

A ação do decanoato de nandrolona (Deca-durabolin[®]) sobre parâmetros hematológicos e proteína total plasmática de ratos (*Rattus rattus*) com depressão medular induzida após administração de sulfato de vincristina (Oncovin[®])

Nandrolone decanoate (Deca-durabolin[®]) effect on hematologic parameters and total plasma protein of rats (*Rattus rattus*) with depressed bone marrow induced by vincristine (Oncovin[®])

Regina Raquel Perez¹ Maria Adriana Machado Lobo e Silva²
Fernanda Leme Silva Bastos Varzim³ Sylvia Bonci de Oliveira¹
Érica Engelberg Teixeira da Silva Hucke²

RESUMO

É comum o clínico veterinário submeter animais à quimioterapia para controle de neoplasias e observar depressão medular, com presença de anemia, leucopenia e trombocitopenia como efeitos colaterais. Nesses casos, podem-se adotar duas condutas: supressão da quimioterapia e/ou utilização de estimulantes de medula óssea. Dentre os medicamentos estimulantes mais utilizados, podemos citar o decanoato de nandrolona (Deca-durabolin[®]), cuja eficácia para os animais domésticos é pouco estudada, com poucos relatos na literatura nacional e internacional. Este trabalho visou estudar a ação do decanoato de nandrolona (DN), na dose de 1,5mg/kg, por via intramuscular, como estimulante de medula óssea em ratos (*Rattus rattus*) com supressão medular induzida pelo sulfato de vincristina (Oncovin[®]) nas doses de 4 e 8mg m⁻², por via intraperitoneal. Foram realizados hemograma, contagem de plaquetas e determinação da proteína total plasmática. Os resultados obtidos mostram que sua eficácia na estimulação da medula óssea depende do grau de depressão medular e da dose administrada.

Palavras-chave: estimulante, medula óssea, rato, decanoato de nandrolona, vincristina.

ABSTRACT

In veterinary practice it is common to submit animals to chemotherapy for neoplasia control and to observe bone marrow depression, with presence of anemia, leukopenia and thrombocytopenia as collateral effects. In these cases,

two therapeutic protocols can be adopted: chemotherapy by suppression and/or use of bone marrow stimulants. Nandrolone decanoate (Deca-durabolin[®]) is a bone marrow stimulant used in veterinary medicine despite few studies were conducted in domestic animals. The objective of this study was to analyse nandrolone decanoate (ND-1,5mg/kg, intramuscular), as a bone marrow stimulant in rats (*Rattus rattus*) with medular suppression induced by 4 and 8mg m⁻² (intraperitoneal) of vincristine (Oncovin[®]). Hemogram, platelets counting and total plasma protein determination were evaluated. These results showed that its effectiveness in bone marrow stimulation depends on the degree of depression and the dose of administration.

Key words: stimulant, bone marrow, rat, nandrolone decanoate, vincristine.

INTRODUÇÃO

No tratamento das neoplasias humanas e dos animais domésticos, a quimioterapia tem sido a conduta de escolha, mesmo estando amplamente documentado que esses medicamentos podem provocar efeitos colaterais indesejáveis, como depressão medular (PARCHMENT et al., 1998; PAGNANO et al., 2000). Dentre os quimioterápicos, a

¹Apurificadoras da área de Laboratório Clínico Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária do Centro Universitário da Fundação de Ensino Octávio Bastos, São João da Boa Vista, SP, Brasil.

²Professor, Doutor da Faculdade de Medicina Veterinária do Centro Universitário da Fundação de Ensino Octávio Bastos, São João da Boa Vista, SP, Brasil.

