

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS  
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**HEMOGRAMA E TEORES SÉRICOS DE Na, K, Mg, Ca e P  
DE CÃES HÍGIDOS SUBMETIDOS À ADMINISTRAÇÃO DE  
CISPLATINA**

**Carlos Alfredo Calpa Oliva**  
Médico Veterinário Zootecnista

JABOTICABAL – SÃO PAULO – BRASIL  
2007

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS  
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**HEMOGRAMA E TEORES SÉRICOS DE Na, K, Mg, Ca, e P  
DE CÃES HÍGIDOS SUBMETIDOS À ADMINISTRAÇÃO DE  
CISPLATINA**

**Pós-Graduando: Carlos Alfredo Calpa Oliva  
Orientador: Prof. Dr. Carlos Roberto Daleck**

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Câmpus de Jaboticabal, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestrado em Cirurgia Veterinária

JABOTICABAL – SÃO PAULO – BRASIL  
2007

## DADOS CURRICULARES DO AUTOR

**CARLOS ALFREDO CAPA OLIVA** – nascido em *Guachucal* (Nariño, Colômbia) em 1958, ingressou no Curso de Medicina Veterinária e Zootecnia em 1981 na *Universidad de Caldas* (Manizales, Colômbia) concluindo-o em 1987. Trabalho na Clínica de pequenos animais até meados de 1996. Prestou concurso público para ingressar como Professor Efetivo na *Facultad de Ciências Agropecuárias da Universidad de Nariño* (Pasto, Colômbia), em Março de 1997 donde atua como Professor Assistente no *Departamento de Salud Animal do Programa de Medicina Veterinária*. Foi liberado mediante Comissão Remunerada de Estudos da *Universidad de Nariño* e ingressou no programa de Pós-graduação em Cirurgia Veterinária da FCAV/Unesp Campus de Jaboticabal, no curso de mestrado, em Agosto de 2005, terminando o mesmo no ano de 2007.

## DEDICO

A minha esposa Vicky, pela compreensão, companheirismo e por se tornar na pessoa mais importante de minha vida, que me faz enxergar todos os dias o valor do verdadeiro amor.

A meus filhos Felipe e Sofia, pelo incondicional amor que dedicam e por trazer felicidade e beleza a minha vida.

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Carlos Roberto Daleck, pela orientação, amizade e compreensão para a realização deste trabalho e pela oportunidade de crescimento.

Ao Prof. Dr. José Jurandir Fagliari, pelas sugestões no Exame de Qualificação, as quais contribuíram para o aperfeiçoamento deste trabalho.

A meus amigos do Serviço de Oncologia Andriago Barbosa de Nardi, Sabrina Gouveia Calazans, Simone Crestoni Fernandes, Sabrina Marin Rodigheri e João Humberto Teotônio de Castro, com os quais tive o privilegio de conviver, trocando experiências acadêmico - profissionais, e principalmente usufruindo do verdadeiro sentido da palavra amizade.

Aos funcionários do Laboratório de Patologia Clínica do Hospital Veterinário da UNESP – Campus Jaboticabal, Eugênio e Mateus pela colaboração valiosa nos análises das amostras experimentais.

A Sra. Maria e Sr. José, por seu carinho e amizade oferecida.

Aos Doutorandos Marcelo e Janaina, por compartilhar momentos inesquecíveis com nossos filhos.

À Doutoranda Cristina Hernandez, pela amizade e companheirismo, nas aulas e tempo tudo de minha estada no Brasil.

Ao Doutorando Camilo Guerrero, pelo apoio incondicional a minha família nos primeiros meses em Jaboticabal, as boas ações nunca se esquecem.

Ao Doutorando Henry Cardona Cadavid, pela amizade e convivência na ultima parte desta etapa.

À *Universidad de Nariño* pelo apoio econômico e ter permitido realizar meu mestrado.

## SUMÁRIO

	Página
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	vii
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	viii
<b>RESUMO</b> .....	ix
<b>ABSTRACT</b> .....	x
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	2
2.1 Cisplatina.....	2
2.2 Eletrólitos.....	5
2.2.1 Sódio.....	5
2.2.2 Potássio.....	7
2.2.3 Magnésio.....	8
2.2.4 Cálcio.....	10
2.2.5 Fósforo.....	11
<b>3. MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	12
3.1 Animais.....	12
3.2 Grupos experimentais.....	12
3.3 Avaliação Clínica.....	13
3.4 Coleta e preparação das amostras biológicas.....	13
3.5 Análises Laboratoriais.....	14
3.5.1 Hemograma.....	14
3.5.2. Bioquímica sérica.....	15
3.5.3. Urinálise.....	15

3.6 Análise Estatística.....	15
<b>4. RESULTADOS</b> .....	<b>17</b>
4.1 Manifestações Clínicas.....	17
4.2 Achados Laboratoriais.....	17
4.2.1 Hemograma.....	17
4.2.2 Bioquímica Sérica.....	21
4.2.2.1 Concentrações séricas dos eletrólitos.....	21
<b>5. DISCUSSÃO</b> .....	<b>25</b>
<b>6. CONCLUSÕES</b> .....	<b>29</b>
<b>7. REFERÊNCIAS</b> .....	<b>30</b>
<b>8. APÊNDICE</b> .....	<b>38</b>

## LISTA DE TABELAS

Tabela	Página
1. Valores médios da contagem de hemácias ( $\times 10^6/\mu\text{l}$ ), do teor da hemoglobina (g%), do hematócrito (%), e da contagem de leucócitos ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ ) de cães dos grupos 1 e 2.....	18
2. Valores médios da contagem de hemácias ( $\times 10^6/\mu\text{l}$ ), do teor da hemoglobina (g%), do hematócrito (%), e da contagem de leucócitos ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ ) de cães dos grupos 1 e 2, em função dos momentos de avaliação.....	19
3. Valores médios da contagem de leucócitos ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ ) de cães dos grupos 1 e 2 em função dos momentos de avaliação.....	19
4. Valores médios da concentração sérica de sódio (mEq/L), potássio (mEq/L), magnésio (mg/dL), cálcio total (mg/dL) e fósforo (mg/dL) dos cães dos grupos 1 e 2.....	22
5. Valores médios da concentração sérica de sódio (mEq/L), potássio (mEq/L), magnésio (mg/dL), cálcio total (mg/dL) e fósforo (mg/dL) dos cães dos grupos 1 e 2 nos diferentes momentos de avaliação.....	22
6. Valores médios da concentração sérica de potássio (mEq/L) dos cães dos grupos 1 e 2 para os momentos de avaliação.....	23

**LISTA DE FIGURAS**

Figura	Página
1. Representação gráfica dos valores médios da contagem de hemácias ( $\times 10^6/\mu\text{l}$ ) dos cães, dentro dos grupos 1 e 2.....	20
2. Representação gráfica dos valores médios da concentração da hemoglobina dos cães, dentro dos grupos 1 e 2.....	20
3. Representação gráfica dos valores médios da concentração do hematócrito dos cães, dentro dos grupos 1 e 2.....	21
4. Representação gráfica dos valores médios da concentração sérica do potássio (mEq/L) dos cães, dentro dos grupos 1 e 2.....	23
5. Representação gráfica dos valores médios da concentração sérica de cálcio total (mEq/L), fósforo e magnésio (mg/dL) dos cães, dentro dos grupos 1 e 2.....	24
6. Representação gráfica dos valores médios da concentração sérica de sódio (mEq/L) dos cães, dentro dos grupos 1 e 2.....	24

## HEMOGRAMA E TEORES SÉRICOS DE Na, K, Mg, Ca, e P DE CÃES HÍGIDOS SUBMETIDOS À ADMINISTRAÇÃO DE CISPLATINA

**RESUMO** - A cisplatina é um fármaco antineoplásico utilizado como adjuvante no tratamento de diversas neoplasias. Neste estudo foram avaliados o hemograma e os teores de sódio, potássio, magnésio, cálcio e fósforo do soro sanguíneo de cães submetidos à terapia com cisplatina. Foram utilizados oito cães, machos, sem raça definida, com 10 a 15 kg de peso, clinicamente sadios. Os cães foram distribuídos em dois grupos, contendo 4 animais cada, sendo que os animais do grupo 1 receberam cisplatina e aqueles do grupo 2 não receberam cisplatina. Os cães do grupo 1 receberam quimioterapia e protocolo de diurese para proteção renal, já o grupo controle 2 não recebeu a cisplatina, estando sujeito apenas aos fatores ambientais. Os animais do grupo 1 foram submetidos a quatro sessões de quimioterapia com cisplatina na dose de 70mg/m<sup>2</sup>, administrada por via intravenosa, durante 20 minutos, no intervalo de 21 dias. Antes da administração da cisplatina, realizou-se fluidoterapia com solução fisiológica a 0,9% na dose de 25mL/kg/hora, por via intravenosa, durante duas horas, e depois por mais uma hora. Todos os animais receberam metoclopramida na dose de 2mg/kg, por via intravenosa, 15 minutos antes da administração da cisplatina e furosemida na dose de 2 mg/kg, por via intravenosa, 5 minutos após administração de metoclopramida. As amostras foram processadas e analisadas antes de cada sessão de quimioterapia. Os resultados mostraram que não houve diferença significativa entre os grupos para as contagens de hemácias, concentração de hemoglobina, hematócrito e contagem de leucócitos, mesmo assim as concentrações séricas de eletrólitos mantiveram-se dentro dos padrões da normalidade. Os resultados obtidos podem ser indicativos de que o protocolo empregado para o grupo 1 se mostrou efetivo para manter as características do hemograma e a concentração sérica dos eletrólitos

**Palavras-Chave:** Cisplatina, fluidoterapia, quimioterapia, hemograma, eletrólitos.

## **HEMOGRAM AND Na, K, Mg, Ca AND P SERIC LEVELS OF HEALTHY DOGS SUBMITTED TO CISPLATIN ADMINISTRATION.**

**SUMMARY** - The cisplatin is an antineoplastic drug used like adjunct treatment of various neoplasms. In this study, one evaluated the hemogram and sodium, potassium, magnesium, calcium and phosphorus levels in the dogs` blood under administration of cisplatin. One used 8 male dogs, with no definite race, weighing from 10 to 15 kilograms, and clinically healthy. The dogs were divided into two groups of 4 animals each, being group 1 treated with cisplatin and group 2 with no cisplatin. Group 1 received chemotherapy and the diuresis protocol for kidney protection, group 2 did not receive cisplatin, being exposed only to the environmental factors. The animals from group 1 were submitted to four chemotherapy sessions with cisplatin  $70\text{mg}/\text{m}^2$  administered intravenously for 20 minutes, in a 21 days interval before the cisplatin administration, one carried out a fluidotherapy with physiologic solution 0,9% on a dosage of  $25\text{mg}/\text{kg}/\text{hour}$  intravenously during 2 hours, and posteriorly for one more hour. All the animals received methoclopramid intravenously on a dosage of  $2\text{mg}/\text{kg}$ , 15 minutes before the cisplatin and furosemide administration on a  $2\text{mg}/\text{kg}$  dosage, 5 minutes before the cisplatin infusion. The evaluation of the hemogram and the electrolytes levels above mentioned were done before each chemotherapy session. The results demonstrate that there were no significant differences among the groups for red blood cells counting, hemoglobin concentration, hematocrit and leucocytes counting, but still, the electrolytes seric concentration maintained itself in a normal standard. The results obtained may indicate that the protocol employed for group 1 showed efficiency to maintain the characteristics of the hemogram and the electrolytes seric concentration.

