

## RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)  
autor(a), o texto completo desta tese  
será disponibilizado somente a partir  
de 02/09/2017.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**  
**“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS**  
**CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**AVALIAÇÃO DA TERAPIA COM TALIDOMIDA EM**  
**NEOPLASIAS MALIGNAS DA GLÂNDULA MAMÁRIA**  
**CANINA**

**Cecília Bonolo de Campos**  
**Médica Veterinária**

**2016**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**  
**“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS**  
**CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**AVALIAÇÃO DA TERAPIA COM TALIDOMIDA EM**  
**NEOPLASIAS MALIGNAS DA GLÂNDULA MAMÁRIA**  
**CANINA**

**Cecília Bonolo de Campos**  
**Orientador: Prof. Dr. Geovanni Dantas Cassali**  
**Coorientadoras: Dra. Gleidice Eunice Lavalle**  
**Profa. Dra. Renee Laufer Amorim**

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - UNESP, Câmpus de Jaboticabal, como parte das exigências para obtenção do título de Doutor em Medicina Veterinária: Clínica Médica Veterinária.

**2016**

C198a Campos, Cecília Bonolo de  
Avaliação da terapia com talidomida em neoplasias malignas da  
glândula mamária / Cecília Bonolo de Campos. -- Jaboticabal, 2016  
xiii, 83 p. : il. ; 29 cm

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de  
Ciências Agrárias e Veterinárias, 2016

Orientador: Geovanni Dantas Cassali

Coorientadora: Gleidice Eunice Lavallo, Renee Laufer Amorim

Banca examinadora: Débora Balabram, Erika Maria Terra, Mirela  
Tinucci Costa, Rosemeri de Oliveira Vasconcelos

Bibliografia

1. Cão. 2. Mama. 3. Metástase. 4. Quimioterapia metronômica. 5.  
Oncologia. 6. Sobrevida global. I. Título. II. Jaboticabal-Faculdade de  
Ciências Agrárias e Veterinárias.

CDU 619:616-006:636.7

Ficha catalográfica elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação –  
Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação - UNESP, Câmpus de Jaboticabal.  
e-mail: arnold@cnpso.embrapa.br

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: AVALIAÇÃO DA TERAPIA COM TALIDOMIDA EM NEOPLASIAS MALIGNAS DA GLÂNDULA MAMÁRIA CANINA

**AUTORA: CECÍLIA BONOLO DE CAMPOS**  
**ORIENTADOR: GEOVANNI DANTAS CASSALI**  
**COORIENTADORA: RENEE LAUFER AMORIM**  
**COORIENTADORA: GLEIDICE EUNICE LAVALLE**

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em MEDICINA VETERINÁRIA, área: CLÍNICA MÉDICA VETERINÁRIA pela Comissão Examinadora:



Professor Doutor GEOVANNI DANTAS CASSALI  
Departamento de Patologia Geral / Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte/MG



Pesquisadora Dra. DÉBORA BALABRAM  
UFMG - Belo Horizonte/MG



Profa. Dra. ERIKA MARIA TERRA  
Departamento de Medicina Veterinária / UNICEP - São Carlos/SP



Profa. Dra. MIRELA TINUCCI COSTA  
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV / UNESP - Jaboticabal



Profa. Dra. ROSEMERI DE OLIVEIRA VASCONCELOS  
Departamento de Patologia Veterinária / FCAV / UNESP - Jaboticabal

