

ALINE OLIVEIRA

**PROTOCOLO L-CHOP EM LINFOMA MULTICÊNTRICO CANINO –
RELATO DE CASO**

**GARANHUNS – PE
2019**

ALINE OLIVEIRA

**PROTOCOLO L-CHOP EM LINFOMA MULTICÊNTRICO CANINO –
RELATO DE CASO**

Trabalho de conclusão apresentado ao curso de Medicina Veterinária da Unidade Acadêmica de Garanhuns, Universidade Federal Rural de Pernambuco, como parte dos requisitos exigidos para obtenção do título de graduação em Medicina Veterinária.

Orientadora: Prof.^a Dra. Sílvia Elaine Rodolfo de Sá Lorena

**GARANHUNS-PE
2019**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema Integrado de Bibliotecas da UFRPE
Biblioteca Ariano Suassuna, Garanhuns - PE, Brasil

O48p Oliveira, Aline
 Protocolo L-CHOP em linfoma multicêntrico canino: relato
 de caso / Aline Oliveira. – 2019.
 56 f. : il.

 Orientadora: Sílvia Elaine Rodolfo de Sá Lorena.
 Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina
Veterinária) – Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Departamento de Medicina Veterinária, Garanhuns, BR-PE,
2019.

 Inclui referências.

 1. Cão - doença 2. Oncologia veterinária 3. Tumores em
animais 4. Quimioterapia veterinária I. Lorena, Sílvia Elaine
Rodolfo de Sá, orient. II. Título

CDD 636.7

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
UNIDADE ACADÊMICA DE GARANHUNS
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA**

**PROTOCOLO L-CHOP EM LINFOMA MULTICÊNTRICO CANINO –
RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso elaborado por:

ALINE OLIVEIRA

Aprovada em **11 / 07 /2019**

BANCA EXAMINADORA

ORIENTADORA: Prof.^a Dra. Sílvia Elaine Rodolfo de Sá Lorena
Unidade Acadêmica de Garanhuns – UFRPE

Dr. Rinaldo Cavalcante Ferri
Unidade Acadêmica de Garanhuns – UFRPE

Prof. José Wagner Amador da Silva
Unidade Acadêmica de Garanhuns – UFRPE

III. FREQUÊNCIA

1. INÍCIO E TÉRMINO DO ESTÁGIO: 01/04/2019 à 30/04/2019

TOTAL DE HORAS: 168 horas.

2. INÍCIO E TÉRMINO DO ESTÁGIO: 02/05/2019 à 12/06/2019

TOTAL DE HORAS: 240 horas.

IV. CARGA HORÁRIA TOTAL: 408 horas

DEDICATÓRIA

À Deus, por tudo o que tem feito por mim.

À um homem que foi e sempre será inesquecível, Jaime Ramires de Oliveira (in memoriam).

Aos meus pais, que abdicaram do próprio conforto, para ter sua única filha formada.

À Nega, minha gatinha, que sempre esteve ao meu lado e me recebia com miados, depois de um dia difícil.

À Bebê (in memoriam), minha primeira e única cachorrinha que veio a falecer em decorrência de um tumor hepático. Por você, eu escolhi a oncologia veterinária.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Adrialdo Urbano Oliveira e Aldenir de Oliveira por todo amor, apoio, força, compreensão, caráter e por me proporcionar educação. Vocês são meu alicerce. Amo vocês.

À voinha, Severina Honorina de Jesus, obrigada por me inspirar a ser essa mulher determinada, que luta atrás dos seus objetivos.

À voinho, Jaime Ramires de Oliveira (in memoriam), obrigada por compartilhar comigo o seu amor com os animais e a natureza. “Serei para sempre sua garota”.

À minha bisavó, “mãe da seca” (in memoriam) e a “dona Santa” (in memoriam), obrigada por ter criado uma das pessoas que eu mais amo na vida, meu pai.

À minha amiga, Michelle Raiane, te agradeço pela paciência e companhia ao longo desses 5 anos de graduação.

À Natália Araújo e família, obrigada por toda ajuda e incentivo para elaboração desse trabalho.

À Flávia Fagundes, pelos momentos de desabafo e ensinamentos que me foram passados durante meu estágio na cidade de Jaboticabal. Você é um ser de luz!

À Thiago Pereira, te agradeço pela amizade, carinho e por ser meu confidente ao longo desses 10 anos.

À Layane Pedrozo, obrigada pela sincera amizade, por tornar meus dias mais animados e pela companhia nas viagens e aventuras.

Aos meus colegas de graduação, que tornaram essa trajetória mais leve, em especial: José Sergio (migo), Rafaela Ferreira, Poliana Nunes, Daniela Evaristo, Jaciara Melo, Lara Teixeira, Anne Karoline, Douglas Simão, e aos demais colegas de classe e futuros colegas de profissão.

À minha orientadora Sílvia Lorena, obrigada por ter me acolhido em um dos momentos mais difíceis da minha graduação e por ter me dado o prazer de trabalhar ao seu lado no projeto de extensão.

À professora Rute Chamié, obrigada pelo incentivo durante o ESO, e por ajudar as minhas filhas de quatro patas (Bebê e Nega).

Ao Dr. Rinaldo Ferri, obrigada pelo aprendizado durante o estágio no HVU e apoio para seguir a área de Oncologia Veterinária.

Ao MSc Talles Almeida que contribuiu para a elaboração desse trabalho e MSc Rodrigo Vital, obrigada pelos ensinamentos durante o estágio na Clínica cirúrgica.

Agradeço a todos os Professores que contribuíram para o meu conhecimento acadêmico, em especial: Antônio Ricardo, Claudio Galvão, Daniela Oliveira, Anaemilia Diniz, Marcos Franque e Lucilene Simões.

Aos pós-graduandos do setor de Oncologia Veterinária da UNESP/ FCAV – Jaboticabal e a equipe da Onco Cane, em especial as Dras. Renata Afonso e Camila Utrera, obrigada pelo conhecimento passado, conselhos e amizade.

À Arianny Dias e sua filha de quatro patas (Stellinha), obrigada pela atenção e autorização para divulgação das imagens do caso.

E por fim, agradeço a Deus, que me mostrou através da dor, essa linda especialização, a Oncologia Veterinária, e me fez entender, mesmo que a cura não seja alcançada, podemos aliviar a dor e o sofrimento dos animais, proporcionando uma melhor qualidade de vida.