³Médico Veterinário Responsável pelo Laboratório Clínico do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária do Centro Universitário da Fundação de Ensino Octávio Bastos, São João da Boa Vista, SP, Rua Dr.Carmo Mazzilli, 89, Centro. 13770-000, Caconde, SP, Brasil. E-mail: lab1hovet@feob.br. Autor para correspondência.

vincristina (Oncovin[®]) tem sido uma das drogas mais utilizadas pelos clínicos veterinários. É um alcalóide da vinca atuando nas células, promovendo ruptura do fuso mitótico. É droga de fase específica, por isso é utilizada nas neoplasias, interrompendo a divisão celular. Não é absorvida pelo trato gastrointestinal, por isso é administrada exclusivamente pela via intravenosa, exigindo cautela em sua administração, pois causa graves danos teciduais quando ocorre extravasamento (NELSON & COUTO, 1998). É metabolizada pelo fígado e excretada pela bile. Causa mielossupressão em grau leve, neuropatia periférica, parestesia e anorexia. É usada terapêuticamente no tumor venéreo transmissível, doenças linfó e mieloproliferativas, carcinomas e sarcomas variados. É utilizada em cães e gatos na dose de 0,125 a 0,250 mg kg⁻¹ (ANDRADE, 2002) ou 0,5 mg m⁻² semanalmente (NELSON & COUTO, 1998).

A nandrolona é um andrógeno sintético com ação anabolizante, que estimula o crescimento e a resistência celular. Pode ser utilizado na regeneração de diversos tecidos, como o sanguíneo, córneo e outros (LARSSON et al., 2002). Outros medicamentos estimulantes da medula óssea utilizados são o ácido all-trans-retinóico (Vesonoid[®]) (PALLOTA et al., 2000), a oximetolona (Hemogenin[®]) e a timomodulina (Leucogen[®]), cuja eficácia para os animais domésticos, é pouco estudada (GALE et al., 1981). CABRERA et al. (1996) relataram um caso em que a timomodulina foi administrada juntamente com outros imunoterápicos específicos, em criança portadora de neutropenia cíclica. Não foram encontrados relatos mais recentes do uso desses fármacos em cães ou outros animais domésticos.

A aplasia-hipoplasia da medula óssea é caracterizada pela diminuição de todas as linhagens celulares da medula óssea (medula óssea aplásica ou pancitopenia aplásica) ou dos precursores eritróides (aplasia ou hipoplasia de hemácias ou aplasia isolada de hemácias). Causam anemia ou citopenias combinadas que podem ser induzidas por uma grande variedade de distúrbios ou agentes e estados de desnutrição protéica (VITURI et al., 2000), os quais resultam na produção diminuída, destruição ou seqüestro aumentados. Os quimioterápicos figuram como causadores em potencial dessas hipoplasias/aplasias medulares (NELSON & COUTO, 1998). A avaliação de toxicidade à medula óssea (MO) é realizada, principalmente, através do hemograma, cálculo dos índices hematimétricos (VCM, CHCM) e contagem de plaquetas. O exame de material puncionado da MO (mielograma) ainda não se tornou rotina na prática da clínica veterinária (LUND, 2000).

A MO é uma mistura complexa de células com um alto ritmo de multiplicação sendo vulnerável aos efeitos nocivos de muitas substâncias químicas. A MO parece reagir uniformemente em todas as linhagens. É capaz de expandir 5 a 10 vezes sua taxa normal de produção se houver aumento da demanda celular. No entanto, se a célula pluripotente (*Stem Cell*) estiver reduzida em 10% do normal, a capacidade de compensação diminui e o resultado é a pancitopenia. A mielotoxicidade direta é um efeito tóxico dose-limitante que, geralmente, afeta todas as linhagens sanguíneas, podendo apresentar algum grau de toxidez preferencial, dependendo do agente envolvido. A mielotoxicidade direta é observada em animais submetidos a tratamentos antineoplásicos, principalmente, mas também após exposição a certos antibióticos (cloranfenicol, estreptomicina, por exemplo), drogas antivirais, anticonvulsivantes, antiinflamatórios, diuréticos, estrógenos e outros (WEISS & KLAUSNER, 1990; HART & NOLTE, 1995). A seqüência de declínio na contagem das células sanguíneas está relacionada ao tempo de permanência das células no sangue. Devido à curta meia-vida do neutrófilo, a neutropenia é a primeira a ser observada, seguida por trombocitopenia, e, então, anemia (GOSSET, 2000).