Jaboticabal, 02 de setembro de 2016

## DADOS CURRICULARES DO AUTOR

Cecília Bonolo de Campos nasceu em Belo Horizonte, no dia 02 de março de 1986, filha de Francisco Eduardo de Campos e Palmira de Fátima Bonolo. Graduada no curso de Medicina Veterinária na Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), no ano de 2010. Desenvolveu projeto de Iniciação Científica sob orientação do Prof. Dr. Geovanni Dantas Cassali, auxiliando no desenvolvimento da tese “Avaliação terapêutica do uso de inibidor de Cox-2 no câncer de mama avançado em cadelas” da Dra. Gleidice Eunice Lavalle. Também participou de cursos e realizou estágios principalmente nas áreas de Clínica e Cirurgia de Pequenos Animais e de Oncologia Veterinária. Ingressou no curso de Mestrado do Programa de Pós-graduação em Patologia da Faculdade de Medicina da UFMG, em 2011, orientada pelo Prof. Dr. Geovanni Dantas Cassali e coorientada pela Dra. Gleidice Eunice Lavalle, obtendo o título de Mestre em Patologia Investigativa com a dissertação intitulada “Avaliação de fatores prognósticos e tratamento quimioterápico adjuvante em neoplasias mamárias malignas felinas”, no ano de 2013. Realizou Pós-graduação *Lato Sensu* em Clínica Médica e Cirúrgica em Pequenos Animais no Instituto Qualittas entre 2013 e 2015. Iniciou o Doutorado em 2014 no Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária na Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Câmpus de Jaboticabal, sob orientação do Prof. Dr. Geovanni Dantas Cassali e coorientada pela Dra. Gleidice Eunice Lavalle e Profa. Dra. Renee Laufer Amorim. Ministrou aulas e palestras, participou de congressos nacionais e internacionais com apresentação de trabalhos, auxiliou na organização de eventos, é revisora de periódicos científicos e publicou artigos na área de Oncologia Veterinária em periódicos nacionais e internacionais.

Aos obstáculos que impulsionam.

## AGRADECIMENTOS

A Fifi, Hanna, Lily, Luna, Luck, Belinha, Melissa, Jade, Kira, Willa, Angel, Bebela, Friska, Mel, Pituca, Vick, Diana, Laika, Nika, Pretinha, Julie, Deby, Ianka, Luma, Megg, Kika, Ju e tantos outros que nos inspiram a conseguir melhores tratamentos para nossos pacientes.

À minha família pelos nossos laços nada convencionais, mas cheios de apoio. Sei que posso ir atrás das minhas ambições porque tenho vocês na base de suporte. À minha mãe por ensinar amor, respeito e compreensão de uma forma muito sábia. Ao meu pai, de onde herdei meu lado obsessivo tão benéfico na vida acadêmica, pela ajuda inicial para acreditarmos na viabilidade do projeto. Aos meus irmãos, Luís e Gustavo, por saber que sempre irão ajudar prontamente, e por todas nossas semelhanças.

Ao Be, por caminhar comigo, por ser minha maior fonte de conforto, carinho, risadas, compreensão, cumplicidade e (grande monte) amor. Por entender que as minhas batalhas são suas, e suas são minhas, e que juntos conseguiremos conquistar tudo que planejamos.

Ao Professor Geovanni, meu orientador há tanto tempo, responsável por incentivar meus principais méritos acadêmicos. Agradeço pela dedicação, por estar sempre disponível, por embarcar nos sucessos e nas furadas junto com os alunos, querendo sempre nosso sucesso.

À Gleidice, minha coorientadora, por muito mais do que isso. Por um curso cheio de fascínio pela oncologia em 2007 que direcionou toda minha vida acadêmica, por todos os ensinamentos, conselhos, amizade, pela família maravilhosa e por sempre lembrar o verdadeiro motivo de todas essas pesquisas.

À Professora Renee, pela disponibilidade e vontade de ajudar, pelo apoio em todos os assuntos paulistas, sempre com muito bom humor e paciência.

Ao Professor Rubens, pela colaboração fundamental no trabalho, por sempre ser acessível e por um empurrão no HV para vencer a timidez e começar a trabalhar com oncologia.

À Silvia Fialho e todos da Divisão de Desenvolvimento Tecnológico Farmacêutico da Fundação Ezequiel Dias pela colaboração indispensável, por acreditarem no nosso projeto e no potencial terapêutico da talidomida.

À Professora Rose, todos os programas de pós-graduação deveriam ter professores tão dedicados como você, que se importam e que doam seu tempo para tentar ajudar.

À Fernanda, Stefane, Rúbia, Artur, Miriã, Carla e Antônio por toda a ajuda com os pacientes desse estudo e por fazerem uma rotina pesada ganhar leveza e se tornar prazerosa. Um agradecimento especial à Fernanda por toda a parceria (e pela memória muito melhor do que a minha) e à Miriã pela dedicação.

