para que uma nova terapia seja aprovada para comercialização, ela deve atender às necessidades não atendidas ou garantir melhores resultados do que as terapias atuais.

Outros parâmetros clínicos como uma boa taxa de resposta global e, conseqüentemente, menores eventos adversos poderiam ter influenciado essa sobrevida (LONDON, 2009; MACEDO et al., 2022). Em um estudo que avaliou grupos de animais submetidos a tratamento à base de vimblastina com outros quimioterápicos, observaram que os pacientes submetidos a esse protocolo apresentavam maior tempo livre da doença (LEJEUNE et al., 2015). No presente estudo, quando o grupo vimblastina foi analisado com outro quimioterápico, observou-se que houve uma sobrevida livre de progressão mais longa do que o grupo de animais tratados com inibidores e outro quimioterápico (LONDON, 2009; MACEDO et al., 2022; PAN et al., 2016). No entanto, os dados foram obtidos apenas de um grupo de cães submetidos a tratamento paliativo, por isso esperava-se que o SLP apresentasse um valor menor.

A taxa de resposta global média, determinada pelo tamanho do tumor ou remissão completa, variou de acordo com o tipo de tratamento, com uma taxa de resposta global mais baixa observada quando a vimblastina foi usada isoladamente em comparação com o tratamento com TKI. Essa variabilidade possivelmente se deve ao tipo e à agressividade do mastocitoma. A quimioterapia atua principalmente através da ablação celular, enquanto os inibidores da tirosina quinase limitam o crescimento do tumor por meio da inibição do VEGFR2 e PDGFR, atuando como agentes antiangiogênicos e, conseqüentemente, causando a regressão do tumor (PRYER et al., 2003).

É uma observação importante que a contribuição dos inibidores da tirosina quinase pode ser mais benéfica em tumores com perfil agressivo e altamente proliferativo. No entanto, é crucial notar que a taxa de resposta global ainda é um resultado subjetivo e, nesta revisão sistemática, pode não haver dados suficientes em cada estudo para estabelecer definitivamente a taxa de resposta global como um fator de melhor prognóstico.

A contradição encontrada neste estudo em relação ao grupo VBL ter melhor sobrevida global (SG) do que o grupo TKI, apesar do grupo TKI ter um maior benefício clínico em termos de taxa de resposta global (TRG), destaca a complexidade da relação entre a taxa de resposta e a sobrevivência global em pacientes com mastocitoma canino. Essa complexidade é influenciada por diversos fatores que podem afetar os resultados. Um dos principais fatores que podem explicar essa contradição é a presença de fatores de confusão. Esses fatores podem incluir o cruzamento de tratamento após a progressão da doença, o número de terapias subsequentes realizadas, a longa sobrevida pós-progressão no cenário de primeira linha e as mortes não relacionadas ao câncer. Todos esses elementos podem interferir na relação entre a TRG e a SG (SOLOMON et al., 2022).

Novos agentes de terapia direcionada podem resultar na estabilização da doença e não necessariamente na regressão do tumor, portanto, as taxas de resposta podem ser menos valiosas na avaliação precisa da atividade biológica e na previsão do benefício clínico da droga. Além disso, apenas prever a sobrevivência através da resposta do tumor vai além de determinar o número de respostas, mas também a duração das respostas, o número de respostas completas e a localização das respostas (PAZDUR, 2000).

Uma limitação deste estudo está relacionada ao viés de patrocínio. Nos resultados favoráveis ao uso de medicamentos, 28,5% (n=6) foram patrocinados e 57% (n=12) não apresentou qualquer declaração de conflito de interesses. Os dados indicam que os estudos financiados pelas indústrias apresentam com mais frequência dados favoráveis ao uso do produto produzido em comparação com os estudos não patrocinados pela indústria (*odds ratio* 4,05; 95%; intervalo de confiança 2,98–5,51; 18 comparações) (LEXCHIN et al., 2003; LUNDHA, 2017). Outro ponto é que as empresas farmacêuticas podem exercer poder limitado para estudos desfavoráveis, retendo o apoio financeiro.

Assumindo isso, os resultados devem ser interpretados com cautela, e mais estudos devem avaliar a eficácia clínica desses medicamentos sem o apoio financeiro das indústrias, ou mesmo o fornecimento de informações sobre a situação do patrocínio, ausente na maioria dos estudos.

É importante ressaltar que os dados extraídos dos estudos não apresentaram uma padronização amostral, ou seja, para obtenção dos dados gerais não foram consideradas características importantes sobre os pacientes, tumor e tipo de tratamento, o que pode interferir no resultado deste estudo.

CONCLUSÃO

Em conclusão, vimblastina teve um benefício clínico maior do que TKI em termos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão. No entanto, o TKI é mais eficiente em mastocitomas com c-kit mutado. Embora sem resultados mais robustos para garantir maior eficácia nesses pacientes, os TKIs não devem ser considerados uma linha de frente para a terapia para mastocitoma.

REFERÊNCIAS

ALI, S. et al. The development of a selective cyclin-dependent kinase inhibitor that shows antitumor activity. **Cancer Research**, v. 69, n. 15, p. 6208–6215, ago. 2009. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-0301>.

AROMATARIS, E. M. Z. **JBIM Manual for Evidence Synthesis. JBI Manual for Evidence Synthesis**, 2020. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-01>.

BAILEY, D. B. et al. Phase I dose escalation of single-agent vinblastine in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, n. 6, p. 1397–1402, nov. 2008. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0196.x>.

BROCKS, B. A. W. et al. Internal Tandem Duplication of Exon 8 of c-kit Is Associated With Longer Total Survival in Canine Cutaneous Mast Cell Tumors. **Veterinary Pathology**, v. 58, n. 2, p. 315–324, mar. 2021. <https://doi.org/10.1177/0300985820973463>.

BURTON, J. H. et al. Pulse-administered toceranib phosphate plus lomustine for treatment of unresectable mast cell tumors in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 29, n. 4, p. 1098–1104, jun 2015. <https://doi.org/10.1111/jvim.13573>.

CAMPS-PALAU, M. A. et al. Treatment of canine mast cell tumours with vinblastine, cyclophosphamide and prednisone: 35 cases (1997-2004). **Veterinary and comparative oncology**, v. 5, n. 3, p. 156–167, set. 2007. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2006.00125.x>.

CARLSTEN, K. S. et al. Multicenter prospective trial of hypofractionated radiation treatment, toceranib, and prednisone for measurable canine mast cell tumors. **Journal**

of **veterinary internal medicine**, v. 26, n. 1, p. 135–141, jan. 2012.
<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00851.x>.

CAROTENUTO, P. et al. Detection of KRAS mutations in colorectal cancer with Fast COLD-PCR. **International journal of oncology**, v. 40, n. 2, p. 378–384, fev. 2012.
<https://doi.org/10.3892/ijo.2011.1221>.