*Embora ninguém possa voltar atrás e fazer um novo começo, qualquer
um pode começar agora e fazer um novo fim.*

Francisco do Espírito Santo

RESUMO

O linfoma é uma neoplasia caracterizada pela proliferação de linfócitos malignos, com origem em qualquer tecido sólido. Pode acometer órgãos linfoides primários (timo e medula óssea) e secundários (baço, linfonodos e órgãos linfáticos). De acordo com a sua localização anatômica pode ser classificado em multicêntrico, gastrointestinal, mediastinal, extranodal e cutâneo, sendo a primeira, a forma de apresentação mais comum no cão, representando 83% de todos os tumores de origem hematopoiética. No linfoma multicêntrico os sinais clínicos frequentemente observados incluem linfadenomegalia generalizada, anorexia, apatia, esplenomegalia, hepatomegalia, ascite, efusão pleural, edema localizado e palidez das mucosas. Sua etiologia é considerada multifatorial, tendo em vista ausência de um agente etiológico específico que justifique o desenvolvimento da doença. O presente trabalho tem como objetivo relatar a evolução clínica de uma cadela da raça Dachshund, de 08 anos de idade, com diagnóstico de linfoma multicêntrico e estadiamento clínico em grau III, vivenciado durante o estágio supervisionado obrigatório, além de analisar as principais alterações clínicas e hematológicas observadas durante o tratamento quimioterápico com o protocolo L-CHOP de 19 semanas, adaptado a partir de Madison-Wisconsin.

Palavras-chave: linfonodos, linfócitos, neoplasia, quimioterapia.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fachada da Clínica Veterinária Onco Cane, São Paulo - SP	17
Figura 2 – A- Sala que comporta a Câmara de Fluxo e frigobar. B- Manipulação de quimioterápico na Câmara de Fluxo.....	17
Figura 3 – Material específico utilizado para o descarte dos quimioterápicos.....	18
Figura 4 – Fachada da recepção do Hospital Veterinário Governador Laudo Natel.....	22
Figura 5 – A- Dispensário de medicamentos. B- Lavanderia e esterilização.	23
Figura 6 – Ambulatório para atendimento dos pacientes oncológicos.....	23
Figura 7 – Sala de preparo e administração de quimioterápicos.....	24
Figura 8 – A- Manipulação de quimioterápico com equipamento de proteção individual. B - Câmara de fluxo do setor de oncologia veterinária	25
Figura 9 – Distribuição anatômica dos linfonodos clinicamente relevantes no cão.....	30
Figura 10 – Linfoma Centroblástico equivalente ao Linfoma de Grandes Células não Clivadas (WF). Giemsa, 400X. (Fournel-Fleury et al., 1994)	33
Figura 11 – Aumento de linfonodo mandibular em cão com linfoma multicêntrico.	33
Figura 12 – Representação das fases do ciclo celular	38
Figura 13 – Ecocardiograma evidenciando efusão pleural na cavidade torácica.	42
Figura 14 – Ecocardiograma evidenciando neoformação em base cardíaca correspondente ao corte apical de quatro câmaras.....	42
Figura 15 – Ecocardiograma realizado após corticoterapia, evidenciando corte longitudinal de quatro câmaras com ausência de neoformação.....	43
Figura 16 – Dachshund com edema na região cervical ventral e edema de membro torácico	44
Figura 17 – Neoformação cutânea, firme, indolor e apresentando eritema na forma de halo	45
Figura 18 – Administração de metotrexato via intravenosa, com o uso de equipamento de proteção individual (EPI) durante a sessão de quimioterapia.....	46
Figura 19 – A- Resultados em 24 horas após a administração de metotrexato. B e C - Ausência da tumoração cutânea bilateral 72 horas após a quimioterapia.	46
Figura 20 – A- Imagem radiográfica na projeção látero-lateral direito apresentando padrão pulmonar intersticial compatível com faixa etária B- Projeção látero-lateral esquerdo sem indicio de metástase.....	47
Figura 21 – Imagem radiográfica na projeção Vento-dorsal sem indicio de metástase.....	48
Figura 22 – Ultrassonografia de baço apresentando ecogenicidade preservada e dimensões normais, sem indícios de metástase.....	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Proporção de machos e fêmeas das espécies canina e felina atendidos na clínica Veterinária Onco Cane, entre 01 e 30 de abril de 2019.....	18
Tabela 2 - Raças de caninos e felinos diagnosticados com neoplasias na Clínica Veterinária Onco Cane no estado de São Paulo, entre 01 e 30 de abril de 2019.....	19
Tabela 3 - Áreas de especialização acompanhadas durante a rotina da Clínica Veterinária Onco Cane, entre 01 e 30 de abril de 2019	20
Tabela 4 - Casuística das neoplasias em cães e gatos acompanhados durante a rotina na Clínica Veterinária Onco Cane, entre 01 e 30 de abril de 2019.....	20
Tabela 5 - Procedimentos acompanhados em caninos e felinos, na Clínica Veterinária Onco Cane, entre 01 e 30 de abril de 2019	21
Tabela 6 - Quimioterápicos utilizados na rotina da Clínica Veterinária Onco Cane, entre 01 e 30 de abril de 2019	21
Tabela 7 - Proporção de machos e fêmeas das espécies canina e felina atendidos no HVGLN- Unesp/FCAV - Jaboticabal, entre 02 de maio e 12 de junho de 2019.....	25
Tabela 8 - Relação de raças na espécie canina e felina acometidas por Tumores / Neoplasias no HVGLN - Unesp/FCAV - Jaboticabal, entre 02 de maio e 12 de junho de 2019	26
Tabela 9 - Relação de Tumores/Neoplasias/Neoformações acompanhados no HVGLN - Unesp/FCAV - Jaboticabal, entre 02 de maio e 12 de junho de 2019.....	27
Tabela 10 - Procedimentos acompanhados em caninos e felinos HVGLN - Unesp/FCAV - Jaboticabal, entre 02 de maio e 12 de junho de 2019.....	28
Tabela 11 - Porcentagem de quimioterápicos/imunoterápicos utilizados na rotina clínica do HVGLN - Unesp/FCAV - Jaboticabal, entre 02 de maio e 12 de junho de 2019	28
Tabela 12 - Relação entre peso e superfície corporal em cães	37