O plasma contém uma mistura de proteínas – albumina, “globulinas” (várias proteínas agrupadas, inclusive as imunoglobulinas, enzimas, proteínas específicas de transporte (como a transferrina) hormônios protéicos e fatores de coagulação. A maioria é sintetizada pelo fígado a partir de aminoácidos. Todas possuem funções diferentes e específicas mas, como um grupo, funcionam na manutenção da pressão osmótica do plasma. A proteína total pode ser mensurada pelo método do biureto ou por refratometria, que é útil nas emergências e nas clínicas veterinárias (FELDMAN et al., 2000). A proteína total pode estar aumentada em algumas situações, tais como nas desidratações, não sendo uma medida tão boa quanto o hematócrito, mas apresentando certas vantagens, pois não é afetada pela contração esplênica, evitando, portanto, erros de interpretação, como confundir excitação ou estresse com desidratação. A diminuição da proteína total pode ocorrer nas desnutrições, nas insuficiências hepáticas (pela diminuição de síntese) e renais, pelo aumento da perda urinária (KERR, 2003). Portanto, a proteína total é bastante utilizada para complementar a interpretação correta do hemograma, auxiliando a avaliação das hemoconcentrações e no diagnóstico de algumas hipoproteinemias (FELDMAN et al., 2000).

Este trabalho teve como objetivo avaliar a ação do decanoato de nandrolona como estimulante de MO de ratos com depressão medular induzida pela administração de sulfato de vincristina.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 61 ratos (*Rattus rattus*), machos, com idade variando entre 4 a 7 meses, pesando entre 0,4 e 0,7kg, provenientes do Biotério da Faculdade de Medicina Veterinária do Centro Universitário da Fundação de Ensino Octávio Bastos, no município de São João da Boa Vista, estado de São Paulo.

Inicialmente, foram utilizados sete ratos para o ajuste da dose do sulfato de vincristina, porque a literatura consultada faz referência ao uso da vincristina nessa espécie com outras finalidades que não a depressão medular, tais como sua ação sobre a resistência óssea associada a outros fármacos (NADULSKA et al., 2002) e sobre a atividade enzimática cerebral, onde foi usada a dose de 0,0015mg de vincristina durante 24 dias (KOZIK et al., 1983). A dose de sulfato de vincristina foi, então, estabelecida mediante um estudo piloto previamente realizado, na qual foram utilizadas doses progressivas de 0,5, 1,0, 2,0 até 4,0mg m⁻². Os resultados do hemograma e contagem de plaquetas obtidos com doses abaixo de 4mg m⁻² de sulfato de vincristina, mantiveram-se inalterados. A administração dessa dose causou diminuição moderada dos valores do hemograma e como se pretendia uma depressão mais severa, para avaliar a ação estimulante do decanoato de nandrolona, usamos, também, o dobro dessa dose (8mg m⁻²). Essa fase do experimento serviu também para padronizar o manejo e todos os procedimentos necessários para a realização deste estudo. A via intraperitoneal tem sido amplamente utilizada em pequenos roedores de experimentação (OLIVEIRA et al., 2002; MILTERSTEINER et al., 2003; RAMALHO et al., 2003; MAZZANTI et al., 2004), por isso foi a escolhida neste estudo, já que a via de administração do sulfato de vincristina preconizada para os animais domésticos é a intravenosa (ANDRADE, 2002). A via intraperitoneal em ratos é classicamente utilizada para substituir a via intravenosa, dadas as dificuldades da utilização desta última via. A via intraperitoneal substitui a intravenosa, uma vez que a cinética do fármaco é bastante semelhante nesta espécie. A vincristina tem sido usada experimentalmente pela via intraperitoneal em roedores (KOZIK et al., 1983; NADULSKA et al., 2002).