CHOCTEAU, F. et al. Canine Cutaneous Mast Cell Tumour: Prognosis and Therapeutic Responses to Tyrosine Kinase Inhibitors According to c-Kit Status. **Journal of Comparative Pathology**, v. 154, n. 1, p. 67, jan. 2016.
<https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2015.10.024>.

CHUN, R.; GARRETT, L.; VAIL, D. Cancer chemotherapy. In: SJ, W.; DM, V. (Eds.). **Small Animal Clinical Oncology**. 4th ed ed. St Louis, MO: Saunders-Elsevier, 2008. p. 163–192. <https://doi.org/10.1016/B978-072160558-6.50014-9>.

COOPER, M.; TSAI, X.; BENNETT, P. Combination CCNU and vinblastine chemotherapy for canine mast cell tumours: 57 cases. **Veterinary and comparative oncology**, v. 7, n. 3, p. 196–206, set. 2009. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2009.00190.x>.

DAVIES, D. R. et al. Vinblastine and prednisolone as adjunctive therapy for canine cutaneous mast cell tumors. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 40, n. 2, p. 124–130, mar. 2004. <https://doi.org/10.5326/0400124>.

DE NARDI, A. B. et al. Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Cutaneous and Subcutaneous Mast Cell Tumors. **Cells**, v. 11, n. 4, fev. 2022.
<https://doi.org/10.5326/0400124>.

DERVISIS, N.; KLAHN, S. Therapeutic Innovations: Tyrosine Kinase Inhibitors in Cancer. **Veterinary Sciences**, v. 3, n. 1, mar. 2016.
<https://doi.org/10.3390/vetsci3010004>.

DEWAR, A. L. et al. Macrophage colony-stimulating factor receptor c-fms is a novel target of imatinib. **Blood**, v. 105, n. 8, p. 3127–3132, abr. 2005.
<https://doi.org/10.1182/blood-2004-10-3967>.

DOS SANTOS, M. B. F. et al. Industry sponsorship bias in clinical trials in implant dentistry: Systematic review and meta-regression. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 46, n. 4, p. 510–519, abr. 2019. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13100>.

DUBREUIL, P. et al. Masitinib (AB1010), a Potent and Selective Tyrosine Kinase Inhibitor Targeting KIT. **PLOS ONE**, v. 4, n. 9, p. e7258, set. 2009.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007258>.

FINOTTO, S.; MEKORI, Y. A.; METCALFE, D. D. Glucocorticoids Decrease c-kit Ligand Glucocorticoids Decrease Tissue Mast Cell Number by Reducing the Production of the c-kit Ligand, Stem Cell Factor, by Resident Cells In Vitro and In Vivo Evidence in Murine Systems. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 99, n. 7, p. 1721–1728, abr. 1997.

<https://doi.org/10.1172/JCI119336>.

FROST, D.; LASOTA, J.; MIETTINEN, M. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyomas in the dog: A histopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 50 cases. **Veterinary Pathology**, v. 40, n. 1, p. 42–54, jan. 2003. <https://doi.org/10.1354/vp.40-1-42>.

FURITSU, T. et al. Identification of mutations in the coding sequence of the proto-oncogene c-kit in a human mast cell leukemia cell line causing ligand-independent activation of c-kit product. **Journal of Clinical Investigation**, v. 92, n. 4, p. 1736, out. 1993. <https://doi.org/10.1172/JCI116761>.

GENTILINI, F. et al. The secondary KIT mutation p.Ala510Val in a cutaneous mast cell tumour carrying the activating mutation p.Asn508Ile confers resistance to masitinib in dogs. **BMC Veterinary Research**, v. 16, n. 1, fev. 2020. <https://doi.org/10.1186/s12917-020-02284-9>.

GENTILINI, F.; MANTOVANI, V.; TURBA, M. E. The use of COLD-PCR, DHPLC and GeneScanning for the highly sensitive detection of c-KIT somatic mutations in canine mast cell tumours. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 13, n. 3, p. 218–228, 1 set. 2015. <https://doi.org/10.1186/s12917-020-02284-9>.

GERRITSEN, R. J. et al. Multi-agent chemotherapy for mast cell tumours in the dog. **The veterinary quarterly**, v. 20, n. 1, p. 28–31, nov. 1998. <https://doi.org/10.1080/01652176.1998.9694832>.

GRANT, J.; NORTH, S.; LANORE, D. Clinical response of masitinib mesylate in the treatment of canine macroscopic mast cell tumours. **Journal of Small Animal Practice**, v. 57, n. 6, p. 283–290, maio 2016. <https://doi.org/10.1111/jsap.12480>.

HAHN, K. A. et al. Evaluation of 12- and 24-month survival rates after treatment with masitinib in dogs with nonresectable mast cell tumors. **American journal of veterinary research**, v. 71, n. 11, p. 1354–1361, nov. 2010. <https://doi.org/10.2460/ajvr.71.11.1354>.

HAHN, K. A. et al. Masitinib is safe and effective for the treatment of canine mast cell tumors. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 22, n. 6, p. 1301–1309, nov. 2008. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0190.x>.

HAYES, A. et al. Vinblastine and prednisolone chemotherapy for surgically excised grade III canine cutaneous mast cell tumours. **Veterinary and comparative oncology**, v. 5, n. 3, p. 168–176, ago. 2007. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2007.00135.x>.

HERNÁNDEZ, I. B. et al. Molecular targets for anticancer therapies in companion animals and humans: what can we learn from each other? **Theranostics**, v. 11, n. 8, p. 3882–3897, fev. 2021. <https://doi.org/10.7150/thno.55760>,

HORTA, R. DOS S. et al. Clinical, histological, immunohistochemical and genetic factors associated with measurable response of high-risk canine mast cell tumours to tyrosine

kinase inhibitors. **Oncology letters**, v. 15, n. 1, p. 129–136, jan. 2018a. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7323>.

HORTA, R. S. et al. Assessment of canine mast cell tumor mortality risk based on clinical, histologic, immunohistochemical, and molecular features. **Veterinary Pathology**, v. 55, n. 2, p. 212–223, jan. 2018b. <https://doi.org/10.1177/0300985817747325>

ISOTANI, M. et al. Effect of tyrosine kinase inhibition by imatinib mesylate on mast cell tumors in dogs. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 22, n. 4, p. 985–988, jul. 2008. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.00132.x>.

JAILLARDON, L. et al. The dog as a naturally-occurring model for insulin-like growth factor type 1 receptor-overexpressing breast cancer: An observational cohort study. **BMC Cancer**, v. 15, n. 1, p. 1–13, out. 2015. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1670-6>.