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Estadiamento do linfoma canino multicêntrico, estabelecido pela OMS	34
Quadro 2 - Resposta do tumor frente à quimioterapia	37
Quadro 3 - Protocolo CHOP de 19 semanas indicado para cães com linfoma multicêntrico	39
Quadro 4 - Toxicidades associadas aos agentes quimioterápicos	40
Quadro 5 - Resultado do hemograma realizado na paciente do caso.....	41
Quadro 6 - Dados hematócritos gerais realizado na paciente após a terceira sessão de quimioterapia com sulfato de vincristina	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT – Alanina aminotransferase
AST – Aspartato aminotransferase
BID – duas vezes ao dia
CREA – Creatinina sérica
CHOP – Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisolona
DOX – Doxorubicina
FCAV – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias
IM – Intramuscular
IV – Intravenoso
LLD – Látero-lateral direito
LLE – Látero-lateral esquerdo
LH – Linfoma Hodgkin
LNH – Linfoma não Hodgkin
MTX – Metotrexato
m² – metro quadrado
NK – Natural Killer
OMS – Organização Mundial de Saúde
PAAF – Punção aspirativa por agulha fina
P53 – Proteína p53
RNA – Ácido ribonucleico
RC – Remissão completa
RG – Registro geral
RP – Remissão parcial
SID – uma vez ao dia
SNC – Sistema Nervoso Central
TGI – Trato gastrointestinal
U-WM – Universidade de Wisconsin madison
UNESP – Universidade Estadual Paulista
VO – Via Oral
VCR – Vincristina
VD – Ventro-dorsal

SUMÁRIO

CAPÍTULO I – DESCRIÇÃO DO LOCAL DO ESO E ATIVIDADES REALIZADAS 16

1. LOCAIS DE ESTÁGIO E CARACTERÍSTICAS.....	16
2. CLÍNICA VETERINÁRIA ONCO CANE	16
2.1 Atividades Desenvolvidas.....	18
3. HOSPITAL VETERINÁRIO GOVERNADOR LAUDO NATEL – FCAV / UNESP-JABOTICABAL	22
3.1 Setor de Oncologia Veterinária	23
3.1.2 Atividades Desenvolvidas	24

CAPÍTULO II – RELATO DE CASO 29

1 INTRODUÇÃO	29
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	30
2.1 Linfonodos.....	30
2.2 Características Gerais do Linfoma	30
2.3 Etiologia.....	31
2.4 Epidemiologia	31
2.5 Classificações Citológicas do Linfoma	32
2.6 Sinais clínicos	33
2.7 Estadiamento do linfoma	34
2.8 Diagnóstico	35
2.8.1 Exames Laboratoriais	35
2.8.2 Exames Imaginológicos.....	35
2.9 Diagnóstico Diferencial	36
2.10 Tratamento.....	36
2.11 Mecanismo de Ação e Classificação dos Quimioterápicos.....	37
2.12 Protocolo Quimioterápico.....	38
2.12 Efeitos Tóxicos da Quimioterapia	40
2.13 Prognóstico	40
3. RELATO DE CASO.....	41
4. DISCUSSÃO	49
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	52
REFERÊNCIAS	53

CAPÍTULO I – DESCRIÇÃO DO LOCAL DO ESO E ATIVIDADES REALIZADAS

1. LOCAIS DE ESTÁGIO E CARACTERÍSTICAS

O estágio obrigatório supervisionado (ESO) foi dividido em duas etapas. A primeira parte, de 01 a 30 de abril de 2019, foi realizada na Clínica veterinária Onco Cane, localizada na cidade de São Paulo / SP, sob supervisão da Dr.^a Renata Afonso Sobral. A segunda, foi realizada de 02 de maio a 12 de junho de 2019 no Hospital Veterinário "Governador Laudo Natel" (HVGLN), da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV), situado na cidade de Jaboticabal/SP, sob supervisão da Prof. Dr. Andrigo Barboza de Nardi. Em ambos os lugares, a área de atuação foi a Oncologia veterinária, orientada pela Prof.^a Dr.^a Sílvia Elaine Rodolfo de Sá Lorena.

2. CLÍNICA VETERINÁRIA ONCO CANE

A Onco Cane (Figura 1) é uma clínica com atendimento especializado em oncologia de cães e gatos, com enfoque na psico-oncologia, que visa oferecer apoio psicológico aos tutores, conduzindo-os desde o diagnóstico de câncer de seus animais, até o processo de adoecimento, tratamento e recuperação da melhor forma possível.

Os atendimentos e procedimentos são agendados com hora marcada e mensalmente é disponibilizada uma vaga para estágio. Seu espaço é composto por uma recepção, sala de espera, duas salas de atendimento clínico, duas salas de quimioterapia, espaço que comporta a câmara de fluxo para manipulação dos quimioterápicos (Figura 2 A e B) e frigobar para armazenamento dos mesmos. A clínica também possui uma sala de esterilização, além de almoxarifado, escritório e uma cozinha compacta. O bloco cirúrgico é formado por sala pré-operatória, sala de antissepsia e sala de cirurgia. A equipe cirúrgica é formada por dois cirurgiões, um anestesiista e uma funcionária responsável pela esterilização, armazenagem e entrega dos materiais.

A clínica oferece um espaço reservado para o serviço terceirizado da Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) veterinária (Intensive Care®), onde os animais ficam sob observação após a realização dos procedimentos cirúrgicos ou em decorrência de complicações do câncer e nesse mesmo espaço, tem uma patologista responsável por realizar exames hematológicos que são primordiais antes das sessões de quimioterapia. Apesar da UTI veterinária funcionar 24 horas, incluindo sábados, domingos e feriados, foi acompanhada apenas a rotina de segunda à sexta das 09h00m às 18h00min.



Figura 1. Fachada da Clínica Veterinária Onco Cane, São Paulo - SP. Fonte: Arquivo Pessoal (2019).



Figura 2. A- Sala que comporta a Câmara de Fluxo e frigobar. B- Manipulação de quimioterápico na Câmara de Fluxo. Fonte: Arquivo Pessoal (2019).

Visando as normas de biossegurança, após a manipulação dos quimioterápicos, os mesmos são descartados em local específico (Figura 3), para posterior coleta e incineração pela prefeitura.



Figura 3. Material específico utilizado para o descarte dos quimioterápicos. Fonte: Arquivo Pessoal (2019).

2.1 Atividades Desenvolvidas

Na clínica veterinária Onco Cane foi acompanhado os atendimentos clínicos, sessões de quimioterapia, procedimentos cirúrgicos, incluindo biopsias incisionais e excisionais, eletroquimioterapia, citologias e rotina dos animais internados na UTI. Em algumas ocasiões, era possível auxiliar as cirurgias e procedimentos quimioterápicos.