Os demais 54 animais foram divididos em nove grupos distribuídos ao acaso, com seis ratos cada um, da seguinte maneira: grupo 1: controle. Para

obtenção de animais com depressão medular moderada, foram utilizados dois grupos: grupo 2 - administração de 4mg m⁻² de sulfato de vincristina^a (SV) por via intraperitoneal, verificando-se resposta da ação do fármaco após uma semana (7 dias), quando procedeu-se a colheita de sangue e sacrifício dos animais; grupo 3 - administração de 4mg m⁻² de SV por via intra peritoneal, verificando-se resposta da ação do fármaco, após duas semanas (14 dias) quando procedeu-se a colheita de sangue e sacrifício dos animais.

Para a avaliação do efeito do decanoato de nandrolona (DN) sobre a mielodepressão moderada, foram utilizados dois grupos: grupo 4 - administração de 4mg m⁻² de SV por via intra peritoneal, e aplicação de 1,5mg kg⁻¹ de DN (decanoato de nandrolona^b) por via intra muscular, sete dias após a administração de SV. A colheita de sangue e o sacrifício desses animais ocorreu sete dias após a aplicação do DN. Grupo 5 - administração de 4mg m⁻² de SV por via intra peritoneal e aplicação de 1,5mg kg⁻¹ de DN por via intra muscular, 14 dias após administração de SV. A colheita de sangue e o sacrifício desses animais ocorreu sete dias após a aplicação do DN.

Para obtenção de animais com depressão medular mais severa, foram utilizados dois grupos: grupo 6 - administração de 8mg m⁻² de SV por via intra peritoneal, verificando-se resposta da ação do fármaco após uma semana. Grupo 7 - administração de 8mg m⁻² de SV por via intra peritoneal, verificando-se resposta da ação do fármaco após duas semanas. A colheita de sangue e o sacrifício dos animais dos grupos 6 e 7 foram realizados após 7 e 14 dias, respectivamente, da aplicação do SV.

Para a avaliação do efeito do decanoato de nandrolona (DN) sobre a mielodepressão mais severa, foram utilizados dois grupos: grupo 8 - administração de 8mg m⁻² de SV por via intra peritoneal e aplicação de 1,5mg kg⁻¹ de DN por via intra muscular, sete dias após a administração de SV. A colheita de sangue e o sacrifício desses animais ocorreu sete dias após a aplicação do DN. Grupo 9 - administração de 8mg m⁻² de SV por via intra peritoneal e aplicação de 1,5mg kg⁻¹ de DN por via intra muscular sete dias após a administração de SV. A colheita de sangue e o sacrifício desses animais ocorreu 14 dias após a aplicação do DN.

A verificação em tempos diferentes teve como objetivo conhecer a duração da ação depressora do SV e estimulante do DN e se há resposta espontânea da MO, o que não pôde ser realizado no mesmo grupo porque a colheita de sangue pela veia hepática em ratos, dificulta a sobrevivência do animal.

O sangue para os estudos hematológicos foi colhido da veia hepática, como já citado, na quantidade de 2ml, em frascos contendo 0,1mg do anticoagulante EDTA (etileno diamino tetra acetato de sódio). Os animais foram submetidos à anestesia geral, utilizando-se pentobarbital sódico[®] (Hypnol[®]) na dose de 50mg kg⁻¹, pela via intra peritoneal. O hemograma foi realizado no Laboratório de Análises Clínicas do HOVET, do Centro Universitário da Fundação de Ensino Octávio Bastos, no município de São João da Boa Vista, Estado de São Paulo. As contagens de hemácias, leucócitos e a determinação da hemoglobina foram realizadas por contador eletrônico de células^d, e os esfregaços sanguíneos foram corados pelo panótico rápido, como recomenda JAIN (1993). O volume globular foi determinado pelo método do micro-hematócrito (FELDMAN et al., 2000). A contagem de plaquetas foi realizada diluindo-se o sangue em oxalato de amônia a 1% em pipeta de Thomas para glóbulos vermelhos, obtendo-se diluição final de 1:100. Em câmara de Neubauer, contaram-se cinco quadradinhos do quadrado central, em ambos os lados, totalizando 10 quadradinhos. A soma dos 10 quadradinhos foi multiplicada por 2.500. A proteína plasmática total foi determinada quebrando-se o capilar utilizado para a determinação do hematócrito, acima da camada de células, transferindo-se o plasma para o refratômetro^e (JAIN, 1993; FELDMAN et al., 2000).