**Key words:** cisplatin, fluidotherapy, chemotherapy, hemogram, electrolytes.

## 1. INTRODUÇÃO

As neoplasias constituem um vasto grupo de afecções que variam quanto à frequência, localização anatômica, extensão, características histopatológicas, tratamento e prognóstico. As variações nos métodos de diagnóstico e tratamento do câncer, na maioria dos casos, são resultados da atuação multidisciplinar dos profissionais que se dedicam à área (LOVE, 1997).

Segundo MORRIS & DOBSON (2002), pesquisas têm demonstrado que um de cada 10 cães ou gatos desenvolve algum tipo de tumor durante sua vida. A prevalência do câncer nas populações canina e felina está aumentando e pode ser atribuída à maior longevidade dos cães e gatos, observada nos dias de hoje (KITCHELL, 1999).

Diversas modalidades terapêuticas foram usadas em cães e gatos com câncer nas décadas passadas, entretanto, até duas ou três décadas atrás, a cirurgia permanecia como principal forma de tratamento. Com a descoberta de fármacos antineoplásicos, as neoplasias malignas agressivas e metastáticas começaram a ser combatidas, surgindo diferentes protocolos quimioterapêuticos (NELSON & COUTO, 2001).

A quimioterapia isolada ou combinada com outros procedimentos terapêuticos passou a ser o procedimento de escolha para diferentes tipos de neoplasia maligna e tem como objetivo melhorar a qualidade de vida e prolongar o tempo de sobrevivência. Atualmente, os efeitos colaterais provocados pelo uso de quimioterápicos têm sido o principal desafio dos pesquisadores (McKNIGHT, 2003; WALLACE, 2002).

A cisplatina é considerada como a principal representante dos compostos de platina, os quais são conhecidos por sua ampla atividade antineoplásica (ANTUNES & BIANCHI, 2004). Seu principal efeito colateral é a nefrotoxicidade, ocasionando lesão nas células epiteliais renais, que resulta em insuficiência renal aguda ou crônica, caracterizada pela perda renal de eletrólitos (LEE et al., 2001).

O presente trabalho objetivou avaliar o hemograma e os teores séricos de sódio, potássio, magnésio, cálcio e fósforo de cães hígidos submetidos à administração de cisplatina.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1. Cisplatina

A cisplatina (*cis*-diaminodichloroplatina II) foi sintetizada pela primeira vez em 1845, caracterizada como um complexo de metal pesado, com dois átomos de cloro e duas moléculas de amônia na posição *cis* (BRADELIN et al., 2006). A platina intercala-se entre as fitas de DNA, causando ionização de átomos de cloro e inativação do DNA (DAGLI, 2002). Não é absorvida pelo trato gastrointestinal e acumula-se nos rins, fígado e trato gastrointestinal, e é excretada pelos rins (ANDRADE, 2002).

A cisplatina é um complexo de coordenação planar hidrossolúvel e seu mecanismo de ação é similar ao dos agentes alquilantes. Quando penetra na célula, reage com a água e, a seguir, interage com o DNA. Essa interação resulta em ligações cruzadas intrafilamento com conseqüente desnaturalização local da cadeia de DNA (RANG et al., 2004). Este fármaco atua prevenindo a replicação celular pela interferência no DNA. A alquilação das proteínas e RNA pode ocorrer também inibindo a transcrição (DOBSON, 2001; ANDRADE, 2002).

Segundo OGILVIE (1995), a cisplatina distribui-se pelo fígado, intestino e rins. Em menos de uma hora, 10% encontra-se no plasma e 50% da dose administrada é excretada pela urina em 24 horas e 85% é eliminada em 48 horas. Os níveis plasmáticos apresentam evolução bifásica inicial de 25 a 49 minutos, sendo que a meia-vida plasmática pós-distribuição é de 58 a 73 horas (meia-vida plasmática de eliminação) (RODASKY & DE NARDI, 2006). A quantidade que passa ao líquido cefalorraquidiano é pequena, apenas 3 a 4% do conteúdo plasmático (LANORE & DELPRAT, 2004).

Pode ser administrada por via intravenosa, tópica, regional, intra-arterial, intrapleural, intratumoral e, finalmente, associada aos polímeros, permitindo a liberação gradativa do fármaco (WALLACE, 2002).

Os principais efeitos tóxicos causados pela cisplatina são mielossupressão, alopecia, ototoxicidade, toxicidade gastrointestinal, neurotoxicidade e nefrotoxicidade. Os cães de menor tamanho são mais susceptíveis à toxicidade que os caninos de grande

porte (McKNIGHT, 2003; OGILVIE, 1998). Outros efeitos colaterais que ocorrem quando o paciente recebe cisplatina são hiponatremia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipofosfatemia e hipocalemia (RODASKY & DE NARDI, 2006).

A cisplatina apresenta elevado potencial emético no cão, especialmente nas primeiras seis horas após a administração. Butorfanol (0,4mg/kg), intramuscular, e metoclopramida (2mg/kg), intravenoso ou subcutâneo, são fármacos comumente utilizados na tentativa de controlar a emese induzida pela cisplatina. Estudos preliminares com antagonistas de receptores de serotonina, como o ondansetron (0,1mg/kg, intravenoso), sugerem que este pode ser de utilidade no controle da emese aguda induzida pela cisplatina no cão (KISSEBERTH & MacEWEN, 2001).

O mecanismo exato do vômito induzido pela cisplatina, ainda que complexo, é bem conhecido no homem. Entretanto, não parece possível transpô-lo para a espécie canina. Relatos parecem implicar uma via serotoninérgica pura (sem intervenção do sistema dopaminérgico), com uma origem periférica predominante (liberação desta substância pelas células enterocromafinas). No cão, a liberação de serotonina com nível central não possui o mesmo caráter obrigatório que no homem (LANORE & DELPRAT, 2004).

Segundo MARTINS et al. (2003), a furosemida tem sido utilizada para prevenir a nefrotoxicidade induzida pela cisplatina, na tentativa de diminuir o tempo de administração de fluidos antes e depois da aplicação de cisplatina na dose de 2 mg/kg, por via intravenosa.

A mielossupressão decorrente da quimioterapia com cisplatina pode ser moderada ou severa, sua ação mielotóxica manifesta-se com leucopenia, anemia e trombocitopenia. O nadir é bimodal e em geral ocorre do 6° ao 15° dia após a administração do fármaco (OGILVIE, 1995). A mielossupressão pode produzir sérias complicações, comprometendo a vida do paciente quando se ultrapassa a dose de 90mg/m<sup>2</sup> (DERNELL et al., 2001).

Diferentes estudos demonstram que a citotoxicidade da cisplatina é devido à combinação de diferentes injúrias, incluindo a peroxidação da membrana celular, disfunção mitocondrial, inibição da síntese protéica e lesão do DNA. A presença de

necrose em diferentes estruturas do rim é demonstrada claramente em estudos histopatológicos de tecido renal de pacientes com nefrotoxicidade induzida pela cisplatina (LEE et al., 2001).

A nefrotoxicidade manifesta-se com dano citotóxico no nefro, especialmente na porção medular, nos túbulos proximais e na alça ascendente de Henle. O tratamento com a cisplatina freqüentemente provoca alterações na reabsorção tubular, resultando em problemas na concentração de eletrólitos (LAJER et al., 2005).

A administração de uma única dose intraperitoneal de cisplatina na dosagem de 6mg/kg induziu necrose dos túbulos proximais e distais nos rins de ratos, com o pico máximo de lesões aos sete dias após o tratamento. Os danos tubulares estavam localizados principalmente na região corticomedular, onde a concentração de platina no rim era mais alta. Tratamentos crônicos com a cisplatina (1mg/kg) durante onze semanas resultaram em dilatação tubular, fibrose intersticial e outros danos renais irreversíveis (ANTUNES & BIANCHI, 2004).

MARTINS et al. (2003) avaliaram a função renal de cães clinicamente sadios sob administração de cisplatina na dosagem de 60mg/m<sup>2</sup>, com intervalo de 21 dias, durante 3 sessões. Antes da administração da cisplatina foi realizada fluidoterapia com solução fisiológica a 0,9% na dose de 25mL/kg/hora, intravenosa, durante duas horas, depois, por mais uma hora, com ou sem administração de furosemida na dose de 2mg/kg, intravenosa, 20 minutos antes da administração da cisplatina. Os autores observaram um aumento gradativo nas concentrações séricas de creatinina e diminuição no *clearance* de creatinina somente nos animais submetidos ao protocolo sem furosemida, sugerindo assim uma possível proteção renal determinada pelo fármaco em cães tratados com cisplatina.

Segundo OGILVIE (1998), existem vários protocolos de diurese salina, o esquema de quatro horas de hidratação tem relativa segurança. Em tal protocolo, a solução salina é administrada, ao cão, por via intravenosa (IV) na dose de 25mL/kg/h, por três horas. A cisplatina é administrada na dosagem de 70 mg/m<sup>2</sup>, IV, durante 20 minutos, usando esquema de infusão intravenosa lenta, seguido por administração de

salina na dose de 25mL/kg/h, por mais uma hora. Este protocolo deve ser repetido a cada três semanas (OGILVIE, 1998).

Em humanos, uma alta porcentagem de pacientes apresentou desequilíbrio renal severo, uremia, hipomagnesemia, hipocalcemia e índice de filtração glomerular reduzido, após tratamento com altas doses de cisplatina, mesmo após hidratação salina e administração de diuréticos (BADARY et al., 2005).

## **2.2. Eletrólitos**

### **2.2.1. Sódio**

O sódio é o cátion com maior presença no corpo, aproximadamente 45 mEq, distribuídos por quilograma de peso corporal. Em animais domésticos, a concentração plasmática de sódio varia de 140 a 150 mEq/L. (MORAIS et al., 2003).

O sódio total do corpo é controlado por diversos mecanismos extremamente complexos, alguns dos quais permanecem pouco compreendidos. Os mecanismos podem ser divididos em sensores aferentes, que captam a pressão intravascular, distensão vascular e concentração plasmática de sódio, e vias eferentes que afetam diretamente diversos aspectos da excreção peritubular, tono simpático nos nervos renais, e pela ativação de diversos fatores humorais, inclusive o sistema renina-angiotensina-aldosterona, prostaglandinas e o fator natriurético atrial (SÊNIOR, 1992).

O sistema renina-angiotensina-aldosterona é um mecanismo de interação entre os hormônios secretados no rim e o córtex da adrenal que regula o balanço de sódio, pressão arterial e o balanço de potássio, atuando no nefro distal para reabsorver sódio. A retenção de sódio é um dos fatores que mantêm o volume de fluidos e a pressão arterial (SEALEY & LARAGH, 1990).

A natriurese por pressão constitui um dos mecanismos mais básicos e poderosos para a manutenção do balanço do sódio e dos líquidos (GUYTON & HALL, 2002). A natriurese é mediada pelo peptídeo atrial natriurético que se armazena nos miócitos dos átrios esquerdo e direito do coração (STANTON & KOEPPEN, 2000). Sua secreção é estimulada pela elevação da pressão sanguínea e aumento no volume circulante, inibindo assim, a reabsorção de sódio no ducto coletor (AIRES, 1999).