Durante o estágio na Clínica Veterinária Onco Cane, pode-se observar que os animais acometidos com câncer apresentaram idade média de 9,8 anos (3 a 19 anos).

Entre os principais casos (Tabelas 1 e 2), 89,04 % corresponderam à espécie canina, onde os principais animais acometidos por tumores eram sem raça definida (SRD) e Golden Retriever. Enquanto que apenas 10,96 % dos casos eram felinos e a maioria, sem raça definida.

Tabela 1. Proporção de machos e fêmeas das espécies canina e felina atendidos na clínica Veterinária Onco Cane, entre 01 e 30 de abril de 2019.

ESPÉCIE	GÊNERO DO ANIMAL		%	TOTAL
	Fêmea	Macho		
Canina	37	28	89,04 %	65
Felina	7	1	10,96 %	8
%	60,27 %	39,73 %	100 %	-
TOTAL	44	29	100 %	73

Tabela 2. Raças de caninos e felinos diagnosticados com neoplasias na Clínica Veterinária Onco Cane no estado de São Paulo, entre 01 e 30 de abril de 2019.

RAÇA	NÚMERO DE ANIMAIS	PORCENTAGEM
Cães sem raça definida	15	20,54%
Chow-chow	1	1,36%
Dachshund	4	5,48%
Golden Retriever	11	15,06%
Labrador Retriever	4	5,48%
Shih-tzu	5	6,85%
Pastor alemão	3	4,11%
Galgo Inglês	1	1,36%
Whippet	1	1,36%
Pinscher	1	1,36%
Poodle	2	2,74%
Beagle	1	1,36%
Bulldogue Inglês	2	2,74%
American pit bull terrier	2	2,74%
Pastor branco suíço	1	1,36%
Yorkshire terrier	1	1,36%
Schnauzer	2	2,74%
Lhasa Apso	1	1,36%
Pug	1	1,36%
Spitz alemão	1	1,36%
Terrier brasileiro	1	1,36%
Akita	1	1,36%
Bernese Mountain	1	1,36%
Biewer terrier	1	1,36%
Basset Hound	1	1,36%
Siamês	1	1,36%
Persa	1	1,36%
Felinos sem raça definida	6	8,22%
TOTAL	73	100,00%

Dos 87,67% casos oncológicos acompanhados durante a rotina (Tabela 3 e 4), a maior incidência são de carcinomas (28,12%), seguido dos mastocitomas (23,44%), linfomas (18,75%) e sarcomas (17,18%), enquanto que o melanoma apresentou apenas 6,25%. As demais neoplasias/neoformações, cerca de 6,26%, apresentaram classificações variadas. As

demais áreas acompanhadas foram em decorrência das neoplasias e/ou dos efeitos tóxicos dos quimioterápicos.

Tabela 3. Áreas de especialização acompanhadas durante a rotina da Clínica Veterinária Onco Cane, entre 01 e 30 de abril de 2019.

ÁREA	QUANTIDADE	PORCENTAGEM
Oncologia	64	87,67%
Dermatologia	2	2,74%
Cardiologia	1	1,37%
Neurologia	1	1,37%
Nefrologia	1	1,37%
Nutrição	1	1,37%
Acupuntura	1	1,37%
Ultrassonografia	2	2,74%
TOTAL	73	100,00%

Tabela 4. Casuística das neoplasias em cães e gatos acompanhados durante a rotina na Clínica Veterinária Onco Cane, entre 01 e 30 de abril de 2019.

CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA	TOTAL
Carcinoma de tireoide	2
Carcinoma tímico	1
Carcinoma Pleural	1
Carcinoma de saco anal	1
Carcinoma mamário	6
Carcinoma de células transicionais	4
Carcinoma espinocelular	2
Carcinoma nasal	1
Mastocitoma de grau I	2
Mastocitoma de grau II	5
Mastocitoma de grau III	8
Linfoma multicêntrico	6
Linfoma cutâneo	2
Linfoma leucemizado	2
Linfoma alimentar	2
Leucemia linfocítica crônica	1
Melanoma oral	2
Melanoma de dígito	2
Melanoblastoma Oral	1

Sarcoma	2
Osteossarcoma	3
Condrossarcoma	2
Hemangiossarcoma	3
Lipossarcoma	1
Leiomioma intestinal	1
Papilomatose	1
TOTAL	64

Dentre todos os procedimentos acompanhados (Tabela 5), na clínica veterinária, o que predominou foram as sessões de quimioterapias (Tabela 6).

Tabela 5. Procedimentos acompanhados em caninos e felinos, na Clínica Veterinária Onco Cane, entre 01 e 30 de abril de 2019.

PROCEDIMENTO	TOTAL
Citologia	2
Biopsia incisional	1
Biopsia com punch	1
Cirurgias oncológicas (esplenectomia e/ou lobectomia hepática)	3
Eletroquimioterapia	1
Eletroacupuntura	1
OH eletiva	1
Traqueostomia + sonda esofágica	1
TOTAL	11

Tabela 6. Quimioterápicos utilizados na rotina da Clínica Veterinária Onco Cane, entre 01 e 30 de abril de 2019.

QUIMIOTERÁPICOS	PORCENTAGEM
Carboplatina	22,74%
Vimblastina	19,69%
Doxorrubicina	19,69%
Lomustina	9,09%
Inibidor da tirosina-quinase (Palladia®)	9,09%
Ciclofosfamida	9,09%
Vincristina	6,08%
Metrotexato	1,51%
Clorambucil	1,51%
Bleomicina	1,51%
TOTAL	100%

3. HOSPITAL VETERINÁRIO GOVERNADOR LAUDO NATEL – FCAV / UNESP-JABOTICABAL

No Hospital Veterinário "Governador Laudo Natel" (HVGLN) são oferecidos serviços em diversas áreas como: Anestesiologia, Cardiologia, Clínica Médica e Cirúrgica de Grandes e Pequenos Animais, Diagnóstico por Imagem, Medicina de Animais Selvagens, Nefrologia, Nutrição, Obstetrícia e Reprodução Animal, Oftalmologia, Patologia Clínica e Oncologia Veterinária.

O horário de atendimento é de segunda-feira a sexta-feira das 8 às 12 horas e das 14 às 18 horas, sendo a recepção encerrada às 17h30min. Como o HVGLN não possui regime de plantão 24 horas, os pacientes que necessitam desse serviço são encaminhados para clínicas particulares da região e/ou cidades vizinhas.

