

<https://doi.org/10.31533/pubvet.v13n2a279.1-8>

## Utilização de antibióticos quimioterápicos na oncológica de pequenos animais: Revisão

Nathalia Franco<sup>1\*</sup>, Emanuelle Bortolotto Degregori<sup>1</sup>, Natália Fantinel de Mattos<sup>2</sup>, Luciana Gonçalves Teixeira<sup>3</sup>, Matheus Pippi da Rosa<sup>3</sup>, Emerson Antonio Contesini<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Mestrado acadêmico no Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

<sup>2</sup>Residência em cirurgia de pequenos animais, Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brasil.

<sup>3</sup>Doutorado acadêmico no Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias, UFRGS, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

<sup>4</sup>Professor associado IV, Faculdade de Veterinária, UFRGS, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

\*Autor para correspondência: Endereço: Av. Bento Gonçalves, 9090. CEP 91540-000, Porto Alegre, RS, Brasil. E-mail: [nathaliafranco.nf@gmail.com](mailto:nathaliafranco.nf@gmail.com)

**Resumo.** A oncologia veterinária vem ganhando espaço devido ao envelhecimento da população de animais de companhia e subsequente desenvolvimento de neoplasias. A classe de antibióticos antineoplásicos, ou antraciclinas, compreende um grupo de fármacos produzidos a partir de diferentes espécies da bactéria gram-positiva *Streptomyces*, e seu mecanismo de ação se dá principalmente através de intercalação entre o DNA de fita-dupla, induzindo apoptose celular. Os agentes mais difundidos são doxorubicina (DOX), mitoxantrona (MIT), actinomicina-D (ACT-D), bleomicina e epirubicina (EPI), no entanto, devido a seus efeitos citotóxicos, ressaltando-se a cardiotoxicidade, novos agentes e formas de administração vem sendo desenvolvidas, com o objetivo de reduzir os efeitos adversos e potencializar a capacidade antineoplásica. A nano-oncologia possui destaque no desenvolvimento de novas tecnologias como lipossomas, nanopartículas de metais e polímeros, além do desenvolvimento recente de farmacogenética e farmacogenômica no âmbito veterinário. O objetivo desta revisão baseia-se em alinhar a excelente capacidade antineoplásica das antraciclinas associada a novos agentes, tecnologias e formas de administração e sua aplicabilidade e *status* na medicina de animais de companhia.

**Palavras-chave:** antraciclinas, cardiotoxicidade, doxorubicina, nano-oncologia, quimioterapia

### *Chemotherapeutic antibiotics use in oncology in small animals: Review*

**Abstract.** Veterinary oncology has gained space since pet's population is getting older, and, subsequently, developing neoplasias. Antineoplastic antibiotics' class, or anthracyclines, comprehends a pharmacologic group produced by different species of gram-positive bacteria *Streptomyces*, and its action mechanism occurs mostly due to double-tape DNA intercalation, inducing cellular apoptosis. The most recognized agents are doxorubicin (DOX), mitoxantrone (MIT), actinomycin-D (ACT-D), bleomycin and epirubicin (EPI), however, due to its cytotoxic effects, mostly cardiotoxicity, new agents and administration forms have been developed, aiming to reduce adverse effects and potentialize antineoplastic activity. Nano-oncology highlights new technologies development, as liposomes, metal and polymer nanoparticles, besides recent development of pharmacogenetics and pharmacogenomics in veterinary field. The aim of this review is to align excellent anthracyclines antineoplastic capacity associated to new agents, technologies and administration forms and its applicability and *status* in pet's medicine.