JOENSUU, H. et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. **The New England journal of medicine**, v. 344, n. 14, p. 1052–1056, abr. 2001. <https://doi.org/10.1056/NEJM200104053441404>.

KIUPEL, M. et al. Proposal of a 2-tier histologic grading system for canine cutaneous mast cell tumors to more accurately predict biological behavior. **Veterinary Pathology**, v. 48, n. 1, p. 147–155, nov. 2011. <https://doi.org/10.1177/0300985810386469>.

KOBAYASHI, M. et al. Molecular changes associated with the development of resistance to imatinib in an imatinib-sensitive canine neoplastic mast cell line carrying a KIT c.1523A>T mutation. **European Journal of Haematology**, v. 95, n. 6, p. 524–531, dez. 2015. <https://doi.org/10.1111/ejh.12526>.

LEJEUNE, A. et al. Aggressive local therapy combined with systemic chemotherapy provides long-term control in grade II stage 2 canine mast cell tumour: 21 cases (1999-2012). **Veterinary and comparative oncology**, v. 13, n. 3, p. 267–280, set. 2015. <https://doi.org/10.1111/vco.12042>

LETARD, S. et al. Gain-of-Function Mutations in the Extracellular Domain of KIT Are Common in Canine Mast Cell Tumors. **Molecular Cancer Research**, v. 6, n. 7, p. 1137–1145, jul. 2008. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-08-0067>.

LEXCHIN, J. et al. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 326, n. 7400, p. 1167–1170, maio 2003. <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000033.pub3>.

LONDON, C. A. et al. Multi-center, placebo-controlled, double-blind, randomized study of oral toceranib phosphate (SU11654), a receptor tyrosine kinase inhibitor, for the treatment of dogs with recurrent (either local or distant) mast cell tumor following surgical excision. **Clinical Cancer Research**, v. 15, n. 11, p. 3856–3865, jun. 2009. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-1860>.

- LONDON, C. A. Tyrosine Kinase Inhibitors in Veterinary Medicine. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 24, n. 3, p. 106–112, ago. 2009. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2009.02.002>.
- LONDON, C. et al. Preliminary evidence for biologic activity of toceranib phosphate (Palladia®) in solid tumors. **Veterinary and comparative oncology**, v. 10, n. 3, p. 194, set. 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2011.00275.x>.
- LONDON, C. A. et al. Phase I dose-escalating study of SU11654, a small molecule receptor tyrosine kinase inhibitor, in dogs with spontaneous malignancies. **Clinical Cancer Research**, v. 9, n. 7, p. 2755-2768, jul. 2003.
- LUNDH, Andreas et al. Industry sponsorship and research outcome. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, v. 2017, n. 2, p. 1-113, fev. 2017. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.mr000033.pub3>
- MACEDO, T. R. et al. Imatinib Mesylate for the Treatment of Canine Mast Cell Tumors: Assessment of the Response and Adverse Events in Comparison with the Conventional Therapy with Vinblastine and Prednisone. **Cells**, v. 11, n. 3, fev. 2022. <https://doi.org/10.3390/cells11030571>.
- MARCONATO, L. et al. Concordance of c-kit mutational status in matched primary and metastatic cutaneous canine mast cell tumors at baseline. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 28, n. 2, p. 547–553, mar. 2014. <https://doi.org/10.1111/jvim.12266>.
- MATSUDA, A. et al. Glucocorticoid sensitivity depends on expression levels of glucocorticoid receptors in canine neoplastic mast cells. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 144, n. 3–4, p. 321–328, dez. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2011.08.013>.
- MILLER, R. L. et al. A retrospective review of treatment and response of high-risk mast cell tumours in dogs. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 14, n. 4, p. 361–370, set. 2016. <https://doi.org/10.1111/vco.12116>.
- MOIRANO, S. J. et al. Association of prognostic features and treatment on survival time of dogs with systemic mastocytosis: A retrospective analysis of 40 dogs. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 16, n. 1, p. E194–E201, dez. 2018. <https://doi.org/10.1111/vco.12373>
- NAKANO, Y. et al. Identification of a secondary mutation in the KIT kinase domain correlated with imatinib-resistance in a canine mast cell tumor. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 188, p. 84–88, jun. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2017.05.004>.
- O'CONNELL, K.; THOMSON, M. Evaluation of prognostic indicators in dogs with multiple, simultaneously occurring cutaneous mast cell tumours: 63 cases. **Veterinary and comparative oncology**, v. 11, n. 1, p. 51–62, mar. 2013.

<https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2011.00301.x>.

OHTA, Y. et al. Significance of vascular endothelial growth factor messenger RNA expression in primary lung cancer. **Clinical cancer research**, v. 2, n. 8, p. 1411–1416, ago. 1996. PMID: 9816315.

OLSEN, J. A. et al. Combination vinblastine, prednisolone and toceranib phosphate for treatment of grade II and III mast cell tumours in dogs. **Veterinary Medicine and Science**, v. 4, n. 3, p. 237–251, maio 2018. <https://doi.org/10.1002/vms3.106>.

OUZZANI, M.; HAMMADY, H.; FEDOROWICZ, Z.; ELMAGARMID, Ahmed. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, v. 5, n. 1, p. 1-10, dez. 2016. <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>.

PAGE, M. J. et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, mar. 2021. <https://doi.org/10.1136/bmj.n160>.

PAN, X. et al. Safety evaluation of combination CCNU and continuous toceranib phosphate (Palladia®) in tumour-bearing dogs: a phase I dose-finding study. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 14, n. 2, p. 202–209, jun. 2016. <https://doi.org/10.1111/vco.12091>

PAPAETIS, G. S.; SYRIGOS, K. N. Sunitinib: A multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor in the era of molecular cancer therapies. **BioDrugs**, v. 23, n. 6, p. 377–389, 22 ago. 2009. <https://doi.org/10.2165/11318860-000000000-00000>.

PATNAIK, A. K.; EHLER, W. J.; MACEWEN, E. G. Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs. **Veterinary pathology**, v. 21, n. 5, p. 469–474, set. 1984. <https://doi.org/10.1177/030098588402100503>.

PAZDUR, R. Response Rates, Survival, and Chemotherapy Trials. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 92, n. 19, p. 1552–1553, out. 2000. <https://doi.org/10.1093/jnci/92.19.1552>.

PRYER, N. K. et al. Proof of target for SU11654: inhibition of KIT phosphorylation in canine mast cell tumors. **Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research**, v. 9, n. 15, p. 5729–5734, nov. 2003. PMID: 14654558.

RASSNICK, K. M. et al. A phase II study to evaluate the toxicity and efficacy of alternating CCNU and high-dose vinblastine and prednisone (CVP) for treatment of dogs with high-grade, metastatic or nonresectable mast cell tumours. **Veterinary and comparative oncology**, v. 8, n. 2, p. 138–152, jun. 2010. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2010.00217.x>.