Para ser atendido o proprietário deve retirar uma senha e aguardar ser chamado pela recepção, onde preenche uma ficha de cadastro. Os casos novos são triados (Figura 4) e em seguida o paciente é encaminhado para o departamento especializado. Em situações de emergência, os pacientes possuem prioridade e são atendidos imediatamente.



Figura 4. Fachada da recepção do Hospital Veterinário Governador Laudo Natel. Fonte: Arquivo Pessoal (2019).

No laboratório de Patologia clínica são realizados exames, como hemograma, bioquímico, urinálise e hemogasometria. Enquanto que o serviço de imagem conta com radiografia digital e ultrassonografia. Esses serviços oferecem suporte para todos setores do hospital. Além disso, o HVGLN conta com sala de fluidoterapia, enfermaria, farmácia e serviço de esterilização (Figura 5. A e B), onde são armazenados medicamentos, descartáveis e

instrumentais cirúrgicos. A retirada de qualquer material só é possível mediante informação do registro geral (RG), que é um número anexado na ficha de cada paciente.



Figura 5. A- Dispensário de medicamentos. B- Lavanderia e esterilização. Fonte: Arquivo Pessoal (2019).

Através de um serviço técnico de informática, todos os departamentos do Hospital Veterinário possuem conexão para a solicitação de serviços ou encaminhamento para outros setores, já que se tem acesso ao histórico do animal e exames realizados anteriormente.

3.1 Setor de Oncologia Veterinária

O setor de Oncologia Veterinária (SOV) é responsável pelo atendimento de animais portadores de neoplasias tumorais. É dividido em ambulatório para atendimento (Figura 6) e sala de preparação e administração de quimioterápicos (Figura 7).



Figura 6. Ambulatório para atendimento dos pacientes oncológicos. Fonte: Arquivo Pessoal (2019).



Figura 7. Sala de preparo e administração de quimioterápicos. Fonte: Arquivo Pessoal (2019).

Os ambulatórios são compostos por uma mesa de aço inoxidável, computador, pia para higienização das mãos, armários com medicações, negatoscópio, saída de oxigênio e ar comprimido. Já a sala de quimioterapia, possui a estrutura de um ambulatório, além de câmara de fluxo e frigobar para armazenar os quimioterápicos.

As afecções e cirurgias que envolvem o sistema reprodutor e oftálmico são encaminhadas ao setor de Reprodução de Pequenos Animais e de Oftalmologia Veterinária, respectivamente.

O SOV conta com 16 pós-graduandos, dois técnicos de enfermagem e dois funcionários responsáveis pelo serviço de limpeza. Quando os pós-graduandos apresentam dúvidas sobre a conduta terapêutica ou cirúrgica, recorrem ao docente supervisor que os orienta e realizam os procedimentos mais complexos.

3.1.2 Atividades Desenvolvidas

Durante o período do estágio foi possível observar e auxiliar os pós-graduandos, na realização de avaliações físicas, manipulação de quimioterápicos na câmara de fluxo (Figura 8 A e B) e discussões dos protocolos adotados, bem como acompanhar as sessões de quimioterapia e evolução do tratamento.



Figura 8. A- Manipulação de quimioterápico com equipamento de proteção individual. B- Câmara de fluxo do setor de oncologia veterinária. Fonte: Arquivo Pessoal (2019).

O estagiário fica responsável por ajudar toda equipe de pós-graduandos que trabalham em dias alternados. Foi possível realizar citologias, coleta de sangue para realização de exames hematológicos e interpretar exames radiográficos, assim como acompanhar biopsias e exames ultrassonográficos.

De acordo com a casuística acompanhada durante o estágio no HVGLN, pode-se observar que os animais acometidos com câncer apresentaram uma idade média de 9 anos (2 a 16 anos).

Entre os principais casos (Tabelas 7 e 8) acompanhados, 93,6 % correspondiam à espécie canina, onde as principais raças acometidas por tumores eram SRD e Labrador Retriever. Enquanto que apenas 6,4 % eram felinos SRD.

Tabela 7. Proporção de machos e fêmeas das espécies canina e felina atendidos no HVGLN-Unesp/FCAV - Jaboticabal, entre 02 de maio e 12 de junho de 2019.

ESPÉCIE	GÊNERO DO ANIMAL		%	TOTAL
	Fêmea	Macho		
Canina	84	33	93,6 %	117
Felina	4	4	6,4 %	8
%	70,4 %	29,6 %	100 %	-
TOTAL	88	37	100%	125

Tabela 8. Relação de raças na espécie canina e felina acometidas por Tumores / Neoplasias no HVGLN - Unesp/FCAV - Jaboticabal, entre 02 de maio e 12 de junho de 2019.

RAÇAS	QUANTIDADE	PORCENTAGEM
Cães S.R.D	50	40,00%
Dachshund	4	3,20%
Golden Retriever	2	1,60%
Border Collie	1	0,80%
Labrador Retriever	11	8,80%
Shih-tzu	4	3,20%
Pastor alemão	2	1,60%
Boxer	7	5,60%
Rottweiler	3	2,40%
Pinscher	4	3,20%
Poodle	6	4,80%
Cocker Spaniel inglês	1	0,80%
Bulldogue Frances	1	0,80%
American pit bull terrier	7	5,60%
Dálmata	1	0,80%
Yorkshire terrier	2	1,60%
Schnauzer	2	1,60%
Lhasa Apso	2	1,60%
Pug	2	1,60%
Jack Russell terrier	1	0,80%
Terrier brasileiro/ Fox paulistinha	1	0,80%
Bull terrier	1	0,80%
Maltês	1	0,80%
Fila brasileiro	1	0,80%
Felinos SRD	8	6,40%
TOTAL	125	100,00%

Os tumores mais prevalentes (Tabela 9) foram mastocitomas (16,67%), seguido de Carcinoma espinocelular (10,60%), linfoma multicêntrico (9,09%), carcinoma de mama e hemangiossarcoma, ambos 7,57% cada.

Tabela 9. Relação de Tumores/Neoplasias/Neoformações acompanhados no HVGLN - Unesp/FCAV - Jaboticabal, entre 02 de maio e 12 de junho de 2019.