**Keywords:** anthracyclines, cardiotoxicity, chemotherapy, doxorubicin, nano-oncology

## ***Antibióticos quimioterápicos em la oncológica de pequeños animales: Revisión***

**Resúmen.** La oncología veterinaria viene ganando espacio debido al envejecimiento de la población de animales de compañía y subsiguiente desarrollo de neoplasias. La clase de antibióticos antineoplásicos, o antraciclinas, comprende un grupo de fármacos producidos a partir de diferentes especies de la bacteria gram-positiva *Streptomyces*, y su mecanismo de acción se da principalmente a través de la intercalación entre el ADN de cadena dupla, induciendo apoptosis celular. Los agentes más difundidos son doxorubicina (DOX), mitoxantrona (MIT), actinomicina-D (ACT-D), bleomicina y epirubicina (EPI), sin embargo, debido a sus efectos citotóxicos, resaltando la cardiotoxicidad, nuevos agentes y formas de administración están siendo desarrollados, con el objetivo de reducir los efectos adversos y potenciar la capacidad antineoplásica. La nano-oncología tiene destaque en el desarrollo de nuevas tecnologías como liposomas, nanopartículas de metales y polímeros, además del desarrollo reciente de farmacogenética y farmacogenómica en el ámbito veterinario. El objetivo de esta revisión se basa en alinear la excelente capacidad antineoplásica de las antraciclinas asociada a nuevos agentes, tecnologías y formas de administración y su aplicabilidad y estatus en la medicina de animales de compañía.

**Palabras-clave:** antraciclinas, cardiotoxicidad, doxorubicina, quimioterapia, nano-oncología

### **Introdução**

A quimioterapia já se encontra consolidada no campo da medicina veterinária, principalmente no que se refere a sua utilização em pequenos animais (Klahn, 2014). Fatores como o envelhecimento e aumento da taxa de sobrevivência de animais de companhia no decorrer dos anos permite uma maior predisposição ao desenvolvimento de neoplasias locais ou com ação metastática, levando a envolvimento sistêmico (Moreira et al., 2018). Dessa forma, diferentes classes de quimioterápicos possuem usos diversos, baseados no tipo histológico de neoplasia, características do indivíduo, objetivo da terapia e disponibilidade do método terapêutico mais indicado (Zabielska-Koczywaś & Lechowski, 2017). As principais classes observadas e adaptadas da utilização em medicina humana são agentes alquilantes, antimetabólitos, antibióticos antineoplásicos – inibidores de topoisomerase II, inibidores de topoisomerase I, corticosteroides, inibidores de tirosina quinase e agentes miscelâneos (Klopfleisch et al., 2016). A utilização de antibióticos com ação quimioterápica é bem definida e difundida, e é tida como uma das classes mais versáteis para utilização na terapia antineoplásica (Mason et al., 2018), tendo como principal agente a doxorubicina (Lima & Costa, 2015).

O objetivo desta revisão de literatura foi apresentar utilizações, efeitos e mecanismos de ação de fármacos já consolidados, sua aplicabilidade veterinária, além do emprego de novos fármacos e técnicas visando a redução de efeitos adversos e maior eficácia em pequenos animais. A pesquisa bibliográfica e compilação de dados obtidos foi realizada através das bases de dados ScinceDirect, Scopus, Ovid, SciELO e PubMed.

### **Desenvolvimento**

A ocorrência de neoplasias em pequenos animais é um fator amplamente discutido e difundido no âmbito da medicina veterinária (Lima & Costa, 2015). A qualidade de vida atual de animais de companhia é capaz de promover uma maior longevidade da população, predispondo-os assim a neoplasias malignas (Moreira et al., 2018). Por se tratar de uma alteração genômica, qualquer dano na replicação de DNA ou má-expressão de genes pode levar a mutações e desencadear o desenvolvimento de neoplasias (Cullen & Breen, 2017). Segundo Cullen & Breen (2017), agentes virais como o vírus da leucemia felina, agentes químicos mutagênicos, radiação solar e ultravioleta ou predisposição racial podem levar à mutação e danos genômicos, propiciando o desenvolvimento neoplásico. A replicação de células “defeituosas” permite a progressão neoplásica e o desenvolvimento de características de malignidade, metástase e maior resistência à terapia.

O ciclo celular dentro dos padrões de normalidade se divide nas fases mitótica, G<sub>0</sub>, G<sub>1</sub>, S e G<sub>2</sub>. No desenvolvimento de células neoplásicas, o ciclo celular é afetado, levando a alterações no período entre-fases e promovendo, dessa forma, mutações genéticas nas células em desenvolvimento. A seleção racial em animais de companhia levou a múltiplas mutações, através da seleção fenotípica, apresentando dessa forma predisposição racial a determinados tipos neoplásicos (Cullen & Breen, 2017). Segundo Klopfleisch et al. (2016), devido à alta taxa mitótica das células neoplásicas, os agentes quimioterápicos desenvolvidos preconizam a ação através de marcadores de células mitoticamente ativas, observadas na divisão celular neoplásica e seu mecanismo de ação se dá apenas na fase de mitose, observada durante um crescimento inicial lento seguido de um crescimento exponencial rápido.