RASSNICK, K. M. et al. Efficacy of Vinblastine for Treatment of Canine Mast Cell Tumors. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, n. 6, p. 1390–1396, nov. 2008. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0195.x>.

- ROBAT, C. et al. Safety evaluation of combination vinblastine and toceranib phosphate (Palladia®) in dogs: A phase I dose-finding study. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 10, n. 3, p. 174–183, jan. 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2011.00261.x>.
- RUNGSIPAT, A. et al. Clinical evaluation of canine mast cell tumor treatment between combined vinblastine and prednisolone and single prednisolone. **Comparative Clinical Pathology** 2008 **18:1**, v. 18, n. 1, p. 77–84, set. 2008. <https://doi.org/10.1007/s00580-008-0758-7>.
- SACHSENMAIER, C. Targeting Protein Kinases for Tumor Therapy. **Oncology Research and Treatment**, v. 24, n. 4, p. 346–355, jul. 2001. <https://doi.org/10.1159/000055106>.
- SELVARAJAH, G. T. et al. Expression of epidermal growth factor receptor in canine osteosarcoma: association with clinicopathological parameters and prognosis. **Veterinary journal**, v.193, n. 2, p. 412–419, ago. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.02.009>
- SHAMSEER, L. et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation OPEN ACCESS. **BMJ**, v. 349, p. 7647, jan. 2015. <https://doi.org/10.1136/bmj.g7647>.
- SIMÕES, J. P. C.; SCHONING, P.; BUTINE, M. Prognosis of canine mast cell tumors: a comparison of three methods. **Veterinary pathology**, v. 31, n. 6, p. 637–647, nov. 1994. <https://doi.org/10.1177/030098589403100602>.
- SMRKOVSKI, O. A. et al. Masitinib mesylate for metastatic and non-resectable canine cutaneous mast cell tumours. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 13, n. 3, p. 314–321, jul. 2015. <https://doi.org/10.1111/vco.12053>.
- SOLOMON, B. J. et al. Correlation between treatment effects on response rate and progression-free survival and overall survival in trials of targeted therapies in molecularly enriched populations. **ESMO open**, v. 7, n. 2, abr. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100398>.
- STANCLIFT, R. M.; GILSON, S. D. Evaluation of neoadjuvant prednisone administration and surgical excision in treatment of cutaneous mast cell tumors in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 232, n. 1, p. 53–62, jan. 2008. <https://doi.org/10.2460/javma.232.1.53>.
- THAMM, D. H.; MAULDIN, E. A.; VAIL, D. M. Prednisone and Vinblastine Chemotherapy for Canine Mast Cell Tumor—41 Cases (1992–1997). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 13, n. 5, p. 491–497, set. 1999. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(1999\)013<0491:pavcfc>2.3.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(1999)013<0491:pavcfc>2.3.co;2).
- THAMM, D. H.; TUREK, M. M.; VAIL, D. M. Outcome and prognostic factors following adjuvant prednisone/vinblastine chemotherapy for high-risk canine mast cell tumour: 61

cases. **The Journal of veterinary medical science**, v. 68, n. 6, p. 581–587, fev. 2006. <https://doi.org/10.1292/jvms.68.581>.

TODD, J. E. et al. Combination vinblastine and palladia for high-grade and metastatic mast cell tumors in dogs. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 62, n. 12, p. 1335, dez. 2021. PMID: 34857971.

TRICCO, A. C. et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. **Annals of Internal Medicine**, v. 169, n. 7, p. 467–473, out. 2018. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>.

VALENT, P. et al. Kit ligand/mast cell growth factor-independent differentiation of mast cells in myelodysplasia and chronic myeloid leukemic blast crisis. **Blood**, v. 84, n. 12, p. 4322–4332, dez. 1994. <https://doi.org/10.1182/blood.V84.12.4322.bloodjournal84124322>.

WEBSTER, J. D. et al. Evaluation of prognostic markers for canine mast cell tumors treated with vinblastine and prednisone. **BMC veterinary research**, v. 4, ago. 2008. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-4-32>

WEBSTER, J. D. et al. The Role of c-KIT in Tumorigenesis: Evaluation in Canine Cutaneous Mast Cell Tumors 1. **Neoplasia**, v. 8, p. 104–111, fev. 2006. <https://doi.org/10.1593/neo.05622>.

WEISHAAR, K. M. et al. c-Kit Mutation and Localization Status as Response Predictors in Mast Cell Tumors in Dogs Treated with Prednisone and Toceranib or Vinblastine. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 32, n. 1, p. 394–405, jan. 2018. <https://doi.org/10.1111/jvim.14889>.

WERSHIL, B. K. et al. The rat c-kit ligand, stem cell factor, induces c-kit receptor-dependent mouse mast cell activation in vivo. Evidence that signaling through the c-kit receptor can induce expression of cellular function. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 175, n. 1, p. 245, jan. 1992. <https://doi.org/10.1084/jem.175.1.245>.

ZAITSEV, S. Y. et al. Biochemical parameters, dynamic tensiometry and circulating nucleic acids for cattle blood analysis: a review. **PeerJ**, v. 8, p. e8997, maio 2020. DOI <https://doi.org/10.7717/peerj.8997>

ZHANG, D. et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor reverses mesenchymal to epithelial phenotype and inhibits metastasis in inflammatory breast cancer. **Clinical Cancer Research**, v. 15, n. 21, p. 6639–6648, nov. 2009. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-0951>.

APÊNDICE A - Estudos excluídos durante a leitura de texto integral e os motivos de exclusão (n=18).

Estudo excluído	Motivo da exclusão
Halsey et al., 2007	Design do estudo: estudo <i>in vitro</i> .
Bailey et al., 2008	Desfecho: avalia variáveis diferentes.
Vickery et al., 2008	Desfecho: avalia variáveis diferentes.
Machicote, 2011	Estudo não encontrado para a leitura completa.
Chon et al., 2012	População: não havia cães com mastocitoma na amostra.
Justo, 2013	Design do estudo: revisão de literatura.
Halsey et al., 2014	Design do estudo: estudo <i>in vitro</i> .
Sousa, 2014	Estudo não encontrado para a leitura completa.
Krupa et al., 2015	Estudo não encontrado para a leitura completa.
Varela et al., 2016	Desfecho: avalia variáveis diferentes.
Bavcar et al., 2017	Design do estudo: série de casos com menos de cinco indivíduos.
Halsey et al., 2017	Design do estudo: estudo <i>in vitro</i> .
Silva et al., 2017	Design do estudo: série de casos com menos de cinco indivíduos.
Vincenti & Findji, 2017	Desfecho: outras drogas.
Florindo, 2018	População: não havia cães com mastocitoma na amostra.
Souza et al., 2018	Desfecho: avalia variáveis diferentes.
Kluthcovsky et al., 2020	Desfecho: avalia variáveis diferentes.
Thamm et al., 2020	Sobreposição de amostras: mesmos dados de um estudo elegível (Weishaar et al., 2017).