DIAGNÓSTICO/PROCEDIMENTO	TOTAL
Neoformação Cutânea	8
Neoformação hepática	5
Neoformação na Face	3
Neoformação em Membro	2
Neoformação metastática	1
Tumor venéreo transmissível	6
Tricoeptelioma cutâneo	1
Neoformação na Face	2
Carcinoma espinocelular	14
Carcinoma de saco anal	4
Carcinoma de mama	10
Carcinoma de mama inflamatório	4
Carcinoma de células germinativas no ovário	1
Carcinoma de células da transição	2
Carcinoma adeno-hepatoide	1
Mastocitoma	22
Lipoma	3
Linfoma multicêntrico	12
Linfoma cutâneo	3
Linfoma da zona do manto	1
Linfoma indolente	1
Mesotelioma	1
Plasmocitoma	1
Nódulo único no pulmão	1
Tumor em suprarrenal	1
Melanoma oral	3
Melanoma cutâneo	1
Osteossarcoma	4
Condrossarcoma	1
Hemangiossarcoma	10
Seminoma	1
Sertolioma	1
Leydigocitoma	1
TOTAL	132

A citologia (Tabela 10) é um procedimento de rotina para auxiliar no diagnóstico. Também eram realizadas terapias de suporte, como a hemopuntura e acupuntura, com o objetivo de atuar no controle da dor em pacientes oncológicos.

Tabela 10. Procedimentos acompanhados em caninos e felinos HVGLN - Unesp/FCAV - Jaboticabal, entre 02 de maio e 12 de junho de 2019.

PROCEDIMENTO	TOTAL
Biopsia com punch	1
Citologia	44
Criocirurgia	1
Hemopuntura	2
Acupuntura	3
TOTAL	51

O principal quimioterápico adotado (tabela 11) foi a doxorrubicina, enquanto que a Cisplatina foi o menos utilizado. Pode-se ainda acompanhar a utilização via intramuscular do Imunoterápico (Oncotherad®) que é um medicamento que ainda está em pesquisa.

Tabela 11. Porcentagem de quimioterápicos/imunoterápicos utilizados na rotina clínica do HVGLN - Unesp/FCAV - Jaboticabal, entre 02 de maio e 12 de junho de 2019.

QUIMIOTERÁPICOS	PORCENTAGEM
Doxorrubicina	20,58%
Ciclofosfamida	17,64%
Vimblastina	14,70%
Carboplatina	13,23%
Vincristina	11,76%
Imunoterápico (Oncotherad®)	7,35%
Lomustina	5,88%
Mitoxantrona	2,96%
Clorambucil	2,96%
Inibidor da tiosina-quinase (Palladia®)	1,47%
Cisplatina	1,47%
TOTAL	100%

CAPÍTULO II – RELATO DE CASO

PROTOCOLO L-CHOP EM LINFOMA MULTICÊNTRICO CANINO – RELATO DE CASO

1 INTRODUÇÃO

Os avanços na medicina veterinária contribuíram para prolongar a sobrevivência dos animais domésticos, como consequência aumentou a incidência de doenças crônicas, como o câncer (Whitrow et al., 2013).

A maioria dos animais acometidos por neoplasias apresentam faixa etária entre seis e 12 anos, representando a maior causa de morte em animais idosos (Daleck e De Nardi, 2016). Diversos fatores de risco estão relacionados com o desenvolvimento do linfoma, dentre eles, a hereditariedade (Lurie et al., 2008), fatores genéticos (Tomas et al., 2011) e exposição a fatores ambientais (Kimura, 2012).

O linfoma é uma das neoplasias mais frequentes na espécie canina, representando entre 7 a 24% de todas as neoplasias e 83% de todos os tumores de origem hematopoiética (Whitrow et al., 2013). Este tumor geralmente surge de tecidos sólidos e pode acometer órgãos linfóides primários, como timo e medula óssea e secundários, como baço, linfonodos e órgãos linfáticos (Junqueira e Carneiro, 2008).

O linfoma pode ser classificado de acordo com a sua posição anatômica, denominada multicêntrica, gastrointestinal, mediastinal, cutânea e extranodal que podem ocorrer em locais fora do sistema linfático, como coração, cérebro, bexiga e pulmão (Whitrow et al., 2013).

A poliquimioterapia (PQT) revolucionou o tratamento oncológico, com a finalidade de aplicar tratamento as células tumorais resistentes, através da utilização de mais de um agente citostático em combinação (Rodaski, 2006). O protocolo de Madison-Wisconsin utiliza a combinação dos fármacos L-asparaginase, vincristina, prednisona, ciclofosfamida e doxorrubicina, com duração de 25 semanas, enquanto que o protocolo L-CHOP, utiliza os mesmos quimioterápicos, porém com duração de 19 semanas (Daleck e De Nardi, 2016).

Esse trabalho tem como objetivo relatar a evolução clínica de uma cadela da raça Dachshund, de 08 anos de idade, com diagnóstico de linfoma multicêntrico, vivenciado durante o estágio supervisionado obrigatório, além de analisar as principais alterações clínicas e hematológicas observadas durante o tratamento quimioterápico com o protocolo L-CHOP de 19 semanas, adaptado a partir de Madison-Wisconsin.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Linfonodos

Os linfonodos são estruturas integrantes do sistema circulatório e imunológico, apresentando morfologia variável, podendo chegar a 2 cm (Junqueira e Carneiro, 2008).

De acordo com Feitosa (2008), os linfonodos (Figura 9) possíveis de serem palpados na rotina prática são o mandibular, retrofaríngeo, pré-escapular, ilíaco, poplíteo e inguinal superficial. Eles aumentam de tamanho em resposta a um estímulo antigênico (Tizard, 2014), como por exemplo, no linfoma multicêntrico.