A hiponatremia apresenta-se quando a concentração de sódio no soro dos cães situa-se abaixo de 136 mEq/L e é resultante do excesso de água corporal, como em condições edematosas causadas por falência renal ou cardíaca e seqüestro de fluido e eletrólitos para cavidades (LOUREIRO, 2002). Aumento dos níveis de vasopresina no soro, uso excessivo de diuréticos e insuficiência adrenal são consideradas causas extra-renais na apresentação de hiponatremia (MEYER-LEHNERT & SCHRIER, 1990).

A hipernatremia em cães apresenta-se quando a concentração de sódio no soro é superior a 156 mEq/L. Pode ser causada por restrição de água, excesso de administração de solução salina, hipertônica ou de bicarbonato de sódio e desidratação (SEELER, 1996).

A síndrome de secreção inadequada do hormônio antidiurético (SIADH) foi reportada por Bartter e Schwartz em 1967. É uma desordem osmorregulatória com diversas causas, incluindo a administração de agentes antineoplásicos, tais como a vincristina e a cisplatina, e desenvolvimento de neoplasias tais como carcinoma de pulmão, leucemia, timoma, linfoma, mesotelioma e sarcoma (BAYLYS, 2003). A SIADH resulta em aumento dos níveis de hormônio antidiurético (ADH), causando grave redução da concentração extracelular dos íons sódio, pois ocorre o aumento da reabsorção de água pelos rins e incremento da excreção renal de sódio (GUYTON & HALL, 2002).

Os sinais da SIADH apresentam-se geralmente quando as concentrações plasmáticas de sódio estão abaixo de 130mEq/L. Os agentes antineoplásicos causam SIADH por estimulação direta ou indireta da descarga de vasopresina da glândula pituitária posterior, no entanto, o mecanismo exato ainda é desconhecido (ISHII et al., 2002).

Em humanos diagnosticou-se SIADH associada à hiponatremia induzida por infusão intra-arterial de cisplatina. Sua ocorrência associa-se à excessiva entrada de fluidos e diuréticos para proteger o rim. O uso de cisplatina, a hidratação exagerada, e outras condições subjacentes que limitam a livre excreção de água, aumentam o risco de desenvolvimento da SIADH (ISHII et al., 2002).

### 2.2.2. Potássio

A faixa normal para a concentração sérica de potássio em cães é de 3,5 a 5,5 mEq/L. Este eletrólito desempenha um importante papel na função neuromuscular do coração, músculos esqueléticos e trato gastrintestinal. É o cátion mais abundante no interior das células, e a maior parte está localizada no líquido intracelular das células da musculatura esquelética (PHILLIPS & POLZIN, 1998).

O potássio é absorvido principalmente no intestino delgado e cólon, sendo que os rins desempenham importante papel na regulação do balanço desse eletrólito. Em condições normais, 90 a 95% do potássio ingerido é excretado pela urina, enquanto 8% é excretado pelas fezes (BERNS & HAYSLETT, 1989).

O controle da distribuição do potássio entre os compartimentos extracelular e intracelular também desempenha papel importante na homeostase do potássio. Como mais de 98% do potássio corporal está contido nas células, elas podem atuar como local de intercâmbio para o excesso de potássio do líquido extracelular na hipercalemia, ou como fonte de potássio em caso de hipocalemia. Por conseguinte, a redistribuição do potássio entre os compartimentos intracelulares e extracelulares proporciona a primeira linha de defesa contra alterações de potássio no líquido extracelular (TANNEN, 1991).

A hipocalemia ocorre quando os níveis séricos de potássio são inferiores a 3,5 mEq/L. (RAFFE, 1998). Pode estar associada à alcalose metabólica, administração de fármacos como insulina e beta adrenérgicos, níveis baixos de potássio na dieta, afecções gastrintestinais e administração excessiva de glicocorticóides e diuréticos (SCHUSTER, 1989).

O uso de fluidoterapia intravenosa pobre em potássio pode aumentar a perda renal, diluindo ainda mais o potássio plasmático em um animal anorético, resultando em hipocalemia (MEYER et al., 1995).

As alterações na concentração plasmática de potássio após a administração de cisplatina podem ser críticas para a vida do paciente. Os distúrbios eletrolíticos induzidos pela cisplatina raramente associam-se com sintomas severos. A hipocalemia induzida pela cisplatina é devida principalmente a perdas renais de potássio que podem

ser isoladas ou mais comumente, secundárias à hipomagnesemia (MOHAMMADIANPANAH et al., 2004).

A hipercalcemia pode desenvolver-se em consequência da incapacidade renal para filtrar potássio em quantidades suficientes ou por desvio do potássio para fora das células em direção ao líquido extracelular. Pode resultar da alcalose metabólica, deficiência de insulina, baixas concentrações plasmáticas de aldosterona e necrose celular maciça causada pelos agentes antineoplásicos (SCHAFER, 2000).

### **2.2.3. Magnésio**

O magnésio surgiu recentemente como um íon importante, porém raramente tem sido considerado. Trata-se de um cofator metabólico em centenas de funções metabólicas, como por exemplo, na bomba de sódio-potássio ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , ATPase). Conseqüentemente, deficiências em magnésio podem levar à perda de potássio e, freqüentemente, encontram-se hipocalcemia e hipomagnesemia juntas em muitos pacientes doentes ou desidratados (CHEW & BATEMAN, 2003).

Em cães, a concentração plasmática normal de magnésio varia entre 1, 8 a 2,5mg/dL (NELSON & COUTO, 2001). O magnésio é um cátion predominantemente intracelular, a maior parte deste íon se armazena nos ossos e músculos, enquanto que 1% da quantidade total encontra-se no espaço extracelular (WEISS-GUILLET et. al., 2003). A distribuição de magnésio entre os compartimentos extra e intracelular está ligada ao equilíbrio ácido-básico, regulação de cálcio e aldosterona. A hipermagnesemia primária é rara nas espécies domésticas. Na maioria dos casos, está associada à insuficiência renal (RAFFE, 1998).

O túbulo proximal reabsorve uma fração muito menor de magnésio do que de sódio, potássio ou cálcio. Apenas 20% a 30% da carga filtrada é reabsorvida. Por outro lado, a alça de Henle reabsorve 65% da carga filtrada de magnésio. Normalmente, 3 a 5% do magnésio filtrado é excretado pela urina. Parece haver alguma competição entre a reabsorção de cálcio e de magnésio no ramo ascendente de Henle porque ambos podem compartilhar o mesmo transportador na membrana basolateral. Assim, a hipercalcemia aumenta a excreção de magnésio e vice-versa (SCHAFER, 2000).

Segundo HODGKINSON et al. (2006), a incidência e severidade da hipomagnesemia causada pela cisplatina dependem da dose e número de ciclos. Pacientes humanos que recebem doses acumulativas de cisplatina ( $400\text{mg}/\text{m}^2$ ) desenvolvem hipomagnesemia, geralmente, após o segundo ou terceiro ciclo de quimioterapia. Após o segundo ciclo de tratamento com cisplatina, a concentração do magnésio no soro pode baixar até níveis potencialmente perigosos.

A administração de cisplatina pode propiciar redução dos níveis de magnésio que podem persistir por meses ou anos após o tratamento. Raramente causa sintomas, estes, quando acontecem, incluem anorexia, náusea, debilidade, apatia, fibrilação muscular, tremores, ataxia, tetania, hiperreflexia, e ocasionalmente hiporreflexia, depressão, irritabilidade (AL – TWEIGER et al., 1999).

Segundo LAJER & DAAUGARD (1999), a hipomagnesemia é uma complicação comum nos tratamentos quimioterápicos com cisplatina. É possível que a cisplatina induza hipomagnesemia por lesão direta dos mecanismos de reabsorção de magnésio na alça ascendente de Henle e no túbulo contornado distal. A hipomagnesemia é uma complicação freqüente da quimioterapia com cisplatina, afetando até 90% dos pacientes quando não se aplicam as medidas corretivas prévias à sua aplicação.

As concentrações de magnésio no soro, eritrócitos e a excreção renal de magnésio são investigadas em pacientes com câncer de pulmão, após aplicação de dose única de cisplatina. Tais investigações confirmam que a cisplatina induz a queda de magnésio no plasma e nos eritrócitos, sendo que o decréscimo no plasma ocorre progressivamente e nos eritrócitos de forma lenta (WOLF et al., 2006).

Ratos tratados com cisplatina e alimentados com dietas contendo baixos teores de magnésio apresentam falha renal aguda, confirmada pelo aumento nos níveis de creatinina e uréia no plasma. Tais achados sugerem que a filtração glomerular está reduzida em pelo menos 30% e, portanto, a dieta com baixos teores de magnésio é um efeito aditivo na ocorrência de hipomagnesemia induzida pela cisplatina. Neste estudo, os ratos foram tratados com 2,5 mg de cisplatina por quilograma de peso (LAJER et al., 2005).

#### 2.2.4. Cálcio

O cálcio é um dos principais constituintes do osso, onde se concentra cerca de 99% do cálcio do organismo. Sua maior concentração é no compartimento extracelular. A entrada de cálcio no organismo envolve uma série de transformações. De sólido passa a líquido através da digestão e absorção intestinal. Quando se acumula nos ossos, novamente passa a estado mineral sólido e mediante a reabsorção óssea volta ao estado líquido para a manutenção dos níveis plasmáticos (BIANCO & LAZARETTI-CASTRO, 1999).

A homeostase do cálcio depende da quantidade total de cálcio no corpo, da distribuição de cálcio nos ossos bem como no compartimento extracelular. O hormônio da paratireóide (PTH), a vitamina D e a calcitonina trabalham juntos como reguladores primários da homeostase do cálcio. Estes hormônios exercem efeitos sobre os intestinos, ossos e rins para manter a concentração sérica do cálcio (MORAIS et al., 2003).

Em cães, os níveis plasmáticos normais de cálcio variam entre 2,24 e 3,04 mEq/L (SEELER, 1996). A hipocalcemia em cães ocorre quando as concentrações de cálcio no soro são menores que 9,0 mg/dL. Apresenta-se no hipoparatiroidismo primário, na insuficiência renal aguda e crônica, pancreatite aguda e deficiência de vitamina D. As concentrações de cálcio no soro, maiores que 12mg/dL em cães adultos ou um pouco mais para os filhotes, podem causar sinais de hipercalcemia, embora este seja um distúrbio raro nestes animais; sua ocorrência está relacionada com hiperparatiroidismo e hipervitaminosis D (PAULINO & BONDAN, 2002).

A hipocalcemia estimula a secreção do paratormônio, aumentando os níveis plasmáticos de cálcio por estimulação e reabsorção óssea e renal, e absorção gastrointestinal. A hipercalcemia reduz a secreção de paratormônio, produzindo os efeitos contrários à hipocalcemia (AIRES, 1999). Acredita-se que o paratormônio aumenta a permeabilidade da membrana plasmática nas estruturas renais ao cálcio pela produção aumentada de adenosinatrifosfato (VERLANDER, 2004).

### 2.2.5. Fósforo

O fósforo não é somente um dos principais componentes minerais dos ossos na composição da hidroxiapatita, mas também é um mediador de transferência de energia, além de participar de uma série de reações metabólicas intracelulares. Há relação direta entre o conteúdo alimentar de fósforo, a quantidade absorvida pelo trato gastrointestinal e o montante excretado pelos rins (BIANCO & LAZARETTI-CASTRO, 1999).