Os antibióticos antineoplásicos ou antraciclinas são produzidos a partir de genes pertencentes às bactérias gram-positivas *Streptomyces* (Klopfleisch et al., 2016; Liu et al., 2018). Tais agentes possuem efeitos tóxicos diretos na fase de divisão celular, interferindo na replicação de DNA e, apesar de possuírem predileção a células em divisão mitótica, podem agir em qualquer fase do ciclo celular (Tacar et al., 2013).

O mecanismo de ação das antraciclinas pode ocorrer por intercalação com DNA fita-dupla, indução de pausas na tradução de DNA e inibição de topoisomerases I e II (Klopfleisch et al., 2016), no caso dos inibidores de topoisomerase, além de prevenir a divisão celular, em inibidores mitóticos (Tacar et al., 2013) capazes de inibir a síntese proteica e induzir apoptose em células em divisão. Os principais fármacos inclusos na categoria de antibióticos antineoplásicos são a doxorubicina (DOX), mitoxantrona (MIT), actinomicina-D (ACT-D), bleomicina e epirrubicina (EPI) (Klopfleisch et al., 2016).

#### *Doxorrubicina*

A DOX, uma antraciclina não seletiva de primeira classe (Tacar et al., 2013) foi inicialmente isolada a partir da bactéria *Streptomyces peucetius* var. *caesius* (Lima & Costa, 2015; Mitry & Edwards, 2016; Renu et al., 2018). Atualmente encontra-se como um dos quimioterápicos mais difundidos na rotina oncológica de pequenos animais (Lima & Costa, 2015) devido a sua agilidade na eliminação de células em divisão somado à capacidade de reduzir a progressão neoplásica (Tacar et al., 2013), podendo fornecer uma sobrevida de seis meses a um ano em cães com hemangiossarcoma esplênico (Gardner et al., 2015). As principais indicações se referem a neoplasias sólidas e hematológicas, como carcinomas, sarcomas e linfomas (Klopfleisch et al., 2016).

Segundo Tacar et al. (2013), a entrada na célula ocorre por difusão passiva com altíssima capacidade de penetração nos tecidos e manutenção em seu interior devido a característica lipofílica e poder de inserção no DNA, no entanto, não é capaz de penetrar a barreira hematoencefálica. O mecanismo de indução da apoptose celular pela DOX é complexo e múltiplo, tendo como característica a adesão a enzimas nucleares como topoisomerase I e II, promovendo citotoxicidade e levando a falhas na fita dupla de DNA durante as fases G<sub>1</sub> e G<sub>2</sub>, apoptose programada e reduzindo a taxa de crescimento celular. Além disso, induz a produção e liberação de radicais livres levando a lesões diretas no DNA, porém, o mesmo efeito responsável pela característica desejada da DOX como um excelente agente quimioterápico também é responsável por seus efeitos adversos.

Dentre os principais limitantes em sua utilização, destaca-se a cardiotoxicidade por doses cumulativas que variam entre 180 a 240 mg/m<sup>2</sup> (Cappetta et al., 2018; Renu et al., 2018), podendo demonstrar efeito agudo ou crônico e manifestar alterações que variam de arritmias a insuficiência cardíaca congestiva (Cappetta et al., 2018; Mitry & Edwards, 2016). Pode observar-se de aumento de volume e diâmetro do ventrículo esquerdo, redução na fração de ejeção e alteração sistólica e diastólica. Nos efeitos agudos, sua ocorrência se dá durante o protocolo quimioterápico, geralmente de minutos a horas após a administração, promovendo principalmente taquicardia, hipotensão e arritmias, enquanto que a forma crônica ocorre após o ciclo quimioterápico, meses a anos após a conclusão do protocolo, levando a insuficiência cardíaca (Lima & Costa, 2015). A mielotoxicidade se observa através de leucopenia, neutropenia, trombocitopenia e anemias (Minotti et al., 2004), com efeito da dose-dependente e de acordo com a capacidade regenerativa do indivíduo (Tacar et al., 2013).

Efeitos nefrotóxicos são relatados, com principal manifestação através de alteração no néfron, levando à liberação proteica excessiva, glomeruloesclerose e evolução a proteinúria grave e insuficiência renal (Tacar et al., 2013). Apesar da incapacidade de atravessar a barreira

hematoencefálica, a administração de DOX promove a produção excessiva de fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), capaz de induzir a produção de citocinas pró-inflamatórias, podendo levar a déficits cognitivos capazes de persistir por até um ano após a descontinuidade do tratamento (Tacar et al., 2013).