A todos do Laboratório de Patologia Comparada, ao Ênio; aos mais antigos, Karine, Conrado, Lili e Marina; aos atuais, Diego, Fernanda, Lidi, Stefane, Miriã, Michelle, Breno, Emerson, Taty e Ivy; e aos ICs, Gabriela, Izabel, Fernanda, Aline, Ana Carolina, Bárbara, Ana Silva, Maria, Jennifer e Juliane. Trabalhar e crescer com todos vocês, foi um prazer. À Lidianne e Gabriela, fundamentais para o término desse trabalho em um prazo tão corrido, desculpa pela pressa e agradeço toda a disposição e cuidado com a tese.

A todas as pessoas que conheci em Jaboticabal. À Erika que já me chamou atenção no primeiro momento que encontramos, já me deixando à vontade, me acolhendo e apresentando para todo mundo. Não sabia que iria encontrar tantas pessoas entusiasmadas pela oncologia e foi um prazer conviver com todos vocês. Também à Erika, Talita, Rosana, Marília, Cadu e Letícia pelas infinitas ajudas com os relatórios e prestações de contas.

À Ro, que, sem nenhum bom senso, insistiu para eu sempre ficar na casa dela e que, de repente, era como se a gente se conhecesse desde sempre, aparecendo uma afinidade inexplicável. À Marília, por abrir as portas da sua casa, pela capacidade de resolver tudo instantaneamente e pela cumplicidade.

A todos meus amigos. À Rabelo e Marcos pela ajuda fundamental em um momento de desespero, à Vanessa por estarmos juntas nessa trajetória e pelos auxílios diversos, à Mariana pelo companheirismo de sempre e pela revisão do artigo, à Júlia pela disponibilidade e pelas palavras de incentivo, à Adriana pela pulseira azul

e Rebeca pelo apoio, e aos agregados. Aos amigos do kdolomite por estarem sempre presentes e por todas as ótimas memórias.

À todos das famílias Bonolo e Campos pela torcida.

À Lavínia por me acolher tão bem na sua família, Evandro pelas bobagens, Renato, Snarf e todos os Dolabellas pela convivência prazerosa. Ao Marcelo (pelo favorzinho nada usual) e Ro pelo descanso necessário em Cachoeira.

Ao Rhino e Jota, meus meninos, por melhorarem minha qualidade de vida diariamente.

À Fundação de Apoio a Pesquisa do Estado de São Paulo pelo apoio financeiro através da bolsa de doutorado referente à essa pesquisa (Processo número: 2014/01329-9).

## SUMÁRIO

	Páginas
<b>RESUMO</b> .....	<b>xii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>xiii</b>
<b>CAPÍTULO 1 – Considerações gerais</b> .....	<b>14</b>
INTRODUÇÃO .....	14
OBJETIVOS.....	15
Objetivo Geral.....	15
Objetivos Específicos .....	15
REVISÃO DE LITERATURA.....	16
Neoplasias da Glândula Mamária .....	16
Angiogênese e Quimioterapia Metronômica como Terapia Antiangiogênica .....	20
Talidomida .....	21
REFERENCIAS .....	25
<b>CAPÍTULO 2 – Absence of significant adverse events following thalidomide administration in bitches diagnosed with mammary gland carcinomas</b> .....	<b>32</b>
ABSTRACT .....	32
INTRODUCTION .....	32
MATERIALS AND METHODS .....	34
RESULTS .....	36
DISCUSSION.....	40
CONCLUSION .....	44
ACKNOWLEDGEMENTS .....	44
REFERENCES .....	45

<b>CAPÍTULO 3 – Thalidomide treatment in an advanced stage canine mammary gland carcinosarcoma .....</b>	<b>49</b>
ABSTRACT .....	49
INTRODUCTION .....	49
CASE REPORT .....	50
DISCUSSION.....	55
ACKNOWLEDGEMENTS .....	57
REFERENCES .....	57
<b>CAPÍTULO 4 – Thalidomide and metronomic chemotherapy in addition to surgery and chemotherapy for the treatment of canine malignant mammary gland neoplasms .....</b>	<b>61</b>
ABSTRACT .....	61
INTRODUCTION .....	61
MATERIAL AND METHODS .....	63
RESULTS .....	66
DISCUSSION.....	71
CONCLUSION .....	77
ACKNOWLEDGEMENTS .....	77
REFERENCES .....	77
<b>CAPÍTULO 5 – CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>83</b>



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"  
Câmpus de Jaboticabal



## CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

### CERTIFICADO

Certificamos que o Protocolo nº 021846/14 do trabalho de pesquisa intitulado "**Avaliação da terapia com talidomida e quimioterapia metronômica em neoplasias mamárias malignas em estadiamento avançado em cadelas**", sob a responsabilidade do Prof. Dr. Geovanni Dantas Cassali, está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotado pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), em reunião ordinária de 07 de novembro de 2014.