O fósforo é componente integrante do metabolismo intermediário de carboidratos, lipídeos e proteínas. Faz parte dos compostos de alta energia e de armazenamento, como adenosinatrifosfato e fosfato de creatinina. O fósforo funciona como modificador covalente de muitas enzimas. Dentro das células, é ânion importante que balanceia os cátions sódio e magnésio, e é um dos principais componentes da estrutura cristalina dos ossos e dos dentes (GENUTH, 2000).

A concentração do fósforo no plasma é regulada pelos rins. Um pequeno aumento na concentração do plasma eleva a quantidade de fósforo filtrada pelo glomérulo. O túbulo proximal reabsorve 80% do fósforo filtrado pelo glomérulo e o túbulo distal, 10%. Em contraste, a alça de Henle e o ducto coletor reabsorvem apenas pequena quantidade de fósforo. Assim, 10% da carga filtrada do fósforo é excretada (STANTON & KOEPPEN, 2000).

A hipofosfatemia é conseqüente à menor absorção de fosfato do trato gastrointestinal, aumento da excreção urinária de fosfato ou desvio de fosfato do compartimento extracelular para o intracelular com concentração plasmática de fósforo inferior a 3,0 mg/dL. A hiperfosfatemia se apresenta por mecanismos contrários à hipofosfatemia. A concentração plasmática é superior a 6,5 mg/dL (PAULINO & BONDAN, 2002).

A hiperfosfatemia desenvolve-se mais comumente como conseqüência da excreção renal reduzida. Pode estar associada à hemólise, acidose metabólica, ingestão aumentada e intoxicação com vitamina D (WILLARD & DIBARTOLA, 2002).

### 3. MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1. Animais

Utilizaram-se oito cães, clinicamente saudáveis, machos, sem raça definida, com idade média de 3 anos, pesando 10 a 15 kg, pertencentes ao canil do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel” da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista - Câmpus de Jaboticabal.

Uma vez selecionados, os animais foram submetidos ao exame físico e à coleta de sangue para a realização de hemograma, provas bioquímicas e coleta de urina para urinálise. Em seguida foram vacinados<sup>1, 2</sup>, vermifugados<sup>3</sup>, banhados e alojados em canis individuais sob condições adequadas de higiene, no Hospital Veterinário supra-referido. Os animais foram alimentados com um único tipo de ração comercial, adequada à espécie, e água à vontade. A fim de se adaptarem ao ambiente e manejo, os cães foram familiarizados ao local de estadia e experimento por um período de três semanas antes de iniciar o experimento.

#### 3.2. Grupos Experimentais

Os cães foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos constituídos de quatro animais, submetidos aos seguintes tratamentos:

Grupo 1: Fluidoterapia com solução fisiológica<sup>4</sup> 0,9%, na dose de 25mL/kg/h, duas horas antes da aplicação de cisplatina, utilizando-se bomba de infusão<sup>5</sup>. Em seguida, preparou-se uma dose de 70mg/m<sup>2</sup> de cisplatina, em 100ml. de solução fisiológica 0,9%, a qual foi administrada por infusão ao longo de 20 minutos, seguido de mais uma hora de fluidoterapia, na dose de 25mL/kg/h. A aplicação da cisplatina foi efetuada a cada três semanas, num total de quatro sessões.

---

<sup>1</sup> RAI-VAC I – Fort Dodge Saúde Animal Ltda., Campinas – SP

<sup>2</sup> DURAMUNE DA<sub>2</sub>PP + CvK/LCI - Fort Dodge Saúde Animal Ltda., Campinas – SP.

<sup>3</sup> Bay-o-Pet Drontal® Plus – Bayer S.A. – Saúde Animal – São Paulo-SP

<sup>4</sup> FISIOLÓGICO (Cloreto de Na a 0,9%) – J P Indústria Farmacêutico S.A., Ribeirão Preto-SP

<sup>5</sup> TIGIBOMB – Klemmen Importações Ltda., São Paulo - SP

Grupo 2: Fluidoterapia, à semelhança do grupo 1, porém, sem aplicação de cisplatina.

Além dos procedimentos acima, todos os animais (grupo 1 e 2) foram medicados com metoclopramida<sup>6</sup>, com intuito de diminuir a emese e furosemida<sup>7</sup>, na tentativa de diminuir o tempo de administração de fluidos.

A metoclopramida foi aplicada na dose de 2 mg/kg, intravenosa, 15 minutos antes da administração da cisplatina e, posteriormente, a cada oito horas nas primeiras 24 horas. Decorrido este período, a administração foi a cada 12 horas, durante 2 dias. A furosemida foi administrada por via intravenosa na dose de 2mg/kg, cinco minutos após administração de metoclopramida. Os cães foram contidos em mesas apropriadas à realização da fluidoterapia e quimioterapia.

### **3.3. Avaliação Clínica**

Durante a quimioterapia e ao longo dos 90 dias de estudo, os animais foram avaliados clinicamente quanto à temperatura retal, freqüências cardíaca e respiratória, estado geral, sintomas gastrintestinais, produção de urina, alterações cutâneas, prostração, dispnéia e alopecia. Também foram submetidos a pesagens da massa corpórea, sempre antes das sessões de quimioterapia.

### **3.4. Coleta e preparação das amostras biológicas**

As coletas de amostras de sangue e urina foram realizadas antes de cada sessão de quimioterapia (dias 0, 21, 42, 63, 84), sendo processadas e analisadas imediatamente após a coleta, no Laboratório Clínico Prof. Joaquim Martins Ferreira Neto, do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel”, da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Unesp, Câmpus de Jaboticabal.

---

<sup>6</sup> ARISTON – Core Healthcare Ltda., Sachana, Gujarat, 1382.150 – Índia.

<sup>7</sup> FUROSEMIDA – Hipolabor, Farmacêutica Ltda., Sabará – MG.

Para a realização do hemograma foram colhidos 2 mL de sangue por meio de venopunção jugular e armazenada em recipientes, contendo ácido etileno diaminotetracético (EDTA) 10%, na proporção de 1mg/mL de sangue. Para os exames bioquímicos obtiveram-se amostras de 5 mL de sangue, sem uso de anticoagulante; após a coagulação e retração do coágulo foram obtidas as amostras do soro, as quais foram centrifugadas<sup>8</sup> a 800G, durante 5 minutos, e mantidas sob congelamento até o momento das análises laboratoriais.

As mostras de urina foram obtidas por cateterismo vesical, utilizando-se sonda flexível de PVC<sup>9</sup> descartável, atóxica e siliconizada, número 04 ou 08, conforme o diâmetro uretral de cada animal e analisadas no máximo 30 minutos após a coleta.

### **3.5. Análises laboratoriais**

#### **3.5.1. Hemograma**

As amostras de sangue foram diluídas em solução isotônica<sup>10</sup> para uso em contadores eletrônicos de células, utilizando-se diluidor automático<sup>11</sup> de sangue. As contagens de hemácias e de leucócitos foram realizadas em hemocitômetro semi-automático CELM<sup>12</sup>. O teor da hemoglobina foi determinado em hemoglobinômetro<sup>13</sup> e o volume globular por meio de micro-hematócrito<sup>14</sup>.

Foram calculados os índices hematométricos, volume globular médio (VGM) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) foram calculados mediante aplicação das formulas matemáticas propostas por THRALL, (2007).

Para o estudo dos elementos figurados, esfregaços de sangue foram preparados e corados com uma mistura de metanol, May-Grunwald e Giemsa, e examinados em

---

<sup>8</sup> EXCELSA BABY II – FANEM, modelo 206-R.

<sup>9</sup> SONDA URETRAL – Embramed indústria e Comércio Ltda, São Paulo – SP.

<sup>10</sup> ISOCELM I – CELM, Companhia Equipadora de Laboratórios Modernos, São Paulo – SP.

<sup>11</sup> CELM, modelo DA 510. Companhia Equipadora de Laboratórios Modernos, São Paulo – SP.

<sup>12</sup> CELM, modelo DA 510. Companhia Equipadora de Laboratórios Modernos, São Paulo – SP.

<sup>13</sup> CELM, modelo HB 520. Companhia Equipadora de Laboratórios Modernos, São Paulo – SP.

<sup>14</sup> FANEM, modelo 211.

microscopia óptica, utilizando-se microscópico<sup>15</sup> com aumento de 1.000 vezes (imersão).

### 3.5.2. Bioquímica sérica

Para a determinação da concentração sérica de sódio e potássio (método de íons seletivos<sup>16</sup>) foi utilizado o aparelho ISELAB DRAKE<sup>17</sup>.

Para a dosagem de magnésio (método Labtest), cálcio total (método Labtest) e fósforo (método Baques-Lutosa) foram utilizados kits comerciais da marca Labtest<sup>18</sup>; as leituras foram realizadas em espectrofotômetro semi-automático Labquest, em comprimentos de onda específicos para cada componente do soro sanguíneo analisado.

### 3.5.3. Urinálise

A densidade urinária foi determinada por meio de refratometria<sup>19</sup>. Já o pH, leucócitos, nitritos, proteínas, corpos cetônicos, urobilinogênio, bilirrubina e sangue foram avaliados em tiras reagentes<sup>20</sup> para diagnósticos. Para o exame microscópico do sedimento urinário, a urina foi centrifugada e lâminas foram preparadas e examinadas em microscópio óptico<sup>21</sup> com aumento de 250 a 400 x.

## 3.6. Análise Estatística

Para determinar se os níveis dos eletrólitos séricos diferiram na comparação entre os cães do grupo 1 (com cisplatina) e do grupo 2 (sem cisplatina), os dados foram submetidos à análise de variância. Para a avaliação dos efeitos da cisplatina sob os eletrólitos, os dados foram analisados em um esquema de parcelas subdivididas, sendo

---

<sup>15</sup> CARL ZEISS, modelo Jenaval

<sup>16</sup> LABTEST – Labtest Diagnóstica S.A., Lagoa Santana – MG.

<sup>17</sup> Iselab Drake, modelo Iselab, Drake Electronica e Comercio Ltda, São Paulo-SP.

<sup>18</sup> LABQUEST, modelo BIO – 2000, Labtest Diagnóstica S.A., Lagoa Santana – MG.

<sup>19</sup> REFRASTRÔMETRO ATAGO

<sup>20</sup> COMBUR<sup>10</sup> TEST – Boehringer Mannheim Argentina S.A., Buenos Aires.

<sup>21</sup> CARL ZEISS, modelo jenaval.

as parcelas os grupos experimentais (fator entre os animais) e as subparcelas, as sessões de quimioterapia (fator dentro dos animais). Os dados foram submetidos à análise de variância e havendo diferença significativa, as médias foram comparadas pelo teste de Tukey, considerando nível de significância de 5% (BEIGUELMAN, 2002).

## **4. RESULTADOS**

### **4.1. Manifestações Clínicas**

Após as sessões de quimioterapia e fluidoterapia, dois animais do grupo 1 que receberam cisplatina apresentaram episódios de vômito e diarreia nas primeiras 24 horas, porém sem sinais clínicos de desidratação. Quanto ao apetite, observou-se que os animais sob tratamento quimioterápico apresentaram diminuição da ingestão de alimentos no dia seguinte aos ciclos de quimioterapia; os animais do grupo 2 (controle) mantiveram a ingestão de ração normalmente ao longo de todo o período experimental. Nos dois grupos não foram observadas quaisquer alterações relacionadas à toxicidade gastrointestinal, micção, alterações cutâneas, prostração, dispnéia e alopecia. Quanto ao peso, houve uma discreta diminuição (média de 1,1 kg) no grupo tratado com cisplatina, ao longo de todo o experimento.