O mecanismo citotóxico da DOX demonstra-se amplo e complexo (Mitry & Edwards, 2016; Renu et al., 2018). No entanto, um dos maiores efeitos se dá através do stress oxidativo, um desequilíbrio derivado da produção de moléculas espécies reativas de oxigênio (*ROS – Reactive oxygen species*) e espécies reativas de nitrogênio (*RNS – Reactive nitrogen species*) incapazes de neutralização completa pelos cardiomiócitos, lesados pela DOX (Renu et al., 2018; Tacar et al., 2013). Além disso, observam-se alterações estruturais e apoptose de cardiomiócitos, levando a uma redução na força contrátil e disfunção miocárdica (Cappetta et al., 2018; Renu et al., 2018).

A metabolização do fármaco é hepática, com excreção pela bile, urina e fezes (Tacar et al., 2013). A dose terapêutica recomendada é de 30 mg/m<sup>2</sup>, por via intravenosa, com ciclos a cada 21 dias (Finotello et al., 2017). Durante esse período faz-se necessário o controle periódico de eco e eletrocardiograma, avaliando a evolução e potencial cardiotoxico, contudo, a administração de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) precocemente ao protocolo quimioterápico com DOX podem prevenir efeitos cardiotoxicos tardios (Lima & Costa, 2015).

#### *Mitoxantrona*

A MIT é uma antraciclina sintética com mecanismo de ação similar à DOX, pela da quebra na fita dupla de DNA, formando um complexo entre o DNA e a enzima topoisomerase II, inibindo assim a replicação de DNA e transcrição de RNA (Rossato et al., 2013; Sargazi et al., 2018). Os efeitos citotóxicos da MIT em células saudáveis como mielossupressão, cardiotoxicidade e alteração em membranas mucosas são mais brandos se comparados àqueles observados na utilização de DOX (Liu et al., 2016; Liu et al., 2018; Wang et al., 2016). As principais indicações envolvem linfomas (Wang et al., 2016), carcinomas de células de transição (Klopfleisch et al., 2016), leucemias (Liu et al., 2018) e demais neoplasias com altos teores de peroxidases (Rossato et al., 2013). No entanto, em casos de intolerância ao tratamento convencional com DOX, a MIT surge como uma alternativa de boa tolerabilidade e eficácia (Wang et al., 2016).

A dose terapêutica recomendada em caninos é de 5 mg/m<sup>2</sup>, por via intravenosa, a cada 21 dias (Wang et al., 2016) e sua distribuição ocorre rapidamente, provocando acúmulo hepático do agente (Rossato et al., 2013). A excreção se dá através da urina, fezes e em sua forma metabolizada, na proporção de 6-11%, 25% e 64-69%, respectivamente (Gómez-Canela et al., 2015).

#### *Actinomicina-D*

A ACT-D foi o primeiro antibiótico a demonstrar ação antineoplásica (Cortes et al., 2016; Liu et al., 2016). Seu mecanismo de ação se dá a partir da intercalação ao DNA da célula neoplásica, prevenindo a progressão de RNA-polimerases (Liu et al., 2016), com predileção por sequências de DNA contendo guanina e citosina (Cortes et al., 2016). Além disso, afeta a taxa de mitose celular através de ligação a reguladores mitóticos dos cromossomos, levando à morte celular por incapacidade de divisão celular (Luchsinger et al., 2018). Possui indicação principalmente nos casos de linfoma (Bannink et al., 2008; Klopfleisch et al., 2016), sarcomas (Mikami et al., 2016), carcinomas e adenocarcinomas como terapia única ou em associação a outros agentes. Em linfomas resistentes em cães, pode promover remissão completa por até quatro meses (Bannink et al., 2008). A dose recomendada em cães varia de 0,46-0,72 mg/m<sup>2</sup> administrados por via intravenosa com intervalos de 21 dias (Bannink et al., 2008). Observam-se casos de obstrução vascular e hepática em decorrência do uso de ACT-D (Hill et al., 2014; Mikami et al., 2016) com efeitos dose-dependentes e mais pronunciados na fase inicial do protocolo quimioterápico (Hill et al., 2014), além de efeitos hematológicos como neutropenia, trombocitopenia e alterações gastrointestinais, cursando com êmese, diarreia e anorexia (Bannink et al., 2008).