Jaboticabal, 07 de novembro de 2014.

  
**Profª Drª Paola Castro Moraes**  
Coordenadora – CEUA

## **AVALIAÇÃO DA TERAPIA COM TALIDOMIDA EM NEOPLASIAS MALIGNAS DA GLÂNDULA MAMÁRIA CANINA**

**RESUMO** - As neoplasias da glândula mamária canina são as neoplasias mais comuns em cadelas não castradas, sendo pelo menos 50% malignas. A maioria dos carcinomas invasores é relacionado a uma sobrevida inferior a dois anos quando tratados apenas com cirurgia, sendo a principal forma de tratamento da doença. A talidomida tem demonstrado benefício clínico em diversas doenças neoplásicas e não-neoplásicas, principalmente devido aos seus efeitos antiangiogênicos e imunomodulatórios. Assim, o objetivo do presente trabalho foi avaliar os efeitos terapêuticos da talidomida em cadelas diagnosticadas com neoplasias malignas da glândula mamária. Inicialmente, os eventos adversos do tratamento com talidomida foram avaliados em 29 cadelas tratadas com 20 e 10 mg/kg/dia, durante 6 meses. O fármaco foi bem tolerado, não interferindo na qualidade de vida dos animais. Em casos de sonolência excessiva a dose de 10 mg/kg deve ser preconizada. Em seguida, 58 cadelas foram divididas entre quatro diferentes tratamentos propostos: tratamento cirúrgico; cirurgia seguido de quimioterapia em dose máxima tolerada (QDMT); cirurgia, QDMT e talidomida; e cirurgia, QDMT e quimioterapia metronômica (QM). Não houve diferença estatística significativa na sobrevida global (SG) entre os quatro tratamentos propostos quando animais de todos os estadiamento clínicos foram avaliados ( $p=0,3177$ ). Porém, quando avaliamos a sobrevida de animais diagnosticados com metástase à distância, os tratamentos com cirurgia, QDMT e talidomida ou QM apresentaram maiores SG (463 e 376,5 dias, respectivamente) quando comparados aos tratamentos consistindo em cirurgia e cirurgia e QDMT (150 e 148 dias, respectivamente). Além disso, relatamos o caso de uma cadela diagnosticada com um carcinosarcoma que, após diagnóstico de metástase pulmonar, sobreviveu 20 meses sendo submetida apenas ao tratamento com talidomida. O tratamento com cirurgia, QDMT e talidomida foi considerado eficaz e seguro em pacientes com estadiamento avançado, aumentando a SG de pacientes com metástase à distância. A QM pode ser associada ao tratamento cirúrgico e quimioterápico quando a talidomida não estiver disponível.

**Palavras-chave:** Cão, Mama, Metástase, Quimioterapia Metronômica, Oncologia, Sobrevida Global

## EVALUATION OF THALIDOMIDE IN THE TREATMENT OF CANINE MALIGNANT MAMMARY GLAND NEOPLASMS

**ABSTRACT** - The neoplasms of the canine mammary gland are the most common neoplasm in intact female dogs, and at least 50% are malignant. Most invasive carcinomas present a survival lower than two years when treated solely with surgery, which consists in the main treatment approach for the disease. Thalidomide has demonstrated clinical benefit in several neoplastic and non-neoplastic diseases, mainly due to its antiangiogenic and immunomodulatory properties. Therefore, the aim of the present study was to evaluate the therapeutic effects of thalidomide in female dogs diagnosed with malignant neoplasms of the mammary gland. Initially, the adverse events of the thalidomide treatment were evaluated in 29 female dogs treated with 20 and 10 mg/kg/day during 6 months. The drug was well tolerated, not interfering with the activities of daily living of most of the studied population. In cases where excessive somnolence was present the 10 mg/kg/day should be indicated. Afterwards, 58 female dogs were divided into four different treatment proposals: surgical treatment, surgery followed by maximum tolerated dose chemotherapy (MTDC), surgery, MTDC, and thalidomide, and surgery, MTDC, and metronomic chemotherapy (MC). No statistically significant difference in overall survival (OS) was observed between the four proposed treatments when animals presenting all clinical stages were evaluated ( $p=0.3177$ ). However, the analysis of OS of animals presenting distant metastasis, the surgery, MTDC associated to thalidomide and MC presented a longer OS, 463 and 376.5 days, respectively, when compared to the surgical and surgery plus MTDC protocols, 150 and 148 days, respectively. Furthermore, we report the case of a female dog diagnosed with a carcinosarcoma that presented a 20-month OS following the diagnosis of pulmonary metastasis solely treated with thalidomide. The treatment with surgery, MTDC and thalidomide was considered effective and safe in canine patients with advanced stage mammary gland neoplasms, increasing the OS of patients diagnosed with distant metastasis. MC may be associated to surgery and chemotherapy when thalidomide is not available.