Durante as sessões de quimioterapia e fluidoterapia todos os animais permaneceram tranquilos, não apresentaram sinais clínicos que comprometessem seu estado geral.

### **4. 2. Achados laboratoriais**

#### **4.2.1. Hemograma**

Os valores médios obtidos para os diferentes parâmetros do hemograma e seus comportamentos ao longo do experimento apresentaram-se dentro da normalidade, não havendo diferença entre os grupos (Tabela 1).

Tabela 1. Valores médios da contagem de hemácias ( $\times 10^6/\mu\text{l}$ ), do teor da hemoglobina (g%), do hematócrito (%), e da contagem de leucócitos ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ ) de cães dos grupos 1 e 2 (FCAV/Unesp – Jaboticabal, 2007).

<b>Grupo</b>	<b>Hemácias</b>	<b>Hemoglobina</b>	<b>Hematócrito</b>	<b>Leucócitos</b>
<b>1</b>	6,46a	14,9a	43,56a	9,3a
<b>2</b>	6,06a	15,1a	43,18a	9,6a
<b>Teste F</b>	0,29NS	0,03NS	0,01NS	0,03NS
<b>DMS</b>	1797,78	3,39	9,84	4267,21

NS: não significativo ( $P > 0,05$ ); \*, \*\* : significativo ( $P < 0,05$  e  $P < 0,01$ , respectivamente). Médias seguidas da mesma letra minúscula nas colunas não diferem significativamente entre si, pelo teste de Tukey ( $P > 0,05$ ).

Na análise de variância das características do hemograma pode-se verificar que a interação grupo por aplicação não foi significativa ( $P > 0,05$ ) para contagem de hemácias, concentração de hemoglobina e hematócrito, indicando que para estas variáveis os efeitos de grupo foram independentes da época de avaliação. Por outro lado, houve significância para leucócitos ( $p < 0,05$ ) na interação grupo por aplicação, indicando que o efeito de grupos depende da época de avaliação (Tabela 2).

Os valores médios obtidos para contagem de hemácias, concentração de hemoglobina e hematócrito foram significativos para tempos de avaliação, indicando que estas variáveis são influenciadas pelo tratamento em função do tempo. No caso dos leucócitos, não houve diferenças entre as avaliações (Tabela 2).

Não se constatou diferenças entre as contagens de leucócitos dentro dos grupos. Contudo, nos cães do grupo 1 notou-se diferença em relação aos tempos de avaliação a partir do 21º dia, com diminuição da quantidade de leucócitos, a partir do qual houve um aumento gradativo até o 63º dia (Tabela 3).

Tabela 2. Valores médios da contagem de hemácias ( $\times 10^6/\mu\text{l}$ ), do teor da hemoglobina (g%), do hematócrito (%) e da contagem de leucócitos ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ ) de cães dos grupos 1 e 2, em função dos momentos de avaliação (FCAV/Unesp – Jaboticabal, 2007).

<b>Avaliações</b>	<b>Hemácias</b>	<b>Hemoglobina</b>	<b>Hematócrito</b>	<b>Leucócitos</b>
<b>0</b>	6,53a	15,56a	45,24a	10,58a
<b>21</b>	6,54a	15,58a	45,80a	8,03a
<b>42</b>	6,35ab	15,30a	44,77a	9,70a
<b>63</b>	6,07ab	14,40a	39,34b	8,91a
<b>84</b>	5,81b	14,44a	41,70ab	10,23a
<b>Teste F</b>	5,64**	3,14*	6,00**	1,72NS
<b>DMS</b>	553,20	3,39	4,69	4267,21

NS: não significativo ( $P > 0,05$ ); \*, \*\* : significativo ( $P < 0,05$  e  $P < 0,01$ , respectivamente). Médias seguidas da mesma letra minúscula nas colunas, não diferem significativamente entre si, pelo teste de Tukey ( $P > 0,05$ ).

Tabela 3. Valores médios da contagem de leucócitos ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ ) de cães do grupo 1 e 2 em função dos momentos de avaliação. (FCAV/Unesp – Jaboticabal, 2007).

<b>Grupos</b>	<b>Avaliações (dias)</b>				
	<b>0</b>	<b>21</b>	<b>42</b>	<b>63</b>	<b>84</b>
<b>1</b>	12,72Aa	6,90Ba	9,22ABa	9,40ABa	8,42ABa
<b>2</b>	8,45Aa	9,17Aa	10,17Aa	8,42Aa	12,05Aa

Médias seguidas da mesma letra minúscula nas colunas e maiúscula nas linhas não diferem significativamente entre si, pelo teste de Tukey ( $P > 0,05$ ).

Nas figuras 1, 2 e 3 observam-se diminuições nas contagens de hemácias, concentração de hemoglobina e hematócrito ao longo do tempo de avaliação, independente da aplicação de cisplatina.

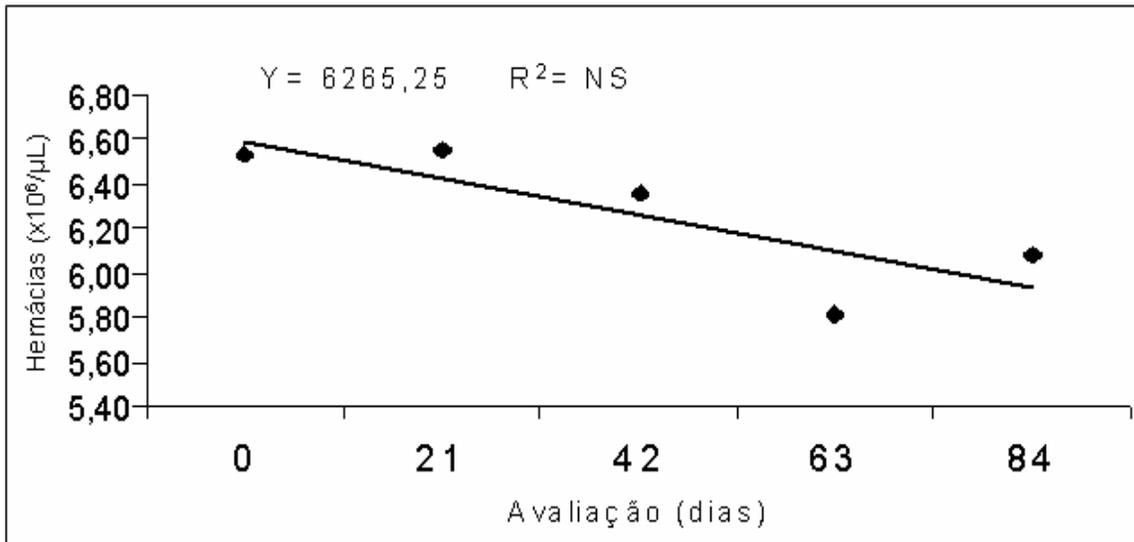


Figura 1. Representação gráfica dos valores médios da contagem de hemácias (x10<sup>6</sup>/μl) de cães, dos grupos 1 e 2 (FCAV/Unesp – Jaboticabal, 2007).

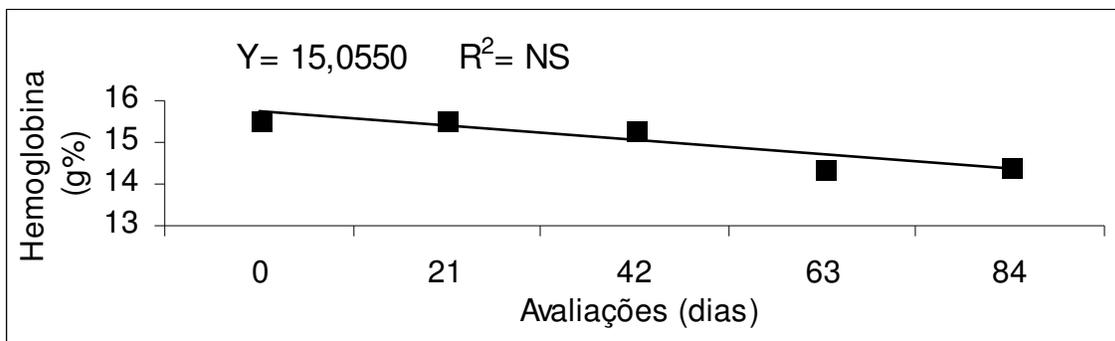


Figura 2. Representação gráfica dos valores médios da concentração da hemoglobina de cães, dentro dos grupos 1 e 2 (FCAV/Unesp – Jaboticabal, 2007).

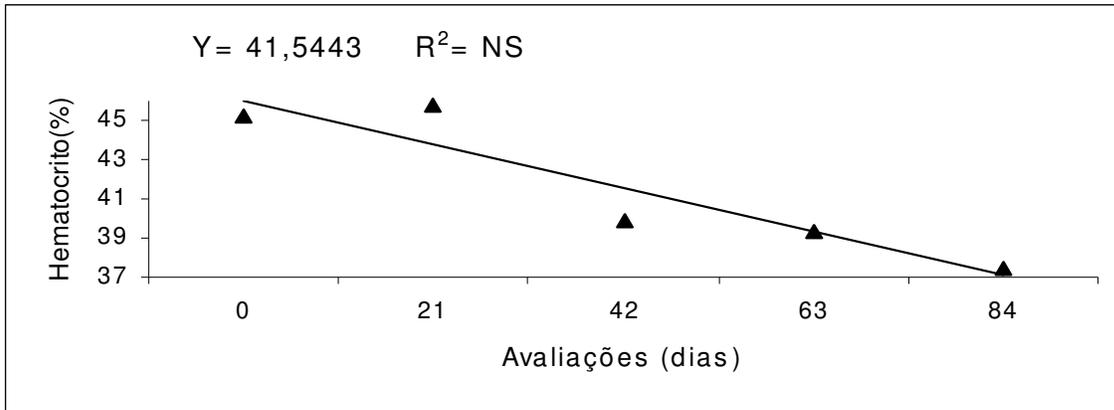


Figura 3. Representação gráfica dos valores médios da concentração do hematócrito de cães, dentro dos grupos 1 e 2 (FCAV/Unesp – Jaboticabal, 2007).

## 4.2.2. Bioquímica sérica

### 4.2.2.1. Concentrações séricas dos eletrólitos

Os valores médios obtidos para sódio, potássio, magnésio, cálcio e fósforo e seus comportamentos ao longo do experimento encontram-se dentro da faixa de normalidade, não se constatando diferenças ( $p < 0,05$ ) entre os grupos (Tabela 4).

Em relação aos momentos de avaliação, verificou-se diferença entre os valores médios da concentração sérica dos eletrólitos (Tabela 5). Verificam-se diferenças significativas ( $p < 0,05$ ) nos valores médios de potássio entre os grupos 1 e 2 apenas no 42º dia, sendo este valor superior nos animais do grupo 1. No entanto, os animais do grupo 2 apresentaram o maior valor médio no 63º dia. Observa-se que as concentrações tendem a diminuir ao longo do experimento (Tabela 6 e figura 4)

Tabela 4. Valores médios da concentração sérica de sódio (mEq/L), potássio (mEq/L), magnésio (mg/dL), cálcio total (mg/dL) e fósforo (mg/dL) dos cães dos grupos 1 e 2 (FCAV/Unesp - Jaboticabal, 2007).