#### *Bleomicina*

A bleomicina é um agente produzido a partir de *Streptomyces verticillus*, e seu mecanismo de ação se dá, assim como nas demais antraciclinas, a partir de quebras no DNA de fita dupla (Smith et al., 2017;

Stevens et al., 2017), além de inibir a síntese proteica a partir da inibição de RNA (Smith et al., 2017). Uma das vantagens em sua utilização se refere à baixa incidência de efeitos mielossupressivos (Smith et al., 2017).

Sua administração pode ser realizada a partir de aplicações intralesionais, com rápida metabolização pela enzima bleomicina-hidrolase, já encontrada em mamíferos, répteis e aves (Stevens et al., 2017) e por aplicação subcutânea ou intramuscular diluída em solução salina. É amplamente utilizada no tratamento de carcinomas de células escamosas (Klopfleisch et al., 2016); além da boa aplicabilidade em linfomas e neoplasias testiculares em cães. As doses terapêuticas do fármaco ainda não foram completamente estabelecidas em animais domésticos, no entanto, aplicações por via intramuscular ou subcutânea na dose de 0,5 U/kg provaram ser bem toleradas em cães com linfoma multicêntrico (Smith et al., 2017).

Segundo Smith et al. (2017), poucos estudos são capazes de determinar a farmacocinética e incidência de efeitos adversos, no entanto, são reportadas alterações cutâneas como dermatites e ulceração de coxins, conjuntivites, êmese, diarreia, anorexia, nefrotoxicidade e alterações temporárias em enzimas hepáticas como alanina aminotransferase (ALT). Em humanos, os principais efeitos adversos da administração de bleomicina são respiratórios e decorrentes da produção de citocinas pulmonares pró-inflamatórias (Vaidya et al., 2016), envolvendo principalmente toxicidade pulmonar podendo levar a fibrose intersticial (Stevens et al., 2017). Em cães tais efeitos pulmonares podem ser dose-dependentes e cumulativos (Smith et al., 2017).

### *Epirubicina*

A EPI se apresenta como um estereoisômero semissintético da DOX, com mecanismo de ação e atividade antineoplásica semelhante, no entanto, com efeitos adversos menos recorrentes (Mason et al., 2018), principalmente no que se refere a cardiotoxicidade (Elliott et al., 2013). A dose recomendada varia de 25-30 mg/m<sup>2</sup> por via intravenosa a cada 21 dias (Bray & Polton, 2016; Elliott et al., 2013; Mason et al., 2018) e demonstra-se como uma opção nos casos de sarcoma histiocítico canino refratário ao tratamento com DOX ou com má aceitação ao tratamento convencional (Mason et al., 2018), sarcomas de aplicação em felinos (Bray & Polton, 2016) e linfoma (Elliott et al., 2013).

### *Direções Futuras na Utilização de Antraciclinas*

Visando evitar os efeitos citotóxicos da administração de antraciclinas, faz-se útil a associação do agente ao desenvolvimento de tecnologias como lipossomas, hidrogéis, nanopartículas de polímeros, metais e albumina (Zabielska-Koczywaś & Lechowski, 2017). A nano-oncologia se encontra bem descrita em medicina humana, permitindo o direcionamento adequado do fármaco a tecidos específicos ou encaminhamento do agente diretamente a células neoplásicas a partir de direcionamento ativo (Zabielska-Koczywaś & Lechowski, 2017).

Os lipossomas, vesículas biodegradáveis e biocompatíveis compostas de bicamadas fosfolipídicas e podem ser associados à DOX, demonstrando maior período de circulação plasmática do agente quimioterápico, maior estabilidade de agentes hidrofóbicos, capacidade de acúmulo passivo do fármaco nas células neoplásicas através do aumento do efeito de permeabilidade e retenção (Armiñán et al., 2018; Zabielska-Koczywaś & Lechowski, 2017), menor acúmulo hepático, aumento da taxa de excreção renal de conjugados (Armiñán et al., 2018), além de promover tolerabilidade a doses mais altas e redução nos efeitos citotóxicos, principalmente a cardiotoxicidade (Armiñán et al., 2018; Zabielska-Koczywaś & Lechowski, 2017). Em medicina humana alguns destes compostos possuem apresentação comercial, como Doxil<sup>®</sup>, Caelyx<sup>®</sup> e Myocet<sup>®</sup>, no entanto, sua difusão no âmbito veterinário ainda se apresenta como um campo de pesquisa recente, com poucos ensaios pré-clínicos e clínicos de avaliação do potencial terapêutico na administração a pequenos animais (Zabielska-Koczywaś & Lechowski, 2017).