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Referências

BAILEY, D. B. et al. Phase I dose escalation of single-agent vinblastine in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, n. 6, p. 1397–1402, nov. 2008. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0196.x>.

BAVCAR, S. et al. Combination toceranib and lomustine shows frequent high-grade toxicities when used for treatment of non-resectable or recurrent mast cell tumours in dogs: A European multicentre study. **The Veterinary Journal**, v. 224, p. 1-6, jun. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2017.04.010>

CHON, E. et al. Safety evaluation of combination toceranib phosphate (Palladia®) and piroxicam in tumour-bearing dogs (excluding mast cell tumours): a phase I dose-finding study. **Veterinary and comparative oncology**, v. 10, n. 3, p. 184–193, set. 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2011.00265.x>.

FLORINDO, Ana Patrícia Mendes. **Estudo Retrospectivo da Utilização do Fosfato de Toceranib Numa Amostra de 38 Doentes Oncológicos Caninos**. 2018. 61 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2018.

HALSEY, C. H. C. et al. Development of an in vitro model of acquired resistance to toceranib phosphate (Palladia®) in canine mast cell tumor. **BMC Veterinary Research**, v. 10, maio 2014. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-10-105>.

HALSEY, C. H. C. et al. Expression of Phosphorylated KIT in Canine Mast Cell Tumor. **Veterinary pathology**, v. 54, n. 3, p. 387–394, maio 2017. <https://doi.org/10.1177/0300985816688943>.

- HALSEY, C. H.C. **Markers and mechanisms of resistance to Toceranib phosphate (Palladia®) in canine cutaneous mast cell tumor**. 2007. 141 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Células e Biologia Molecular, Colorado State University, Fort Collins, 2007.
- JUSTO, B. R. M. de. **Avaliação da eficácia de protocolos terapêuticos para os mastocitomas caninos graus II e III**. 2013. 24 f. TCC (Graduação) - Curso de Medicina Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho, Araçatuba, 2013.
- KLUTHCOVSKY, L. C. et al. Comparison of Two Different Vinblastine Dosages for Treatment of Cutaneous Mast Cell Tumor in Dogs. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 48, p. 1739, jan. 2020. <https://doi.org/10.22456/1679-9216.101997>.
- KRUPA, A. M.; DE VOS, J. P.; POLTON, G. Retrospective analysis of masitinib-based treatment of subcutaneous mast cell tumours in 25 chemo naïve dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 29, n. 1, p. 456–457, 2015.
- MACHICOTE, G.; COBIAN, A.; DIAZ-SANTIAGO, F. Treatment of canine mast cell tumors with a tyrosine kinase inhibitor. Regarding a clinical case. **Clínica Veterinaria De Pequenos Animales**, v. 31, n. 1, p. 19–27, 2011.
- SERRA VARELA, J. C. et al. Tolerability of a rapid-escalation vinblastine-prednisolone protocol in dogs with mast cell tumours. **Veterinary Medicine and Science**, v. 2, n. 4, p. 266–280, jun. 2016. <https://doi.org/10.1002/vms3.42>.
- SILVA, A.F. L. **Mastocitomas cutâneos em cães: análise dos protocolos de tratamento usado em cinco casos clínicos**. 2017. 75 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 2017.
- SOUSA, Olga Violante Vieira de. **Aplicação do inibidor da tirosina cinase, fosfato de toceranib, no mastocitoma canino**. 2012. 68 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade de Trás-Os-Montes e Alto Douro, Vila Real, 2012.
- THAMM, D. H. et al. Phosphorylated KIT as a predictor of outcome in canine mast cell tumours treated with toceranib phosphate or vinblastine. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 18, n. 2, p. 169–175, jun. 2020. <https://doi.org/10.1111/vco.12525>.
- VICKERY, K. R. et al. Dose-escalating vinblastine for the treatment of canine mast cell tumour. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 6, n. 2, p. 111–119, jun. 2008. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2007.00147.x>.
- VINCENTI, S.; FINDJI, L. Influence of treatment on the outcome of dogs with incompletely excised grade-2 mast cell tumors. **Schweizer Archiv fur Tierheilkunde**, v. 159, n. 3, p. 171–177, mar. 2017. <https://doi.org/10.17236/sat00109>.

APÊNDICE B - Principais métodos de detecção de mutações em estudos que mostraram status de mutação c-kit.

Autor, ano	Métodos de detecção
Hanh et al., 2008	<p>O RNA foi isolado e extraído, e em seguida, foi realizado um processo de transcrição reversa para obter o DNA complementar (cDNA). Esse cDNA foi amplificado por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR) usando primers que cobriam os exons 8-13 e 17-19. Os produtos amplificados foram purificados com o kit GeneClean III e, posteriormente, submetidos à sequenciação direta utilizando o kit Big Dye Terminator V 1.1 e primers de sequenciação em um sequenciador ABI Prism 3130. Para confirmar a presença de mutações, as observações foram repetidas em uma nova reação de transcrição reversa. Esse método foi capaz de detectar o alelo mutado quando presente em uma proporção de 5-10% das células.</p>
Isotoni et al., 2008	<p>O DNA genômico foi obtido a partir de células tumorais, que foram coletadas por aspiração com agulha ou por meio de tecidos tumorais removidos cirurgicamente. Os RNAs foram convertidos em cDNA por meio de uma enzima chamada transcriptase reversa. O cDNA resultante foi então submetido a uma reação de amplificação por PCR usando um conjunto específico de primers projetados para amplificar o exon 11 do gene c-kit. Após a amplificação, os produtos foram separados por tamanho em um gel de agarose com concentração de 2% e foram visualizados com a ajuda de uma coloração com brometo de etídio. As bandas que tinham um tamanho maior do que o tamanho estimado do produto de amplificação do gene c-kit não mutado (190 pb) foram retiradas do gel, e suas sequências de nucleotídeos foram determinadas.</p>
London et al., 2009	<p>Amostras foram coletadas de diferentes locais, incluindo o tumor, a pele adjacente ao tumor e a pele normal distante do tumor, utilizando um instrumento de biópsia de punção. Essas amostras foram colocadas em recipientes individuais e, em seguida, digeridas durante a noite a uma temperatura de 37°C em um tampão contendo a enzima proteinase K. Posteriormente, as amostras foram quantificadas e submetidas a uma reação de PCR para detectar as duplicações internas em tandem (ITDs) presentes no domínio justamembrana do gene c-kit. O iniciador utilizado para iniciar essa reação de PCR foi posicionado na extremidade 5' do exon 11, enquanto o iniciador reverso foi posicionado na extremidade 5' do intron 11. Os produtos resultantes da PCR foram então analisados por meio de eletroforese em um gel de agarose com concentração de 4%. Tumores que continham duplicações em</p>

tandem no gene c-kit geraram tanto um produto de PCR correspondente ao tipo selvagem quanto um produto maior, representando aqueles com a duplicação em tandem. Controles utilizados neste estudo incluíram DNA genômico derivado de uma linha celular de mastocitoma canino chamada C2 (que continha uma ITD e não tinha gene c-kit do tipo selvagem) e DNA derivado de cerebelo canino.