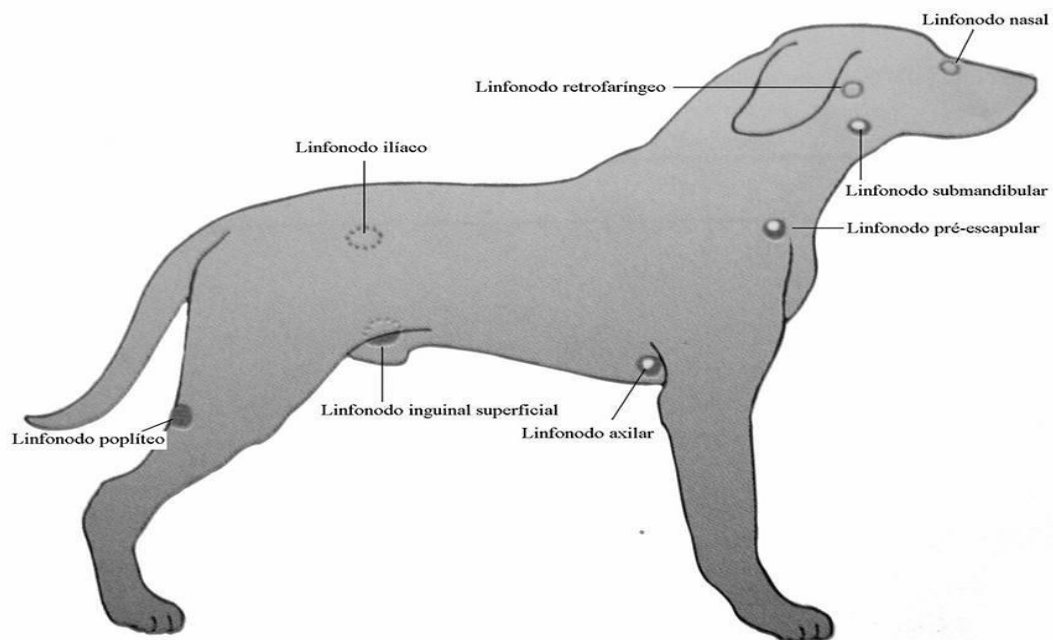


Figura 9. Distribuição anatômica dos linfonodos clinicamente relevantes no cão (Nelson e Couto, 2009).

2.2 Características Gerais do Linfoma

Os linfomas são classificados em Hodgkin, quando apresenta células específicas (Reed-Sternberg) no tecido tumoral e linfoma não-Hodgkin que pode acometer outras células do sistema linfático (Daleck e De Nardi, 2016). Há controvérsias sobre a existência do linfoma Hodgkin em cães (Fournel-Fleury et al., 1994).

O sistema linfoide é o principal alvo dos linfomas malignos (Whitrow et.al, 2013). De acordo com (Tizard, 2014), o linfoma é caracterizado pela proliferação descontrolada de linfócitos malignos nas diversas fases de diferenciação e apresentam fenótipos histopatológicos e imunohistoquímicos variados, com comportamento clínico que varia de indolente a agressivo.

Nos órgãos linfoides ocorrem as respostas imunológicas, sendo esses classificados em primários, que se formam no início da fase fetal, como o timo e medula óssea, e secundários, com formação no final da vida fetal, como o baço, linfonodos e tecido linfoide associado à mucosa (Junqueira e Carneiro, 2008).

Os linfócitos apresentam origem nos órgãos linfoides e são divididos em três tipos principais: a célula Natural Killer (NK), que são responsáveis pela destruição de células cancerígenas e infectadas por vírus, os linfócitos B que são responsáveis pela produção dos anticorpos e os linfócitos T, que regulam a imunidade adaptativa e são responsáveis pela imunidade celular (Junqueira e Carneiro, 2008).

As células B representam 5 a 10% dos linfócitos circulantes no sangue, enquanto as células T representam 65 a 75%, e o restante corresponde aos linfócitos NK (Daleck e De Nardi, 2016).

2.3 Etiologia

A etiologia do linfoma é considerada multifatorial, uma vez que não se consegue isolar um agente etiológico único que justifique o desenvolvimento da doença (Whitrow et al, 2013). No entanto, parecem estar presentes determinados componentes genéticos e predisposição racial (Fournel-Fleury et al., 1994).

Dentre as alterações genéticas, a trissomia do cromossoma 13 foi observada num estudo realizado por Hahn e Chrisman (1994). Também foram identificadas mutações no gene supressor tumoral p53 em neoplasias linfoides (Klumb, 2002). Um estudo realizado por Kimura (2012) identificou na cidade de São Paulo, associação entre poluentes no ar e o desenvolvimento do linfoma canino.

2.4 Epidemiologia

O linfoma é a neoplasia hematopoética mais comum e uma das cinco neoplasias mais frequentes na espécie canina (Dobson et al., 2002), correspondendo a aproximadamente 83% dos tumores hematopoéticos (Whitrow et al, 2013).

Há evidências de uma predisposição racial envolvendo principalmente as raças Boxer, Bullmastiff, Basset Hound, São Bernardo, Scottish Terrier, Airedale e Bulldogs e menos frequentemente, Dachshund e Pomeranians (Whitrow et al, 2013).

De acordo com Daleck e De Nardi (2016) o linfoma atinge animais de todas as faixas etárias com uma maior incidência em adultos e idosos, sendo a incidência anual de 6 a 30 casos novos para cada 100 mil cães.

A predisposição sexual no linfoma apresenta-se bastante controversa. Alguns autores relataram uma maior incidência em machos (Guedes et al. 2000; Furlanello e Gallego, 2009) e outros em fêmeas (Teske et al., 1994). Apesar das divergências, Vail e Thamm (2005) defendem que o gênero não é um fator de risco relevante.

2.5 Classificações Citológicas do Linfoma

De acordo com Valli et al. (2002), as primeiras classificações de referência dos linfomas foram realizadas por Rappaport (1966) e depois por Lennert et. al. (1967) que elaboraram a classificação de Kiel, desenvolvida em uma região da Alemanha com o mesmo nome, para os linfomas humanos.

Existem diversas classificações propostas para o linfoma não Hodgkin em humanos, porém as que se assemelham com o diagnóstico do linfoma canino é a proposta por Fournel-Fleury et al., (1994), adaptada a partir da classificação de Kiel. A outra classificação utilizada é da Organização Mundial de Saúde (OMS), onde morfológicamente é determinado o padrão de crescimento, em difuso ou folicular e a constituição celular (células pequenas ou grandes, clivadas ou não é a diferenciação plasmocitária) (Raskin.; Meyer, 2010).

A classificação de Kiel se baseia na morfologia celular que pode ser centrocítico, que apresenta linfócito pequeno, núcleo clivado e sem nucléolos evidentes; imunoblástico, formado por linfócitos grandes e macronucleado com um único nucléolo no centro da célula, ou centroblástico (Figura 10), que apresentam nucléolos múltiplos, proeminentes e periféricos (Fournel-Fleury et al.,1994; Daleck e De Nardi, 2016).

Na classificação Histopatológica, formalizada pela OMS, é possível classificar os linfomas de acordo com grau de malignidade, os de baixo a médio grau são conhecidos por linfocítico, centrocítico, centrocítico-centroblástico, e linfomas de células T pleomórficos. Os que apresentam alto grau de malignidade incluem o imunoblástico, centroblástico, linfoblástico e linfoma de grandes células anaplásico (Daleck e De Nardi, 2016).