Aplicou-se uma análise de variância (ANOVA) de uma via, seguido do teste de comparações múltiplas de Tukey-Kramer. Os resultados são expressos por média \pm erro padrão da média (SAS, 1995).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na tabela 1, estão sumarizadas as médias e desvios-padrão do eritrograma, índices hematimétricos e proteínas totais plasmáticas de todos os grupos. Na tabela 2, encontram-se as médias e desvios-padrão do número de leucócitos totais, da contagem diferencial de leucócitos e do número de plaquetas para os 9 grupos estudados.

Inicialmente, utilizou-se a dose preconizada para cães, 0,5mg m⁻² (NELSON & COUTO, 1998), que não causou depressão medular em ratos, o que é explicado pela alta taxa metabólica destes animais (FAGUNDES & TAHA, 2004).

Os valores do hemograma dos ratos do grupo controle são semelhantes àqueles obtidos em ratos machos, entre 4 e 7 meses de idade, com sangue colhido da veia cava de animais anestesiados com éter (DAMERON et al., 1992; MOORE, 2000).

A análise dos resultados demonstrou que a depressão medular foi moderada, quando utilizada a dose de 4mg m⁻² de SV por via intra peritoneal, após sete dias da aplicação (Grupo 2).

O hemograma mostrou valores médios de eritrograma pouco abaixo dos valores do Grupo controle, caracterizando uma anemia leve. Os índices hematimétricos VCM e CHCM não mostraram alteração (normocitose e normocromia), que era esperado para anemias causadas por depressão medular (PARCHMENT et al., 1998; PAGNANO et al., 2000; VITURI, 2000). Os valores de plaquetas também apresentaram leve queda, e a proteína total mostrou valores sem diferença estatisticamente significativa. Já o leucograma apresentou diminuição tanto na contagem global de leucócitos, como na diferencial. Houve aumento de bastonetes, indicando uma diminuição da reserva medular (neutropenia) e a mobilização do compartimento pós-mitótico, devido à ação depressora do SV, o que concorda com ANDRADE (2002). Após 14 dias (Grupo 3), não houve alteração, comparando-se com os valores encontrados para o Grupo 2, com exceção do número de bastonetes, que mostrou um desvio à esquerda mais acentuado. Portanto, não houve melhora espontânea da medula óssea, que mostrou continuar com a hematopoiese deprimida, avaliando-se sua ação através do hemograma e contagem de plaquetas. Os valores de proteína total plasmática, que não mostraram variação estatisticamente significativa após 7 ou 14 dias da administração de 4mg m⁻² de SV, indicam que não houve desidratação significativa ou hipoproteïnemia por diminuição de síntese, como citam FELDMAN et al. (2000).

Os animais que receberam 4mg m⁻² de SV e, após sete dias, 1,5mg kg⁻¹ de DN (Grupo 4), com colheita de sangue aos 7 e 14 dias após a administração de DN, mostraram valores de eritrograma, proteínas totais plasmáticas, leucograma e plaquetas semelhantes aos do grupo controle, o que mostra o efeito protetor e estimulante do DN, que neutralizou a depressão medular causada pelo SV.

Os Grupos 6, 7, 8 e 9, receberam doses mais altas de SV (8mg m⁻²). Nos Grupos 6 e 7, verificou-se essa ação 7 e 14 dias após sua aplicação, respectivamente. Observou-se diminuição de todos os parâmetros estudados, com exceção da proteína total plasmática. Esse achado não concorda com GOSSET (2000), que afirma ser a neutropenia, seguida de trombocitopenia, os primeiros achados nas mielodepressões causadas por agentes antineoplásicos. Neste trabalho, a anemia, a leucopenia, a neutropenia e a linfopenia foram mais