Hanh et al., 2010

A presença de mutações na sequência do receptor c-Kit expressa pelos tumores foi avaliada por meio de um ensaio de transcriptase-PCR reversa realizado em amostras de biópsia. Para preparar amostras de DNA genômico, foram utilizados aspirados de agulha fina corados com Wright-Giemsa ou amostras fixadas em formalina e embutidas em parafina. Foi confirmado que as lâminas continham pelo menos 10% da população celular composta por mastócitos. O tampão Qiagen AL foi aplicado nas lâminas, que foram, então,

Carlsten, et al, 2012

raspadas com uma navalha de ponta reta em tubos de microcentrífuga. A extração de DNA foi conduzida utilizando um kit comercial e seguindo as instruções do fabricante. As regiões dos exons 8 e 11 do gene c-kit foram amplificadas com a ajuda de primers direcionados contra sequências que flanqueavam as duplicações internas tandem (ITDs) previamente caracterizadas. As

Burton et al., 2015

amplificações foram realizadas com um kit de PCR disponível comercialmente. A análise genética foi efetuada através de uma máquina de eletroforese capilar, e os dados brutos foram posteriormente analisados utilizando um software de análise de genótipo disponível comercialmente.

Horta et al., 2018

A reação em cadeia da polimerase (PCR) foi realizada para amplificar um fragmento do oncogene c-kit a partir de DNA extraído de amostras de tumores embebidos em parafina. Os primers utilizados foram projetados com a assistência do software BLAST (Basic Local Alignment Search Tool®, NCBI) e fabricados pela Invitrogen. Os pares de primers utilizados foram c-kit forward: 5'-ATCTGTC TCTT TTCCTCCCC-3' (senso) e c-kit reverse: 5'-TGGGGTT CCC TAAAGTCATTTG-3' (antisenso), gerando um produto de 225 pb na ausência de mutações (c-kit nativo). O protocolo de PCR incluiu a desnaturação das fitas de DNA a 94°C por 45 segundos, o emparelhamento e recozimento dos primers a 63°C por 45 segundos, e a extensão a 72°C por um minuto, repetido por 30 ciclos. Posteriormente, houve uma extensão final a 72°C por dez minutos. Os produtos amplificados foram submetidos à eletroforese a 100V. Amostras de pele saudável canina e água milique foram usadas como controles positivos e negativos, respectivamente. É importante observar que neste estudo, a avaliação genética se limitou ao exon 11, e mutações pontuais em outros éxons, como os éxons 2, 5, 6, 7, 8, 9 e 1, não puderam ser avaliadas.

Weishaar et al., 2018

As amostras aspiradas por agulha foram submetidas à detecção de mutações no gene c-kit por meio de PCR. Duplicações internas em tandem nos éxons 8 e 11 foram detectadas utilizando *primers* projetados para amplificar as regiões mutadas conhecidas. O DNA extraído foi amplificado em um termociclador de acordo com o seguinte protocolo: 94°C por 5 minutos, 95°C por 15 minutos, 60°C por 1 minuto, repetido por 40 ciclos. Os produtos da PCR foram analisados em uma máquina de eletroforese capilar no *Proteomics and Metabolomics Facility*. Durante o desenvolvimento deste ensaio, foi estabelecido que pelo menos 10% das células na amostra deveriam ser mastócitos para que a mutação no gene c-kit pudesse ser detectada. Portanto, as amostras foram examinadas para verificar a presença de células mastocitárias antes de serem processadas.

Macedo et al., 2022

Foi realizada uma reação em cadeia da polimerase para amplificar o fragmento de interesse no oncogene c-kit a partir de amostras de DNA extraídas de tumores embebidos em parafina, usando o método da proteinase K. Os primers usados na amplificação foram projetados com o auxílio do software *BLAST (Basic Local Alignment Search Tool®)*, NCBI e fabricados pela Invitrogen. Esses primers, denominados c-kit forward: 5'-ATCTGT CTC TCT TTT CTC CCC C-3' (senso) e c-kit reverse: 5' -TGG GGT TCC CTA AAG TCA TTG T-3' (antisense), geraram um produto de 225 pares de bases na ausência de mutações (c-kit selvagem). O processo de PCR foi realizado em um termociclador GenPro da Tecnologia BIOER, com as seguintes etapas: inicialização a 95°C por cinco minutos, seguida de 30 ciclos de desnaturação das fitas de DNA a 94°C por 45 segundos, emparelhamento e recozimento dos primers a 63°C por 45 segundos, e extensão a 72°C por um minuto, seguida por uma etapa final de estabilização a 72°C por dez minutos. Os produtos amplificados foram separados por eletroforese a 100V, com amperagem livre. Foram usadas amostras de pele saudável de cães como controles positivos e água milique como controle negativo. Vale ressaltar que a análise genética se concentrou no exon 11 e utilizou a técnica de PCR em vez da sequenciação genética, o que limitou a detecção de mutações pontuais nesse exon. Além disso, não foram avaliadas mutações ativadoras do c-kit em outros locais, como os éxons 2, 5, 6, 7, 8, 9 e 17.

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

RNA - ácido ribonucleico; DNA - ácido desoxirribonucleico; cDNA – DNA complementar; PCR - reação em cadeia da polimerase; ITD - duplicações internas em tandem; TCM – tumor de mastócitos.

APÊNDICE C - Resultados quantitativos da Taxa de Resposta Global e da Resposta Completa extraídos de estudos elegíveis.