Grupos	Sódio	Potássio	Magnésio	Cálcio	Fósforo
1	140,25a	4,03a	2,00a	11,96a	4,66a
2	142,65a	3,96a	1,89a	12,07a	5,13a
<b>Teste F</b>	0,75NS	0,53NS	2,38NS	0,01NS	1,35NS
<b>DMS</b>	6,77	0,22	0,17	2,33	0,98

NS: não significativo ( $P > 0,05$ ); \*, \*\* : significativo ( $P < 0,05$  e  $P < 0,01$ , respectivamente).

Valores médios seguidos da mesma letra minúscula nas colunas não diferem significativamente entre si, pelo teste de Tukey ( $P > 0,05$ ).

Tabela 5. Valores médios da concentração sérica de sódio (mEq/L), potássio(mEq/L), magnésio(mg/dL), cálcio total (mg/dL) e fósforo (mg/dL) dos cães dos grupos 1 e 2 nos diferentes momentos de avaliação (FCAV/Unesp – Jaboticabal, 2007).

Avaliações	Sódio	Potássio	Magnésio	Cálcio	Fósforo
0	144,13ab	3,85a	1,73b	11,15b	4,22b
21	145,25a	3,86a	2,08a	15,17a	5,01ab
42	144,25ab	4,31a	1,86ab	12,15b	5,01ab
63	135,63b	4,09a	2,09a	10,85b	6,06a
84	138,00ab	3,85a	1,99ab	10,76b	4,11b
<b>Teste F</b>	3,93*	3,03*	5,54**	7,70**	5,79**
<b>DMS</b>	9,13	0,49	0,27	2,78	1,36

NS: não significativo ( $P > 0,05$ ); \*, \*\* : significativo ( $P < 0,05$  e  $P < 0,01$ , respectivamente). Médias seguidas da mesma letra minúscula nas colunas não diferem significativamente entre si, pelo teste de Tukey ( $P > 0,05$ ).

Tabela 6. Valores médios da concentração sérica de potássio (mEq/L), dos cães dos grupos 1 e 2 para os momentos de avaliação (FCAV/Unesp -Jaboticabal, 2007)

Grupos	Avaliações (dias)				
	0	21	42	63	84
1	3,90Ba	4,00ABa	4,62Aa	3,88Ba	3,72Ba
2	3,80Aa	3,72Aa	4,00Ab	4,30Aa	3,97Aa

NS: não significativo ( $P > 0,05$ ); \*, \*\* : significativo ( $P < 0,05$  e  $P < 0,01$ , respectivamente). Médias seguidas da mesma letra maiúscula nas linhas e minúscula nas colunas não diferem significativamente entre si, pelo teste de Tukey ( $P > 0,05$ ).

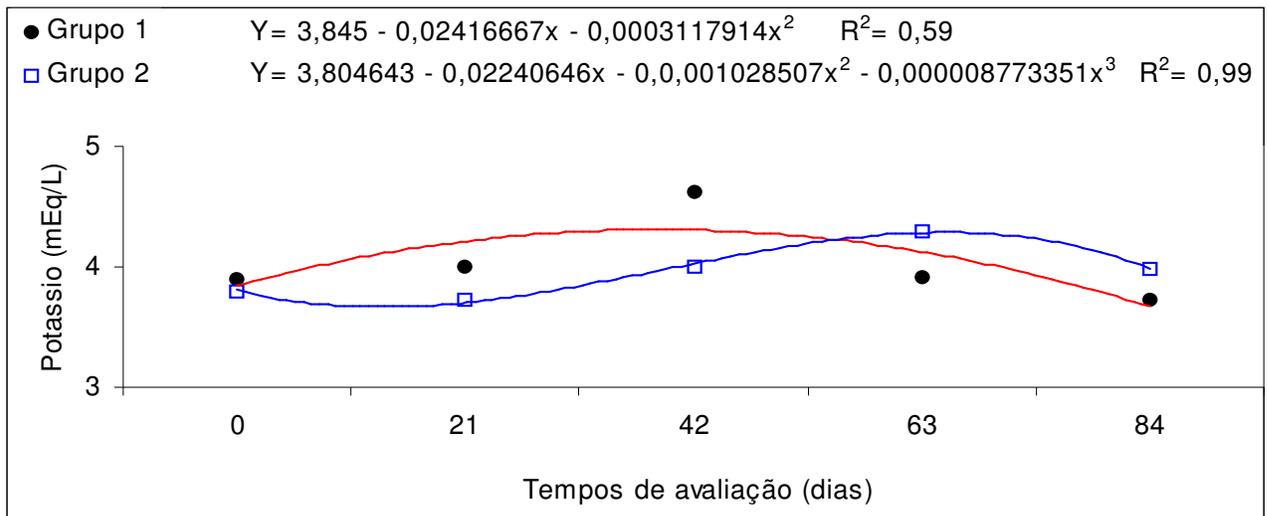


Figura 4. Representação gráfica dos valores médios da concentração sérica do potássio (mEq/L) dos cães, dentro dos grupos 1 e 2 (FCAV/Unesp – Jaboticabal, 2007).

Embora não se tenha verificado diferença significativa entre as concentrações séricas de cálcio, fósforo e sódio em razão da aplicação ou não de cisplatina, notou-se

tendência de decréscimo em função dos momentos, fato não observado em relação ao magnésio (figuras 5 e 6).

● Ca  $Y = 11,28679 + 0,3451772x - 0,01039197x^2 - 0,00007412356x^3$   $R^2 = 0,91$   
 ■ P  $Y = 4,670750 - 0,03631944x - 0,002317177x^2 - 0,00002326063x^3$   $R^2 = 0,82$   
 ▲ Mg  $Y = 1,843000 - 0,002511905x$   $R^2 = 0,30$

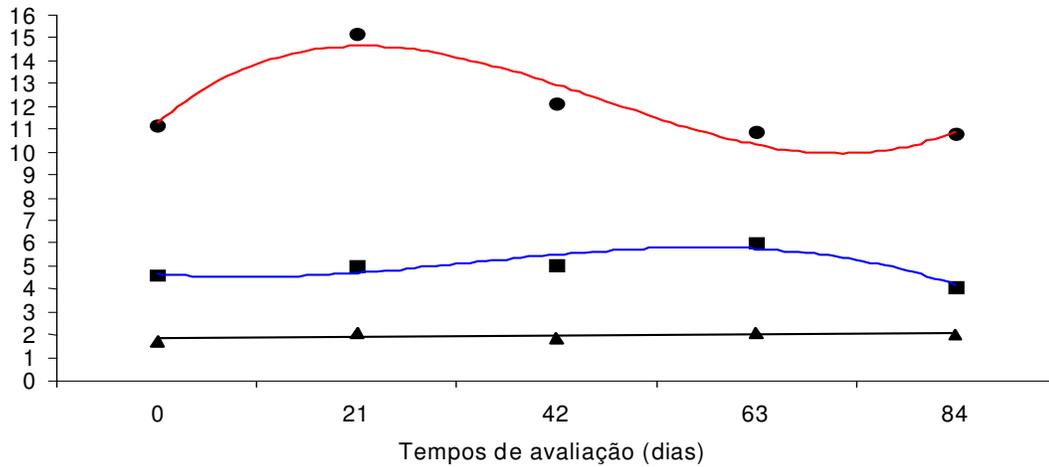


Figura 5. Representação gráfica dos valores médios da concentração sérica de cálcio total (mEq/L), fósforo e magnésio (mg/dL) dos cães, dentro dos grupos 1 e 2 (FCAV/Unesp – Jaboticabal, 2007).

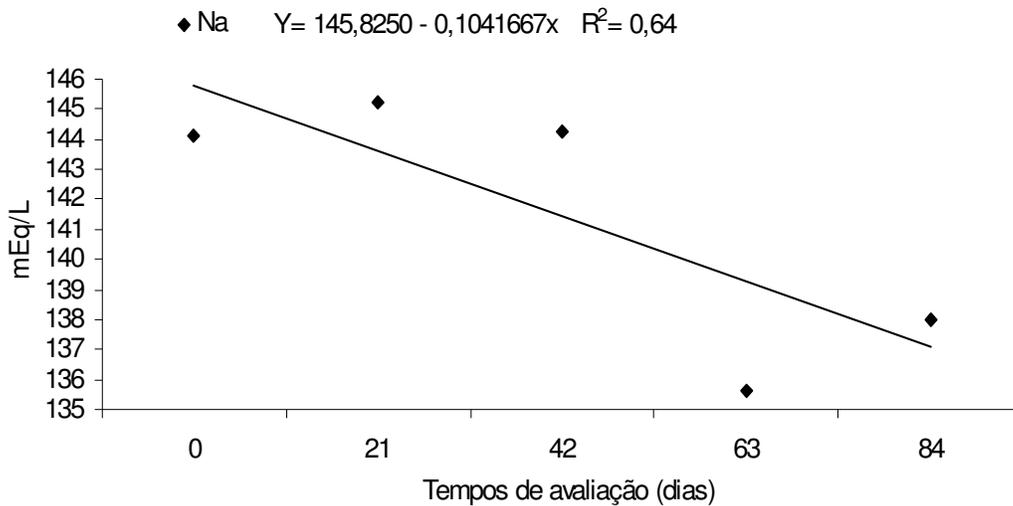


Figura 6. Representação gráfica dos valores médios da concentração sérica de sódio (mEq/L) dos cães, dentro dos grupos 1 e 2 (FCAV/Unesp – Jaboticabal, 2007).

## 5. DISCUSSÃO

A aplicação de cisplatina diminui a concentração sérica dos eletrólitos (RODASKY & DE NARDI, 2006) e provoca mielossupressão moderada, com sinais clínicos imperceptíveis (BONASSA, 2000). Estes efeitos colaterais limitam o uso da cisplatina, e por esta razão existem estudos de diferentes protocolos de diurese com intuito de minimizar os seus efeitos tóxicos.

Os episódios eméticos e diarréicos apresentados pelos animais do grupo 1 (com cisplatina) podem ser atribuídos ao fato da não seletividade da cisplatina pelas células neoplásicas, causando lesão na mucosa gastrintestinal (DAGLI, 2002). O fato de que dois animais do grupo 1 (com cisplatina) terem apresentado episódios eméticos nas primeiras 24 horas após as sessões de quimioterapia, possivelmente se deve à administração preventiva de cloridrato de metoclopramida na dose de 2mg/kg, que atua como antagonista dos receptores 5-HT<sub>3</sub> (MORROW et al., 1995).

Os sinais clínicos de hiporexia e subsequente perda de peso apresentados pelos animais tratados com cisplatina podem ser explicados pela inflamação secundária do epitélio oral, mucosa gástrica e criptas do epitélio intestinal (O'KEEFE & HARRIS, 1990).