Tabela 1 - Médias* \pm desvio padrão (s) dos valores de hemácias, hemoglobina, volume globular (VG), dos índices hematimétricos (VCM e CHCM) e de proteínas totais plasmáticas de ratos que receberam sulfato de vincristina (SV – 4 ou 8mg m⁻², intraperitoneal) 7 ou 14 dias (d) antes do decanoato de nandrolona (DN – 1,5mg kg⁻¹, intramuscular).

| SV mg m ⁻² | DN Mg kg ⁻¹ | N | Eritrócitos x10 ⁶ | Hemoglobina g dL ⁻¹ | VG % | VCM fL | CHCM % | Proteína Total Plasmática g dL ⁻¹ |
|-----------------------|---------------------------|---|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|--|
| - | - | 6 | 8,743 \pm 0,186 ^a | 16,200 \pm 0,316 ^a | 48,500 \pm 1,049 ^a | 55,477 \pm 0,160 ^a | 33,402 \pm 0,194 ^a | 6,267 \pm 0,103 ^a |
| 4 (7d) | - | 6 | 7,665 \pm 0,326 ^c | 14,267 \pm 0,659 ^b | 42,667 \pm 1,966 ^b | 55,662 \pm 0,216 ^a | 33,437 \pm 0,187 ^a | 6,000 \pm 0,282 ^a |
| 4 (14d) | - | 6 | 7,790 \pm 0,325 ^{bc} | 14,483 \pm 0,567 ^b | 43,333 \pm 1,751 ^b | 55,633 \pm 0,179 ^a | 33,422 \pm 0,156 ^a | 6,133 \pm 0,531 ^a |
| 4 (7d) | 1,5 | 6 | 8,370 \pm 0,346 ^{ab} | 15,450 \pm 0,484 ^{ab} | 46,167 \pm 1,472 ^{ab} | 55,182 \pm 0,958 ^a | 33,462 \pm 0,105 ^a | 6,067 \pm 0,432 ^a |
| 4 (14d) | 1,5 | 6 | 8,642 \pm 0,280 ^a | 16,050 \pm 0,557 ^a | 48,000 \pm 1,549 ^a | 55,550 \pm 0,026 ^a | 33,435 \pm 0,132 ^a | 6,300 \pm 0,328 ^a |
| 8 (7 d) | - | 6 | 3,900 \pm 0,491 ^e | 7,217 \pm 0,919 ^d | 21,667 \pm 2,733 ^d | 55,557 \pm 0,008 ^a | 33,303 \pm 0,291 ^a | 5,833 \pm 0,496 ^a |
| 8 (14d) | - | 6 | 4,338 \pm 0,492 ^{de} | 8,117 \pm 0,783 ^{cd} | 24,000 \pm 2,683 ^{cd} | 55,332 \pm 0,489 ^a | 33,878 \pm 0,809 ^a | 5,967 \pm 0,320 ^a |
| 8 (7d) | 1,5 | 6 | 4,583 \pm 0,353 ^{de} | 8,483 \pm 0,696 ^c | 25,333 \pm 1,966 ^{cd} | 55,268 \pm 0,464 ^a | 33,442 \pm 0,246 ^a | 6,067 \pm 0,546 ^a |
| 8 (14d) | 1,5 | 6 | 4,860 \pm 0,440 ^d | 9,017 \pm 0,835 ^c | 27,000 \pm 2,449 ^c | 55,555 \pm 0,005 ^a | 33,387 \pm 0,252 ^a | 5,933 \pm 0,588 ^a |

* Médias com mesma letra na mesma coluna não são significativamente diferentes (P<0,05, análise de variância, s do teste Tukey-Kramer).

acentuadas do que a trombocitopenia. Consta-se, assim, que a intensidade da depressão medular foi dependente da dose de SV, concordando com WEISS & KLAUSNER (1990) e HART & NOLTE (1995).