Em neoplasias com característica metastática em omento, como carcinomatose e sarcomatose, observa-se redução no padrão metastático após a administração da forma lipossomal de DOX, além da redução drástica de efeitos cardiotóxicos e mielossupressivos, demonstrando assim potencial futuro em animais intolerantes à forma convencional de DOX (Zabielska-Koczywaś & Lechowski, 2017). Sua associação a ultrassom focado de alta intensidade pode prover uma maior capacidade de dispersão da

droga, elevando a concentração do fármaco nas células neoplásicas (Wang et al., 2017). A apresentação de DOX em associação a nanodiamantes cobertos com poliglicerol possuem diâmetro de 4-5 nm, permitindo a passagem através da barreira hematoencefálica associados a células recrutadas do sistema imune. Com isso, podem apresentar uma alternativa à terapia de neoplasias intracranianas, no entanto, a entrada do agente no núcleo da célula neoplásica é lenta, podendo levar até 36 horas (Li et al., 2018). Estudos conduzidos com a associação de DOX a nanopartículas de ouro estabilizadas com glutathione demonstram excelente atividade em neoplasias de glândula mamária em caninos, no entanto, devido aos efeitos citotóxicos pronunciados, novos estudos fazem-se necessários (Zabielska-Koczywaś & Lechowski, 2017). A aplicação de DOX conjugada a nanopartículas de ouro demonstra potencial para administração intratumoral como alternativa a aplicação intravenosa clássica, reduzindo assim os riscos sistêmicos de toxicidade e permitindo uma maior concentração da droga no local definido (Zabielska-Koczywaś & Lechowski, 2017).

Sargazi et al. (2018) sugerem que a administração de MIT associada à nanopartículas poliméricas como o polietilenoglicol e ácido hialurônico demonstram maior estabilidade, biocompatibilidade, podendo permanecer no interior de células neoplásicas devido ao efeito de permeabilidade e retenção, e menor toxicidade se comparado aos efeitos da MIT em sua forma convencional. Além disso, sua utilização demonstra maior eficácia antineoplásica e capacidade de ativação através de direcionamento das partículas diretamente às células neoplásicas (Sargazi et al., 2018).

Segundo os dados de Corremans et al. (2018), o aprofundamento dos campos de farmacogenética e farmacogenômica incluem a análise hereditária sobre a resposta a determinado fármaco e os genes envolvidos na resposta individual à droga. A partir da definição de tais fatores genéticos e hereditários é possível estabelecer a eficácia e o grau de toxicidade inferido pela administração de DOX em determinado indivíduo, no entanto, ainda não há completa exploração deste meio no âmbito da medicina veterinária.

## Conclusão

A utilização de antibióticos com ação antineoplásica é amplamente difundida no âmbito veterinário, com excelentes respostas no mecanismo de inibição de células neoplásicas, no entanto, sua citotoxicidade e inespecificidade no local de ação incitam a pesquisa de novas formas de administração visando minimizar tais efeitos. A nano-oncologia possui reconhecimento na saúde humana e sua aplicabilidade veterinária ainda vem sendo avaliada, apresentando-se como uma alternativa com maior período de ação, diferentes formas de aplicação e direcionamento do fármaco ao tecido tumoral. Faz-se imprescindível o reconhecimento de novas técnicas e agentes antineoplásicos, visando assim um aumento na taxa de sobrevida e redução na capacidade metastática de neoplasias observadas em cães e gatos.