**Key-words:** Dog, Mammary, Metastasis, Metronomic Chemotherapy, Oncology, Overall Survival

## **CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS**

### **INTRODUÇÃO**

A prevalência do câncer em animais de companhia continua aumentando (WITHROW; VAIL; PAGE, 2013), sendo estimado que um em cada quatro cães e gatos irão vir a óbito devido à doença. O aumento da prevalência pode ser justificado pela melhora da saúde e bem-estar, além dos avanços na medicina veterinária, que geram não somente um aumento na expectativa de vida, mas também no diagnóstico de neoplasias (DOBSON, 2011).

Médicos veterinários apresentam papel fundamental no avanço do diagnóstico, tratamento e prevenção do câncer em espécies animais, por meio de investigações contínuas sobre biologia tumoral e tratamento (WITHROW; VAIL; PAGE, 2013). Muitas neoplasias espontâneas em cães e gatos compartilham de características e comportamentos biológicos semelhantes aos humanos (DOBSON, 2011). Investigações em oncologia comparada são importantes na busca da cura ou na transformação do câncer de qualquer espécie em uma doença crônica manejável (WITHROW; VAIL; PAGE, 2013).

O câncer de mama é o tumor de maior incidência e mortalidade na população feminina em todo o mundo (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. CORDENAÇÃO DE PREVENÇÃO E VIGILÂNCIA, 2015). A glândula mamária canina também é um sítio comum para o desenvolvimento tumoral (DOBSON, 2011), representando cerca de 50% dos diagnósticos em fêmeas caninas (VON EULER, 2011). Idade, exposição hormonal, raça, dieta e obesidade influenciam o risco do aparecimento de neoplasias da glândula mamária (NGM) em cães. Tumores espontâneos em cães e gatos são excelentes modelos para tumores humanos, sendo interessantes para avaliar a eficácia de novas terapias (SORENMO, 2003) e a carência de padrões estabelecidos para o tratamento (SORENMO; WORLEY; GOLDSCHMIDT, 2013; SORENMO, 2003) torna relevante o estudo de novas abordagens terapêuticas eficazes para as NGM caninas.

## **CAPÍTULO 5 – CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A adição da talidomida ao tratamento de neoplasias malignas da glândula mamária canina mostrou-se benéfica para os pacientes do presente estudo, principalmente para os pacientes diagnosticados com metástase à distancia. Atualmente, existe uma carência de opções terapêuticas eficientes para esses pacientes em medicina veterinária. Portanto, o aumento significativo de sobrevida global observado no presente estudo, com manutenção da qualidade de vida e baixo custo, é notável.

Infelizmente, o uso da talidomida é restrito para pacientes da espécie humana, sendo utilizada em animais apenas para pesquisa. Essa limitação nos incentivou a buscar alternativas, sendo que a quimioterapia metronômica, que, semelhante à talidomida, possui efeitos antiangiogênicos e imunomodulatórios, mostrou-se satisfatória.

Diversos estudos ainda são necessários para estabelecer e padronizar as condutas terapêuticas ideais para as neoplasias da glândula mamária canina, porém, o presente estudo demonstrou uma opção pertinente de tratamento. Além disso, futuras pesquisas devem se preocupar com a qualidade do estudo clínico, sempre objetivando o padrão ouro: estudos randomizados, duplo-cego e placebo-controlado, o que ainda é um desafio para as pesquisas brasileiras em medicina veterinária.