Os Grupos 8 e 9, que receberam 1,5mg kg⁻¹ de DN após sete dias da aplicação de 8mg m⁻² de SV e que foram analisados aos 7 e 14 dias, respectivamente, após a administração de DN, apresentaram anemia, leucopenia, neutropenia, linfopenia e uma leve diminuição de monócitos, ou seja, resultados semelhantes aos dos Grupos 6 e 7, demonstrando que a administração de DN não foi suficiente para reverter a depressão medular causada pelo SV em nenhum dos momentos avaliados. Isto

demonstra que, quando a depressão medular é mais acentuada, o DN não se mostra eficaz na estimulação à medula óssea, na dose utilizada neste estudo (uma aplicação intramuscular de 1,5mg kg⁻¹). Há necessidade de mais estudos, utilizando-se outras dosagens e periodicidade de aplicação e complementando-se a avaliação do desempenho medular com o estudo do mielograma (WEISS & KLAUSNER, 1990; HART & NOLTE, 1995).

A escolha do hemograma para avaliar a ação estimuladora do DN sobre a medula óssea em animais com depressão medular, se deve ao fato deste exame ser um dos mais utilizados na prática da clínica veterinária, e não o mielograma. Os resultados obtidos

comprovaram que o hemograma foi um bom indicador da ação depressora ou estimulante dos fármacos utilizados (LUND,2000).

CONCLUSÕES

Nas condições em que este trabalho foi desenvolvido, foi possível concluir que o sulfato de vincristina, que é um dos quimioterápicos mais utilizados pelos Clínicos veterinários, causa depressão medular em ratos, dependente da dose administrada. Na dose de 4mg m⁻², causa depressão medular moderada e na dose de 8mg m⁻², depressão mais acentuada. A depressão medular, avaliada pelo hemograma e contagem de plaquetas, caracterizou-se por anemia e leucopenia mais acentuadas que a trombocitopenia. O decanoato de nandrolona estimulou a medula óssea na depressão leve, não tendo o mesmo desempenho na depressão mais acentuada. Seu efeito foi avaliado sete e quatorze dias após sua aplicação. A proteína total plasmática não sofreu alteração após a administração de sulfato de vincristina e de decanoato de nandrolona. Os resultados obtidos demonstram que há necessidade de mais estudos sobre os efeitos desses fármacos.

FONTES DE AQUISIÇÃO

^aOncovin® (Eli Lilly do Brasil)

^bDecadurabolin® (Orgonon do Brasil)

^cHypnol® (Cristalia – Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda)

^dContador eletrônico de células Modelo Cell CC-530

^eRefratômetro Atago.

AGRADECIMENTOS

À Coordenação de Faculdade de Medicina Veterinária do Centro Universitário da Fundação de Ensino Octávio Bastos e à Coordenação do Hospital Veterinário da mesma, pelos animais utilizados e exames realizados neste trabalho. Aos Profs. Drs. Júlio César de Carvalho Balieiro e Juliana Noda Bechara, pelo valioso auxílio.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, S.F. Terapêutica antineoplásica. In: _____. **Manual de terapêutica veterinária**. 2.ed. São Paulo : Roca, 2002. p.180-198.

CABRERA, S. et al. [Asthma and cyclic neutropenia]. **Allergol Immunopathol**, Madrid, v.24, n.1, p.25-28, 1996. Obtido via base de dados MEDLINE. 1994-2000. 10 set. 2004. Online. Disponível na Internet <http://www.medscape.com/server-java/Medline>

DAMERON, G.W. et al. Effect of bleeding site on clinical laboratory testing of rats: orbital venous plexus versus

posterior vena cava. **Lab Anim Sci**, Memphis, v.42, n.2, p.299-301, 1992.

FAGUNDES, D.J.; TAHA, M.O. Modelo animal de doença: critérios de escolha e espécies de animais de uso corrente. **Acta Cir Bras**, São Paulo, v.19, n.1, p.59-65, 2004.

FELDMAN, B.F. et al. **Schalm's veterinary hematology**. 5.ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2000. p.1344.

GALE, R.P. et al. Aplastic anemia: biology and treatment. **Ann Intern**, Philadelphia, v.95, n.4, p.477-94, 1981.