Autor, ano	Grupo (amostra) (n)	Resultados relacionados com a coluna grupo*
Taxa de Resposta Global		
	VBL*	
Thamm et al., 1999	tumor com invasão local grosseira: 15	47% (n=7)
David, et al, 2004	nr	nr
Thamm et al., 2006	nr	nr
Camps-Palauet et al., 2007	nr	nr
Hayes et al., 2007	nr	nr
Hanh et al., 2008	nr	nr
Isononi et al., 2008	TKI: 21	48% (n=10)
Rassnick et al., 2008	VBL 2**.: 26	27% (n=7)
Rungsipipat, et al., 2008	nr	nr
Webster et al., 2008	nr	nr
Cooper et al., 2009	CCNU + VBL*: 56	56% (n=31)
London et al., 2009	PCB: 63 TKI: 86	PCB: 7,9% (n=5) TKI: 37,2% (n=32)
Hanh et al., 2010	nr	nr
Rassnick, et al., 2010	CCNU + VBL*: 52 tumor não ressecável: 17	tumor não ressecável: 65% (n=11)
Carlsten, et al, 2012	TKI*: 17	76,4% (n=13)
Robat et al., 2012	TKI + VBL: 14	71% (n=10)
O'Connell, et al., 2013	nr TKI: 26	nr
Smrkovski et al., 2013	primeira linha de tratamento: 14 segunda linha de tratamento: 12	primeira linha de tratamento: 50% (n=7) segunda linha de tratamento: 25% (n=3)
Burton et al., 2015	TKI + CCNU: 41	46% (n=19)
Lejuene et al., 2015	nr	nr
Chocteau, F. et al, 2016	nr	nr
Grant et al., 2016	TKI: 39	82,1% (n=32)
Miller et al., 2016	nr	nr
Horta et al., 2018	TKI: 24	50% (n=12)
Moirando et al., 2018	nr	nr
Olsen, et al., 2018	TKI + VBL: 29	doença mensurável: 90% (n=26)
Weishaar et al., 2018	VBL: 28 TKI: 60	VBL: 30% (n=8) TKI: 46 % (n=28)
Todd et al., 2021	nr	nr
Macedo et al., 2022	VBL: 11 TKI: 13	VBL: 9,09% (n=1) TKI: 30,76% (n=4)
Resposta Completa		
	VBL*	
Thamm et al., 1999	tumor com invasão local grosseira: 15	33,33% (n=5)
David, et al, 2004	VBL*: 20	70% (n=14)

Thamm et al., 2006	nr	nr
Camps-Palauet et al., 2007	VBL* + CTX doença mensurável: 11	46% (n=5)
Hayes et al., 2007	nr	nr
Hanh et al., 2008	PCB: 41 TKI: 161	PCB: 21% (n=9) TKI: 26% (n=45)
Isononi et al., 2008	TKI: 21	38,5% (n=15)
Rassnick et al., 2008	VBL 2**: 26	4% (n=1)
Rungsipipat, et al., 2008	VBL*: 23	21,8% (n=5)
Webster et al., 2008	nr	nr
Cooper et al., 2009	CCNU + VBL*: 56 doença mensurável: 37	doença mensurável: 24% (n=09)
London et al., 2009	PCB: 63 TKI: 86	PCB: nr TKI: 8,4 % (n=7)
Hanh et al., 2010	TKI: 67	9% (n=6)
Rassnick, et al., 2010	CCNU + VBL*: 17	tumor não ressecável: 29,4% (n=5)
Carlsten, et al, 2012	TKI*: 17	58,8% (n=10)
Robat et al., 2012	T + VBL: 14	14% (n=2)
O'Connell, et al., 2013	nr TKI: 26	nr
Smrkovski et al., 2013	primeira linha de tratamento: 14 segunda linha de tratamento:12	primeira linha de tratamento: 27% (n=3) segunda linha de tratamento: nr
Burton et al., 2015	T + CCNU: 41	9,76% (n=4)
Lejuene et al., 2015	nr	nr
Chocteau, F. et al, 2016	nr	nr
Grant et al., 2016	TKI: 39	82,1% (n=32)
Miller et al., 2016	nr	nr
Horta et al., 2018	TKI: 24	29% (n=7)
Moirando et al., 2018	nr	nr Neoadjuvante: 38% (6/16) Adjuvante: 45% (5/11) Paliativo: 92% (12/13)
Olsen, et al., 2018	TKI + VBL: 40	
Weishaar et al., 2018	VBL: 28 TKI: 60	VBL: 4 (n=1) TKI: 13% (n=7)
Todd et al., 2021	nr	nr
Macedo et al., 2022	VBL: 11 TKI: 13	VBL: nr TKI: 7,69% (n=1)

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

nr– não relatado no estudo; * percentagem dos valores apresentados na coluna da esquerda (n); TKI – Inibidores da tirosina quinase; VBL – Vimblastina; VBL* – Vimblastina em combinação com prednisona; VBL 2**: VBL na dose de 3,5 mg/m²; T – Toceranib; M – Masitinib; I – Imatinib; PCB – placebo; TKI* - associado ao tratamento com radiação hipofracionada e prednisolona; CTX- Ciclofosfamida; CCNU – Lomustina.

APÊNDICE D - Resultados quantitativos da Resposta Parcial extraídos de estudos elegíveis.

Autor, ano	Grupo (amostra) (n)	Resultados relacionados com a coluna grupo*
Resposta parcial		
Thamm et al., 1999	VBL*	13,33% (n=2)
	tumor com invasão local grosseira: 15	
David, et al, 2004	nr	nr
Thamm et al., 2006	nr	nr
Camps-Palauet et al., 2007	VBL* + CTX doença mensurável: 11	18% (n=2)
Hayes et al., 2007	nr	nr
Hanh et al., 2008	PCB: 41 TKI: 161	PCB: 36% (n=15) TKI: 55% (n=91)
Isotoni et al., 2008	TKI: 21	19% (n=4)
Rassnick et al., 2008	VBL 2**: 26	23% (n=6)
Rungsipat, et al., 2008	VBL*: 23	78,2% (n=18)
Webster et al., 2008	nr	nr
Cooper et al., 2009	CCNU + VBL*: 56 doença mensurável: 37	doença mensurável: 32% (n=12)
London et al., 2009	PCB: 63 TKI: 86	PCB: 3,36% (n=5) TKI: 16,7% (n=25)
Hanh et al., 2010	nr	nr
Rassnick, et al., 2010	CCNU + VBL*: 17	tumor não ressecável: 35,2% (n=6)
Carlsten, et al, 2012	TKI*: 17	17,6% (n=3)
Robat et al., 2012	T + VBL: 14	8,57% (n=1)
O'Connell, et al., 2013	nr	nr
Smrkovski et al., 2013	TKI: 26 primeira linha de tratamento: 14 segunda linha de tratamento 12	primeira linha de tratamento: 15% (n=2)
Burton et al., 2015	T + CCNU: 41	36,59% (n=15)
Lejuene et al., 2015	nr	nr
Chocteau, F. et al, 2016	nr	nr
Grant et al., 2016	TKI: 39	43,6% (n=17)
Miller et al., 2016	nr	nr
Horta et al., 2018	TKI: 24	21% (n=5)
Moirando et al., 2018	nr	nr
Olsen, et al., 2018	nr	nr
Weishaar et al., 2018	nr	nr
Todd et al., 2021	nr	nr
Macedo et al., 2022	VBL: 11 TKI: 13	VBL: 9,09% (n=1) TKI: 23,7% (n=3)

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

nr – não relatado no estudo; * percentagem dos valores apresentados na coluna da esquerda (n); TKI – Inibidores da tirosina quinase; VBL – Vimblastina; VBL* – Vimblastina em combinação com prednisona; VBL 2**: VBL na dose de 3,5 mg/m²; T – Toceranib; M – Masitinib; I – Imatinib; PCB – placebo; TKI* - associado ao tratamento com radiação hipofracionada e prednisona; CTX- Ciclofosfamida; CCNU – Lomustina.