Comparando os resultados do hemograma dos animais do grupo 1 (com cisplatina) com aqueles do grupo 2 (sem cisplatina) verificou-se que não ocorreram alterações hematológicas que pudessem ser atribuídas ao protocolo utilizado. Estes resultados estão de acordo com as citações de BONASSA, (2000) que relatou discreta mielossupressão em virtude das células progenitoras da medula óssea estarem em fase de descanso (G<sub>0</sub>) do ciclo celular. Nesta fase, as células não são intensamente afetadas pelos efeitos citotóxicos da cisplatina e conseqüentemente os animais não manifestam sinais clínicos de toxicidade.

No presente experimento observou-se que os valores médios do hemograma em animais submetidos à administração da cisplatina ao longo dos momentos de avaliação, apresentaram-se dentro da faixa de normalidade. Contrariamente, HANN et al. (1997) observaram diminuição acentuada nas contagens de leucócitos totais,

neutrófilos segmentados e plaquetas quando utilizaram cisplatina em cães, na dose de 20mg/m<sup>2</sup>, uma vez por semana, durante cinco semanas. Estes resultados, provavelmente, se devem ao curto espaço de tempo entre as administrações, mesmo na dose inferior a 70mg/m<sup>2</sup>. Doses superiores a 90mg/m<sup>2</sup> podem provocar mielossupressão e comprometimento do estado clínico do paciente (DERNELL et al., 2001)

Ó KEEFE & HARRIS (1990) citaram que o grau de mielossupressão pode ser influenciado pelo mecanismo de ação e pela especificidade ao ciclo-celular do quimioterápico. De acordo com estes autores, quimioterápicos ciclo-celulares inespecíficos, como a cisplatina, tendem a causar citopenias repentinas, discretas e de rápida recuperação. Estas observações podem justificar os resultados encontrados no presente experimento em relação aos parâmetros hematimétricos.

A nefrotoxicidade é o efeito colateral de maior importância nos tratamentos quimioterápicos com cisplatina, considerando que o efeito tóxico está relacionado principalmente com a dose. Neste estudo, utilizou-se infusão intravenosa de cisplatina, na dose de 70mg/m<sup>2</sup>, em intervalos de 3 semanas e fluidoterapia com solução salina 0,9%, na dose de 25mL/kg/h, conforme protocolo recomendado por OGILVIE (1998). Além disso, administrou-se furosemida na dose de 2mg/kg, por via intravenosa, 15 minutos antes da infusão da cisplatina. Os protocolos acima mencionados objetivaram proteger os rins contra a nefrotoxicidade induzida pela cisplatina, como recomendado por MARTINS et al. (2003).

A análise dos resultados da densidade urinária revelou valores dentro dos parâmetros normais, indicando que o protocolo utilizado na infusão de cisplatina nos cães do grupo 1 foi efetivo na prevenção de lesão renal. No entanto, também foi observado que a densidade urinária diminuiu durante os momentos de avaliação. A cisplatina diluída em solução com alta concentração de cloreto de sódio não apresenta toxicidade renal (OGILVIE, 1998).

O sódio é o eletrólito de maior concentração plasmática e a manutenção de sua homeostase é controlada por diversos mecanismos (SENIOR, 1992). A concentração sérica de sódio nos animais tratados com cisplatina sugere que os protocolos de

fluidoterapia e diurese em doses adequadas garantem que os túbulos contorcidos distais e o ramo ascendente da alça de Henle mantêm a capacidade de controle do teor de sódio no organismo. Segundo ISHII et al. (2002), a administração de cisplatina, bem como os protocolos fluidoterápicos e diuréticos, em doses superiores às recomendadas, podem aumentar a reabsorção de água nos túbulos contorcidos distais e a excreção renal de sódio.

Como se utilizou solução fisiológica NaCl 0,9% com intuito de proteger a função renal e possível que os valores médio do teor de sódio encontrado nos animais submetidos a administração de cisplatina encontram-se subestimados.

As alterações na concentração sérica de potássio após a administração de cisplatina são ocasionadas por perdas renais ou perdas secundárias à hipomagnesemia (MOHAMMADIANPANAHI et al., 2004). Os teores séricos de potássio dos animais do grupo 1 (com cisplatina) situam-se na faixa de normalidade, no entanto, nestes animais observou-se diminuição da potassemia a partir do 63º dia, comprovando o efeito cumulativo da cisplatina; contudo, deve-se considerar o efeito da furosemida como indutora de excreção renal de potássio.

Em pacientes humanos, a hipomagnesemia é uma complicação comum nos tratamentos quimioterápicos com cisplatina (LAJER & DAAUGARD 1999). Contudo, as concentrações séricas de magnésio dos cães do grupo 1 (com cisplatina) apresentaram-se dentro dos parâmetros normais. A hipomagnesemia causada por este fármaco depende da dose e do número de ciclos de quimioterapia e a baixa concentração sérica pode atingir níveis prejudiciais à saúde do paciente (HODGKINSON et al., 2006). Em contrapartida, os teores séricos de magnésio dos animais do grupo 1 mantiveram-se estáveis durante as quatro sessões de quimioterapia.

O cálcio e fósforo são eletrólitos de grande importância na osteogênese e em uma série de reações metabólicas (BIANCO & LAZARETTI-CASTRO, 1999). A reabsorção destes eletrólitos ocorre principalmente no túbulo contorcido distal (STANTON & KOEPEN, 2000). O cálcio e fósforo mantiveram-se dentro dos padrões normais durante todo o período experimental. Contrariamente, HARDIE et al. (1991)

verificaram que em ratos a cisplatina causou diminuição da magneemia e da fosfatemia, em razão de anormalidade no transporte destes íons nos túbulos renais distais.

As concentrações séricas de sódio, potássio, magnésio, cálcio e fósforo permaneceram dentro dos valores da normalidade durante todo o período experimental, sugerindo que a administração de cisplatina não alterou as concentrações destes eletrólitos em cães saudáveis.

Embora os resultados deste experimento tenham-se mantido dentro da faixa de normalidade para a espécie em estudo, notou-se diminuição gradativa nas médias dos eletrólitos a partir da terceira sessão de quimioterapia. Esta observação corrobora com (HODGKINSON et al., 2006), que concluiu que a nefrotoxicidade causada pela administração de cisplatina pode aumentar com o número de ciclos quimioterápicos.

## **6. CONCLUSÕES**

Tendo em conta a dose de 70mg/m<sup>2</sup>, em infusão de 20 minutos, aplicada em quatro sessões a intervalos de 21 dias, juntamente com três horas de fluidoterapia na dose de 25 mL/hora, pode-se concluir que:

- 1.** A administração de cisplatina, não altera significativamente as contagens de hemácias, hematócrito, concentração de hemoglobina e contagens de leucócitos.
- 2.** O número de sessões de quimioterapia aumenta o risco de apresentação de hiponatremia, hipocalemia, hipomagnesemia, hipocalcemia e hipofosfatemia.

## 7. REFERÊNCIAS

AIRES, M. Regulação da excreção renal de eletrólitos e do volume do fluido extracelular. In:\_\_\_\_\_. **Fisiologia**. Rio de Janeiro: Guanabara - Koogan, 1999. cap. 58, p. 614 – 624.

ANDRADE, S. F. Terapêutica antineoplásica. In:\_\_\_\_\_. **Manual de terapêutica veterinária**. São Paulo: ROCA. 2002. cap. 9, p.179 - 198.

ANTUNES, L. M.; BIANCHI, M. L. Antioxidantes da dieta como inibidores da nefrotoxicidade induzida pelo antitumoral cisplatina. **Revista Nutrição**. Campinas, v. 17, n. 1, p. 89 – 96, 2004.

AL – TWEIGER, T.; MAGLIOCCO, A. M.; DECOTEAU, J. F. Cortical Blindness as a Manifestation of Hypomagnesemia Secondary. **Gynecologic Oncology**, Saskatoon, v. 72, p. 120 – 122, 1999.

BADARY, O. A.; et al. Naringenin Attenuates cisplatin nephrotoxicity in rats. **Life Sciences**. Cairo, v. 76, p. 2125 – 2135, 2005.

BAYLIS, P. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, Newcastle, v. 35, p. 1495 – 1499, 2003.

BEIGUELMAN, B. A Análise de variância. In: \_\_\_\_\_. **Curso pratico de Bioestatística**. Ribeirão Preto: FUNPEC – Editora, 2002. cap. 6, p. 189 – 219.

BERNS, J. S.; HAYSLETT, J. P. Renal and extrarenal excretion of potassium. In: SELDIM, D. W.; GIEBISCH, G. **The regulation of potassium balance**. New York: Raven Press, 1989. cap. 7, p. 157 – 164.

BIANCO, A. C.; LAZARETTI-CASTRO, M. Fisiologia do metabolismo osteomineral. In: AIRES, M. **Fisiologia**. Rio de Janeiro: Guanabara - Koogan, 1999. cap. 72, p. 855 – 861.

BONASSA, E. M. A. Conceitos gerais em quimioterapia antineoplásica. In: \_\_\_\_\_. **Enfermagem em quimioterapia**. São Paulo: Editora Atheneu, 2000, p. 3-20.

BRADLIN, H. A.; MANSOUR, S.; AL, M. Agentes ameliorating or augmenting the nephrotoxicity of cisplatin. **Food and Chemical Toxicology**, Qaboos, v. 44, p. 1173 – 1183, 2006.

CHEW, D. J.; BATEMAN, S. W. Fluidoterapia para Cães e Gatos. In: BIRCHARD, S. J.; SHERDING, R. G. **Clinica de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2003. cap. 5, p. 70 – 80.

DAGLI, M. L. Z. Agentes Antineoplasicos. In: SPINOSA, H.; GÓRNIK, S. M.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. cap. 53, p. 581-595.

DERNELL, W. S.; RODNEY, C. S.; WITHROW, S. J. Tumors of the Skeletal System. In: WITHROW, S. J.; MacEWEN, E. G. **Small animal clinical oncology**. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2001. cap. 20, p. 393 – 399.

DOBSON, J. M. Princípios da terapia do câncer. In: DUNN, J. K. **Tratado de medicina de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2001. cap. 50, p. 979 – 991, 988, 1000.

GENUTH, S. M. Regulação endócrina do metabolismo do cálcio e do fosfato. In: BERNE, R. M.; LEVY, M. N. **Fisiologia**. Rio de Janeiro: Guanabara - Koogan, 2000. cap. 48, p. 800 – 821.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Integração dos Mecanismos Renais para o Controle do Volume Sangüíneo e do Volume do Líquido Extracelular; e Regulação renal do Potássio, do Cálcio, do Fósforo e do Magnésio. In: \_\_\_\_\_. **Tratado de fisiologia medica**. Rio de Janeiro: Guanabara - Koogan, 2002. cap. 29, p. 312 – 327.

HANN, K. A.; et al. Hematologic changes associated with weekly low-dose cisplatin administration in dogs. **Veterinary Clinics Pathology**, v. 26, n. 1, p. 29-31, 1997.

HARDIE, E. M. et al. Effect of time of cisplatin administration on its toxicity and pharmacokinetics in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 52, n. 11, p. 1821-1825, 1991.

HODGKINSON, E.; NEVILLE-WEBBEY, H. L.; COLEMANY, R. E. Magnesium depletion in patients receiving Cisplatin-based chemotherapy. **Clinical oncology**, v. 18, p. 710 - 718 , 2006.

ISHII, K. et al. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone induced. **Gynecologic oncology**, Niigata, v. 87, p. 150 – 151, 2002.