## Referências bibliográficas

- Armiñán, A., Palomino-Schätzlein, M., Deladriere, C., Arroyo-Crespo, J. J., Vicente-Ruiz, S., Vicent, M. J. & Pineda-Lucena, A. (2018). Metabolomics facilitates the discrimination of the specific anti-cancer effects of free-and polymer-conjugated doxorubicin in breast cancer models. *Biomaterials*, 162:144-153.
- Bannink, E. O., Sauerbrey, M. L., Mullins, M. N., Hauptman, J. G. & Obradovich, J. E. (2008). Actinomycin D as rescue therapy in dogs with relapsed or resistant lymphoma: 49 cases (1999–2006). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 233(3):446-451.
- Bray, J. & Polton, G. (2016). Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy combined with anatomical resection of feline injection-site sarcoma: results in 21 cats. *Veterinary and Comparative Oncology*, 14(2):147-160.
- Cappetta, D., Rossi, F., Piegari, E., Quaini, F., Berrino, L., Urbanek, K. & De Angelis, A. (2018). Doxorubicin targets multiple players: a new view of an old problem. *Pharmacological Research*, 127:4-14.

- Corremans, R., Adão, R., De Keulenaer, G. W., Leite-Moreira, A. F. & Brás-Silva, C. (2018). Update on pathophysiology and preventive strategies of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 11-12.
- Cortes, C. L., Veiga, S. R., Almacellas, E., Hernández-Losa, J., Ferreres, J. C., Kozma, S. C., . . . Tauler, A. (2016). Effect of low doses of actinomycin D on neuroblastoma cell lines. *Molecular Cancer*, 15(1):1-13.
- Cullen, J. M. & Breen, M. (2017). An overview of molecular cancer pathogenesis, prognosis and diagnosis. In D. J. Meuten (Ed.), *Tumors in domestic animals* (Vol. 1, pp. 1-26). Iowa, USA: John Wiley & Sons.
- Elliott, J. W., Cripps, P., Marrington, A. M., Grant, I. A. & Blackwood, L. (2013). Epirubicin as part of a multi-agent chemotherapy protocol for canine lymphoma. *Veterinary and comparative oncology*, 11(3):185-198.
- Finotello, R., Stefanello, D., Zini, E. & Marconato, L. (2017). Comparison of doxorubicin–cyclophosphamide with doxorubicin–dacarbazine for the adjuvant treatment of canine hemangiosarcoma. *Veterinary and Comparative Oncology*, 15(1):25-35.
- Gardner, H. L., London, C. A., Portela, R. A., Nguyen, S., Rosenberg, M. P., Klein, M. K., . . . Bergman, P. (2015). Maintenance therapy with toceranib following doxorubicin-based chemotherapy for canine splenic hemangiosarcoma. *BMC Veterinary Research*, 11(131):1-9.
- Gómez-Canela, C., Campos, B., Barata, C. & Lacorte, S. (2015). Degradation and toxicity of mitoxantrone and chlorambucil in water. *International Journal of Environmental Science and Technology*, 12(2):633-640.
- Hill, C. R., Cole, M., Errington, J., Malik, G., Boddy, A. V. & Veal, G. J. (2014). Characterisation of the clinical pharmacokinetics of actinomycin D and the influence of ABCB1 pharmacogenetic variation on actinomycin D disposition in children with cancer. *Clinical Pharmacokinetics*, 53(8):741-751.
- Klahn, S. (2014). Chemotherapy safety in clinical veterinary oncology. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 44(5):941-963.
- Klopfleisch, R., Kohn, B. & Gruber, A. D. (2016). Mechanisms of tumour resistance against chemotherapeutic agents in veterinary oncology. *The Veterinary Journal*, 20763-72.
- Li, T.-F., Li, K., Zhang, Q., Wang, C., Yue, Y., Chen, Z., . . . Chen, X. (2018). Dendritic cell-mediated delivery of doxorubicin-polyglycerol-nanodiamond composites elicits enhanced anti-cancer immune response in glioblastoma. *Biomaterials*, 18135-52.
- Lima, M. M. C. & Costa, P. P. C. (2015). A importância da avaliação ecocardiográfica em cães com neoplasia tratados com doxorubicina. Relato de caso. *Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal*, 9(3):518-527.
- Liu, X. F., Xiang, L., Zhou, Q., Carralot, J.-P., Prunotto, M., Niederfellner, G. & Pastan, I. (2016). Actinomycin D enhances killing of cancer cells by immunotoxin RG7787 through activation of the extrinsic pathway of apoptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(38):10666-10671.
- Liu, Y., Wei, M., Hu, Y., Zhu, L. & Du, J. (2018). An electrochemical sensor based on a molecularly imprinted polymer for determination of anticancer drug mitoxantrone. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 255(1):544-551.
- Luchsinger, C., Aguilar, M., Burgos, P. V., Ehrenfeld, P. & Mardones, G. A. (2018). Functional disruption of the Golgi apparatus protein ARF1 sensitizes MDA-MB-231 breast cancer cells to the antitumor drugs Actinomycin D and Vinblastine through ERK and AKT signaling. *PLoS one*, 13(4):e0195401.
- Mason, S. L., Finotello, R. & Blackwood, L. (2018). Epirubicin in the treatment of canine histiocytic sarcoma: sequential, alternating and rescue chemotherapy. *Veterinary and Comparative Oncology*, 16(1):E30-E37.