GOSSET, K.A. Anemias associated with drugs and chemicals. In: FELDMAN, B.F. et al. **Schalm's veterinary hematology**. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins. 2000. p.185-189.

HART, S.; NOLTE, I. Long-term treatment of diseased, FIV-seropositive field cats with Azidothymidine (AZT). **J Vet Med Series A**, Kansas City, v.42, p.397-409, 1995.

JAIN, N.C. **Essentials of veterinary**. Philadelphia : Lea & Febiger, 1993. p.417.

KERR, M.G. Proteínas plasmáticas. In: _____. **Exames laboratoriais em medicina veterinária**. 2.ed. São Paulo: Roca, 2003. p.86-94.

KOSIK, M.B. et al. The effect of vincristine on enzymatic activity in the brain. **Folia HistochemCytochem**, Krakov, v.21, n.3-4, p.187-194, 1983.

LARSSON, C.E. et al. Terapêutica tópica e sistêmica: pele, ouvido e olho. In: ANDRADE, S.F. **Manual de terapêutica veterinária**. 2.ed. São Paulo : Roca, 2002. p.116-178.

LUND, J.E. Toxicologic effects on blood and bone marrow. In: FELDMAN, B.F. et al. **Schalm's veterinary hematology**. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2000. p.44-50.

MAZZANTI, C.M. et al. Efeito do extrato da casca de *Syzygium cumini* sobre a atividade da acetilcolinesterase em ratos normais e diabéticos. **Cienc Rural**, Santa Maria, v.34, n.3, p.803-807, 2004.

MILTERSTEINER, A. et al. Uso de quercetina a longo prazo em ratos cirróticos. **Acta Cir Bras**, São Paulo, v.18, n.3, p.100-110, 2003.

MOORE, D.M. Hematology of the rat. In: FELDMAN, B.F. et al. **Schalm's veterinary hematology**. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2000. p.1210-1218.

NADULSKA, A. et al. Changes of resistance parameters of femoral bone in adult female rats after application of zoladex and vincristin. **Ann Univ Mariae Curie**, Sklodowska, v.57, n.2, p.426-430, 2002. Obtido via base de dados MEDLINE. 2000-2004. 10 set. 2004. Online. Disponível na Internet <http://www.medscape.com/server-java/Medline>

NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Medicina interna de pequenos animais**. 2.ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 1998. 1084p.

- OLIVEIRA, T.T. et al. Efeito de diferentes doses de flavonóides em ratos hiperlipidêmicos. **Rev Nutr**, Campinas, v.15, n.1, p.45-51, 2002.
- PALLOTTA, R. et al. Diagnostic methodology and treatment of relapse after bone marrow transplantation in a patient with acute promyelocitic leukemia. **Rev Bras Hematol Hemoter**, São José do Rio Preto, v.22, n.3, p.414-418, 2000.
- PAGNANO, K.B. et al. Conventional chemotherapy for acute myeloid leukemia: a Brazilian experience. **São Paulo Méd J**, São Paulo, v.118, n.6, p.173-178, 2000.
- PARCHMENT, R.E. et al. Predicting hematological toxicity (myelosuppression) of cytotoxic drug therapy in vitro tests. **Ann Oncol**, Boston, v.9,n.4, p.357-64, 1998.
- RAMALHO, L.N.Z. et al. Efeito de agentes anti-hipertensivos sobre células estreladas durante a regeneração hepática em ratos. **Arq Gastroenterol**, São Paulo, v.40, n.1, p.40-44, 2003.
- SAS. **USER's guide: basic and statistic**. Cary : North Caroline: SAS, 1995. p.1686
- VITURI, C.L. et al. Alterations in proteins of bone marrow extracellular matrix in undernourished mice. **Braz J Med Biol Res**, Ribeirão Preto, v.33, n.8, p.889-895, 2000.
- WEISS, D.J.; KLAUSNER, J.S. Drug associated aplastic anemia in dogs: eight cases (1984-1988). **J Am Vet Med Assoc**, Minnesota, v.196, p.472-475. 1990.