KISSEBERTH, W. C.; MacEWEN, E. G. Complications of cancer and its treatment. In: WITRHOW, S. J.; MacEWEN, E. G. **Small animal clinical oncology**. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001. p. 198 – 207.

KITCHELL, B. E. Cancer e sua terapia. In: HOSKINS, G. **Geriatría e gerontologia cão e gato**. São Paulo: ROCA, 1999. cap. 5, p. 51 – 67.

LAJER, H.; DAUGAARD, G. Cisplatin and hypomagnesemia. **Cancer treatment reviews**, Copenhagen, v. 25, p. 47 – 58, 1999.

LAJER, H. et al. Magnesium depletion enhances cisplatin – induced nephrotoxicity. **Câncer Chemoter Pharmacol.** Copenhagen, v. 56, p. 535 – 542, 2005.

LANORE, D.; DELPRAT, C. Principais drogas. In: \_\_\_\_\_. **Quimioterapia anticancerígena.** São Paulo: ROCA, 2004. cap. 5, p. 105 – 113.

LEE, R. H. et al. Cisplatin-induced apoptosis by translocation of endogenous Bax in mouse collecting duct cells. **Biochemical Pharmacology**, South Korea, v. 62, p. 1013 – 1023, 2001.

LOUREIRO, S. P. Equilíbrio Ácido-Básico. In: TABACHI, D.; GAIDO, S. R. **Anestesia em cães e gatos.** São Paulo: ROCA, 2002. p. 120 -129.

LOVE, R. R. História natural do câncer humano. In: HOSSFELD, D. K.; SHERMAN, C. D.; LOVE, R. R.; BOSCH, F. X. **Manual de oncologia clínica.** 2. ed. São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo, 1997. p. 21-31.

McKNIGHT, J. A. Principles of chemotherapy. **Clinical Techniques in Small Animal Practice.** New York, v 18, n. 2, p. 67 – 72, 2003.

MARTINS, M. R. et al. Avaliação dos efeitos de dois protocolos para administração de cisplatina sobre a função renal de cães. **Ata Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v. 18, n. 4, p. 314-319, 2003.

MEYER, D. J.; COLES, E. H.; RICH, L. J. Homeostasia e distúrbios eletrolíticos e ácido-básicos. In: \_\_\_\_\_. **Medicina de laboratório veterinária.** São Paulo: ROCA, 1995. cap. 8, p. 83 – 90.

MEYER-LEHNERT, H.; SCHRIER, R. W. Hyponatremia: diagnosis and treatment. In: SELDIN, D. W.; GIEBISCH, G. **The regulation of sodium and chloride balance**. New York: Raven Press, 1990. cap. 15, p. 433 – 441.

MOHAMMADIANPANAHA, M. Cisplatin-Induced Hypokalemic Paralysis. **Clinical Therapeutics**. Shiraz, v. 26, n. 8, p. 1320 – 1323, 2004.

MORAIS, H. A.; CHEW, D. J.; DIBARTOLA, S. P. Distúrbios dos eletrólitos e osmolalidade. In: FENNER, W. R. **Clinica veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara - Koogan, 2003. cap. 15, p. 139 – 159.

MORRIS, J.; DOBSON, J. **Oncologia en pequeños animales**. Buenos Aires: Intermedica, 2002. p. 1 – 3.

MORROW, G. R.; HICKOK, J. T.; ROSENTHAL, S. N. Progress in reducing nausea and emesis. **Cancer**. v. 76, n. 3, p. 343 – 357, aug. 1995.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. Princípios de tratamento do câncer. In: \_\_\_\_\_. **Medicina interna de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Guanabara - Koogan, 2001. cap. 78, p. 864 – 866.

OGILVIE, G. K. Chemotherapy. In: \_\_\_\_\_. **Managing the veterinary câncer patient**. New Jersey: Veterinary Learning Systems, 1995. p. 79 – 81.

OGILVIE, G. K. Chemoterapy and the surgery patient: Principles and recent advances. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, Colorado, v. 13, n. 1, p. 22 – 32, 1998.

O'KEEFE, D. A.; HARRIS, C. L. Toxicology of oncologic drugs. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 20, n. 2, p. 483-504. 1990.

PAULINO, C. A.; BONDAN, E. F. Cálcio e fósforo. In: SPINOSA, H.; GÓRNIK, S. M.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara - Koogan, 2002. cap. 30, p.333 - 334.

PHILLIPS, S. L.; POLZIN, D. J. Trastornos clínicos de la homeostasia del potasio. **Clínicas Veterinarias de Norteamérica**, Philadelphia, v. 3, p. 603 – 624, 1998.

RAFFE, M. R. Fluidoterapia e terapia por eletrólitos e meios ácido – básicos no paciente cirúrgico. In: SLATTER, D. **Manual de cirurgia de pequenos animais**. São Paulo: Editora Manole, 1998. cap. 2, p. 13 – 35.

RANG, H. P. Quimioterapia do câncer. In: \_\_\_\_\_. **Farmacologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. cap. 50, p. 789 – 809.

RODASKI,S.; DE NARDI, A. B. Classificação dos quimioterápicos. In: \_\_\_\_\_. **Quimioterapia antineoplásica em cães e gatos**. Curitiba: Bio Editora, 2006. cap. 2, p. 69 -73.

SARIS, N.E. et al. Magnesium an update on physiological, clinical and analytical aspects. **Clinica Chimica Acta**. Helsinki, v. 294, p. 1 – 26, 2000.

SCHAFER, J. A. Regulação renal do potássio, cálcio e magnésio. In: JOHNSON, L. R. **Fundamentos de fisiologia medica**. Rio de Janeiro: Guanabara - Koogan, 2000. cap. 30, p. 329 – 334.

SCHUSTER, V. L. Potassium deficiency: pathogenesis and treatment. In: SELDIM, D. W.; GIEBISCH, G. **The regulation of potassium balance**. New York: Raven Press, 1989. cap. 7, p.241 - 250.

SEALEY, J. E.; LARAGH, J. H. The integrated regulation of electrolyte balance and blood pressure by the renin system. In: SELDIN, D. W.; GIEBISCH, G. **The regulation of sodium and chloride balance**. New York: Raven Press, 1990. cap. 15, p. 133 – 153.

SENIOR, D. F. Fluidoterapia control dos eletrólitos e ácido-básico. In: ETTINGER, S. J. **Tratado de medicina interna**. São Paulo: Editora Manole, 1992. p. 450 – 462.

SEELER, D. C. Fluid and Electrolyte Therapy. In: THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. **Veterinary anesthesia**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. p. 572 – 580.

STANTON, B. A.; KOEPPEN, B. M. O rim. In: BERNE, R. M.; LEVY, M. N. **Fisiologia**. Rio de Janeiro: Guanabara - Koogan, 2000, sec. 7, p. 659 – 716.

TANNEN, R. L. Disorders of potassium balance. In: BRENNER, B. M.; RECTOR, F. C. **The kidney**. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1991. cap. 19, p. 805 – 812.

THRALL, M. A. **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. São Paulo: Roca. 2007. 582p

VERLANDER, J. W. Reabsorção de solutos. In: CUNNINGHAM, J. G. **Tratado de fisiologia veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara - Koogan, 2004. cap. 41, p. 452 – 462.

WALLACE, B. M. Câncer drug pharmacology and clinical experience. In: \_\_\_\_\_. **Cancer in dogs and cats**. China: Teton NewMedia, 2002. cap. 23, p. 349 – 353.

WEISS-GUILLET, E. M.; TAKALA, J.; JAKOB, S. M. Diagnosis and management of electrolyte emergencies. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, Bern, v. 17, n. 4, p. 623 – 651, 2003.

WILLARD, M. D.; DIBARTOLA, S. P. Trastornos del fósforo. In: DIBARTOLA, S. P. **Terapéutica de líquidos en pequeñas especies**. México: McGraw-Hill Interamericana, 2002. cap. 7, p. 172 – 184.

WOLF, F. I. Magnesium and neoplasia: from carcinogenesis to tumor growth and progression or treatment. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, Roma, 2006. In press.

## 8. APÊNDICE

1. Actividade alanina amino - transferase (ALT u/L), teores de creatinina (mg/dL) e proteína total (mg/dL) do soro sanguíneo dos do grupos 1 e 2 nos diferentes momentos.

Grupo	Momento	Animal	ALT	Creatinina	Proteína
1	0	1	15.71	1.36	7.56
1	0	2	33.71	1.13	7.95
1	0	3	97.8	0.91	7.89
1	0	4	29.55	0.91	7.78
1	21	1	26.19	1.31	7.33
1	21	2	41.9	1.58	6.19
1	21	3	151.9	1.31	8.39
1	21	4	36.67	1.2	7.83
1	42	1	41.9	1.44	7.34
1	42	2	47.4	1.54	9.29
1	42	3	68.09	0.96	8.42
1	42	4	36.67	1.49	8.34
1	63	1	36.7	1.85	7.57
1	63	2	36.6	1.97	8.55
1	63	3	78.57	1.85	8.81
1	63	4	41.9	1.69	8.25
1	84	1	36.68	2.17	7.54
1	84	2	47.1	1.65	7.46
1	84	3	52.38	1.65	5.26
1	84	4	36.67	1.71	8.4
2	0	1	26.19	1.41	7.09
2	0	2	21.11	1.18	9.86
2	0	3	21.11	0.81	13.57
2	0	4	46.43	1.13	7.42
2	21	1	20.95	1.26	7.5
2	21	2	15.71	1.47	9.41
2	21	3	20.95	0.93	12.1
2	21	4	31.43	0.87	7.77
2	42	1	47.14	1.22	7.5
2	42	2	40.95	1.38	9.76
2	42	3	52.38	1.17	11.4
2	42	4	41.9	1.17	7.42
2	63	1	36.65	1.52	7.87
2	63	2	31.43	1.18	9.1
2	63	3	36.67	1.46	10.36
2	63	4	20.95	1.4	7.4
2	84	1	31.43	1.31	5.95
2	84	2	41.9	1.08	7.22
2	84	3	57.62	1.37	9.84
2	84	4	22.5	1.14	8.32

2. Valores de urina, densidade e pH dos cães dos grupos 1 e 2 em diferentes momentos de avaliação.

Grupo	Momento	Animal	Densidade	pH
1	0	1	1040	8
1	0	2	1035	8
1	0	3	1041	8
1	0	4	1025	8
1	21	1	1029	8.5
1	21	2	1015	7
1	21	3	1013	8
1	21	4	1027	7.5
1	42	1	1018	6.5
1	42	2	1009	8
1	42	3	1018	7.5
1	42	4	1019	7
1	63	1	1017	8
1	63	2	1020	7.5
1	63	3	1020	7.5
1	63	4	1007	7.5
1	84	1	1016	8
1	84	2	1025	8.5
1	84	3	1024	9
1	84	4	1022	9
2	0	1	1025	9
2	0	2	1050	7
2	0	3	1032	6.5
2	0	4	1044	8
2	21	1		
2	21	2	1039	6
2	21	3	1041	8
2	21	4	1041	8
2	42	1	1031	8.5
2	42	2	1042	8
2	42	3	1059	8
2	42	4	1043	8
2	63	1		
2	63	2	1048	6
2	63	3	1036	6
2	63	4	1045	6
2	84	1	1035	7
2	84	2	1016	7
2	84	3	1040	8
2	84	4	1045	7

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)