- Mikami, Y., Nagai, T., Gomi, Y., Takai, Y., Saito, M., Baba, K. & Seki, H. (2016). Methotrexate and actinomycin D chemotherapy in a patient with porphyria: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 10(9):1-7.
- Minotti, G., Menna, P., Salvatorelli, E., Cairo, G. & Gianni, L. (2004). Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacological Reviews*, 56(2):185-229.
- Mitry, M. A. & Edwards, J. G. (2016). Doxorubicin induced heart failure: phenotype and molecular mechanisms. *IJC Heart & Vasculature*, 1017-24.
- Moreira, L. F., Kinappe, L. F. G., Duhart, D. G. M. & Motta, A. d. S. (2018). A geriatria canina e o manejo das doenças neoplásicas: Revisão. *PUBVET*, 12(4):1-7.
- Renu, K., Abilash, V. G., PB, T. P. & Arunachalam, S. (2018). Molecular mechanism of doxorubicin-induced cardiomyopathy—An update. *European Journal of pharmacology*, 818241-253.
- Rossato, L. G., Costa, V. M., Pinho, P. G., Arbo, M. D., Freitas, V., Vilain, L., . . . Remiao, F. (2013). The metabolic profile of mitoxantrone and its relation with mitoxantrone-induced cardiotoxicity. *Archives of Toxicology*, 87(10):1809-1820.
- Sargazi, A., Kamali, N., Shiri, F. & Heidari Majd, M. (2018). Hyaluronic acid/polyethylene glycol nanoparticles for controlled delivery of mitoxantrone. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 46(3):500-509.
- Smith, A. A., Lejeune, A., Kow, K., Milner, R. J. & Souza, C. H. M. (2017). Clinical response and adverse event profile of bleomycin chemotherapy for canine multicentric lymphoma. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 53(2):128-134.
- Stevens, B. N., Vergneau-Grosset, C., Rodriguez Junior, C. O., Hansen, K. S., Wilcox, C., Gardhouse, S. M., . . . Soto, E. (2017). Treatment of a facial myxoma in a goldfish (*Carassius auratus*) with intralesional bleomycin chemotherapy and radiation therapy. *Journal of Exotic Pet Medicine*, 26(4):283-289.
- Tacar, O., Sriamornsak, P. & Dass, C. R. (2013). Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 65(2):157-170.
- Vaidya, P. J., Sandeepa, H. S., Singh, T., Kumar, S. S., Bhargava, R., Ramakrishnan, G. & Chhajer, P. N. (2016). Combined prednisolone and pifrenidone in bleomycin-induced lung disease. *Journal of Cancer research and Therapeutics*, 12(3):1198-1202.
- Wang, S.-L., Lee, J.-J. & Liao, A. T. (2016). Comparison of efficacy and toxicity of doxorubicin and mitoxantrone in combination chemotherapy for canine lymphoma. *The Canadian Veterinary Journal*, 57(3):271-276.
- Wang, Z., He, Q., Zhao, W., Luo, J. & Gao, W. (2017). Tumor-homing, pH-and ultrasound-responsive polypeptide-doxorubicin nanoconjugates overcome doxorubicin resistance in cancer therapy. *Journal of Controlled Release*, 26466-75.
- Zabielska-Koczywaś, K. & Lechowski, R. (2017). The use of liposomes and nanoparticles as drug delivery systems to improve cancer treatment in dogs and cats. *Molecules*, 22(12):e2167.

**Recebido:** 26 de janeiro, 2019.

**Aprovado:** 16 de fevereiro, 2019.

**Publicado:** 7 de março, 2019.

**Licenciamento:** Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0), a qual permite uso irrestrito, distribuição, reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte sejam devidamente creditados.