APÊNDICE E - Resultados quantitativos da Sobrevida Global extraídos de estudos elegíveis.

Sobrevida Global		
Thamm et al., 1999	VBL*	grau III: 331 dias
David, et al, 2004	nr	nr
Thamm et al., 2006	VBL*	1374 dias 1118,5 dias
Camps-Palauet et al., 2007	VBL* + CTX	doença mensurável: 145 dias tumores incompletamente excisados: 2092 dias
Hayes et al., 2007	nr	nr TKI: 491 dias
Hanh et al., 2008	TKI/PCB	kit mutado: 417 dias PCB: 340 dias kit mutado: 242 dias
Isotoni et al., 2008	nr	nr
Rassnick et al., 2008	nr	nr
Rungsipat, et al., 2008	VBL*	101 dias 440,33 dias grau II: 654,41 dias grau III: 280 dias kit tipo II: 578 dias kit tipo III: 328 dias kit mutado: 270 dias kit selvagem: 529 dias 209,5 dias
Webster et al., 2008	VBL*	
Cooper et al., 2009	CCNU + VBL*	doença mensurável: 245 dias tumores incompletamente excisados: 336 dias
London et al., 2009	T/PCB	TKI: 168 dias PCB: nr
Hanh et al., 2010	TKI/PCB	TKI: 617 dias PCB: 322 dias
Rassnick, et al., 2010	nr	nr
Carlsten, et al, 2012	nr	nr
Robat et al., 2012	nr	nr
O'Connell, et al., 2013	TKI/VBL	TKI: 182,5 dias VBL: 167,2 dias
Smrkovski et al., 2013	nr	nr
Burton et al., 2015	TKI + CCNU	nr
Lejuene et al., 2015	VBL* + CCNU	1359 dias alto grau: 432 dias baixo grau: nr kit mutado: 505 dias
Chocteau et al, 2016	TKI	

kit selvagem: 1389 dias

Grant et al., 2016	TKI	159 dias TKI 323,5 dias
Miller et al., 2016	TKI/VBL*	grau II: 369 dias grau III: 278 dias VBL 1018,2 dias grau II: 1946 dias grau III: 91 dias
Horta et al., 2018	TKI	113 dias
Moirando et al., 2018	TKI/VBL	TKI: 118 dias VBL: 227 dias neojuvante: nr
Olsen, et al., 2018	TKI + VBL	adjuvante: 893 dias paliativo: 218 dias
Weishaar et al., 2018	TKI/VBL	TKI: 159 dias VBL: 241,5 dias
Todd et al., 2021	TKI + VBL	Alto grau: 563 dias
Macedo et al., 2022	nr	nr

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

nr – não relatado no estudo; * percentagem dos valores apresentados na coluna da esquerda (n); TKI – Inibidores da tirosina quinase; VBL – Vimblastina; VBL* – Vimblastina em combinação com prednisona; VBL 2**: VBL na dose de 3,5 mg/m²; T – Toceranib; M – Masitinib; I – Imatinib; PCB – placebo; TKI* - associado ao tratamento com radiação hipofracionada e prednisolona; CTX- Ciclofosfamida; CCNU – Lomustina.

APÊNDICE F - Resultados quantitativos da Sobrevida Livre de Progressão extraídos de estudos elegíveis.

Sobrevida Livre de Progressão		
Thamm et al., 1999	VBL*	nr
David, et al, 2004	nr	nr
Thamm et al., 2006	VBL*	1305 dias 608 dias
Camps-Palauet et al., 2007	VBL* + CTX	doença mensurável: 74 dias tumores incompletamente excisados: 2865 dias
Hayes et al., 2007	VBL*	491 dias TKI: 118 dias primeira linha: 253 dias adjuvante: 84 dias
Hanh et al., 2008	TKI/P CB	Kit mutado: 230 dias Kit selvagem: 72 dias PCB: Kit mutado: 83 dias Kit selvagem: 66 dias
Isotoni et al., 2008	nr	nr
Rassnick et al., 2008	nr	nr
Rungsipipat, et al., 2008	nr	nr
Webster et al., 2008	TKI	429,17 dias 227,5 dias
Cooper et al., 2009	VBL* + CCNU	doença mensurável: 210 dias tumores incompletamente excisados: 245 dias
London et al., 2003	T/PCB	nr
Hanh et al., 2011	nr	nr
Rassnick, et al., 2010	VBL* + CCNU	adjuvante: 489 dias, grau III: 190 dias tumor metastático grau II: 954 dias 316 dias
Carlsten, et al, 2012	TKI*	Kit mutado: 188,5 dias Kit selvagem: nr
Robat et al., 2012	nr	nr
O'Connell, et al., 2013	TKI/V BL	TKI: 30 dias VBL: 45 dias
Burton et al., 2015	TKI + CCNU	53 dias
Lejuene et al., 2015	VBL* + CCNU	2120 dias
Smrkovski et al., 2013	TKI	primeira linha: 453 dias
Chocteau, F. et al, 2016	nr	nr
Grant et al., 2016	TKI	79 dias
Miller et al., 2016	nr	nr
Horta et al., 2018	TKI	140 dias
Moirando et al., 2018	nr	nr
Olsen, et al., 2018	TKI + VBL	neoadjuvante: nr adjuvante: nr paliativo: 45 dias

Weishaar et al., 2018	TKI/V BL	TKI: 95,5 dias VBL: 78 dias
Todd et al., 2021	TKI + VBL	alto grau: 398 dias
Macedo et al., 2022	nr	nr

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

nr – não relatado no estudo; TKI – Inibidores da tirosina quinase; VBL – Vimblastina; VBL* – Vimblastina em combinação com prednisona; VBL 2**: VBL na dose de 3,5 mg/m²; T – Toceranib; M – Masitinib; I – Imatinib; PCB – placebo; TKI* - associado a tratamento com radiação hipofracionada e prednisolona; CTX- Ciclofosfamida; CCNU – Lomustina.