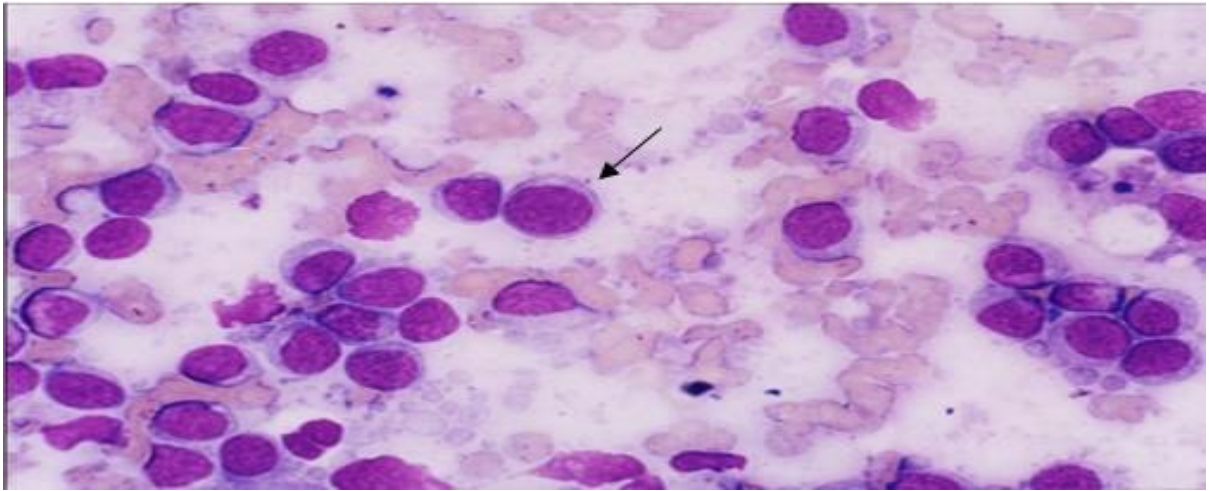


Figura 10. Linfoma Centroblástico equivalente ao Linfoma de Grandes Células não Clivadas (WF). Giemsa, 400X. (Fournel-Fleury et al., 1994)

2.6 Sinais Clínicos

Aproximadamente 80% dos casos de linfoma canino é tipo multicêntrico, sendo a forma mais diagnosticada na espécie. Inicialmente, a linfadenomegalia pode estar restrita aos linfonodos mandibulares (Figura 11) e cervicais superficiais, progredindo para o restante dos linfonodos, geralmente não apresenta dor à palpação. Pode haver acometimento do baço, fígado e medula óssea (Daleck e De Nardi, 2016)



Figura 11. Aumento de linfonodo mandibular em cão com linfoma multicêntrico (Daleck e De Nardi, 2016)

O animal pode apresentar sinais clínicos inespecíficos, como anorexia, perda de peso, letargia e episódios de febre. Caso haja compressão de algum vaso linfático, o animal pode apresentar edema local (Daleck e De Nardi, 2016; Whitrow et al., 2013).

A manifestação secundária mais comum dos linfomas multicêntricos é a infiltração hepatoesplênica e cerca de 34% dos canídeos afetados podem apresentar, em casos mais avançados, envolvimento pulmonar com infiltração difusa (Vail e Thamm, 2005)

Os animais afetados podem apresentar síndromes paraneoplásicas, que são alterações funcionais e estruturais ligadas ao tumor, em geral representam o primeiro sinal de malignidade e podem causar maior morbidade quando comparada aos tumores primários, sendo necessário estabelecer uma terapia voltada para essas alterações secundárias (Morrison, 2002).

Essa síndrome tem sido encontrada em cães com linfoma e incluem caquexia, relacionada ao aumento de metabolismo basal e déficit calórico; hiperglobulinemia, devido a produção excessiva de proteínas produzidas por linfócitos e hipercalcemia, que ocorre quando há a produção de uma proteína relacionada ao paratormônio (Morrison, 2002; Nelson e Couto, 2009).

2.7 Estadiamento do Linfoma

De acordo com Daleck e De Nardi, (2016) o sistema tumor, linfonodos e metástases (TNM) classifica os tumores de acordo com a extensão anatômica da doença, porém ele não é aplicável a todos os diagnósticos morfológicos, como por exemplo, nos linfomas, onde os estádios são classificados de acordo com o comprometimento de linfonodos, órgãos viscerais afetados, localização anatômica do linfoma e presença de sinais clínicos.

Tal como em humanos, ele se baseia nos critérios proposto por Owen (1980) e realizado segundo a Organização Mundial de Saúde, descrito no quadro abaixo.

Quadro 01. Estadiamento do linfoma canino multicêntrico, estabelecido pela OMS (2002).

ESTADIAMENTO DO LINFOMA CANINO MULTICÊNTRICO	
I.	Envolvimento de apenas um linfonodo
II.	Envolvimento de vários linfonodos regionais
III.	Linfoadenomegalia generalizada
IV.	Envolvimento do fígado e/ou baço, com ou sem estágio I-III
V.	Envolvimento da medula óssea, com ou sem estágio I-IV
Sub-estadio: a- Sem sinais sistêmicos / b- Com sinais sistêmicos	

2.8 Diagnóstico

É realizado através do histórico clínico do paciente, realização do exame físico, exames imaginológicos e exames laboratoriais, e a partir de todos os resultados, pode-se obter o estadiamento clínico, contribuindo com informações sobre a extensão e prognóstico da doença (Daleck e De Nardi, 2016).

2.8.1 Exames Laboratoriais

No hemograma, pode-se observar anemia normocítica normocrômica, não regenerativa e com menor frequência, anemia hemolítica de origem imunomediada (Daleck e De Nardi, 2016). Frequentemente, o animal pode apresentar leucocitose devido à liberação de citocinas pelas células tumorais (Ettinger et. al., 2003)

A citologia aspirativa por agulha fina (PAAF) tem valor diagnóstico e oferece vantagens devido ao desconforto mínimo causado ao paciente, baixo custo e à rapidez do resultado, classificando a neoplasia quanto ao tipo celular. Em cerca de 90% dos casos, o diagnóstico pode ser feito através da citologia; nos outros 10%, que não foram confirmados, podem ser realizados testes histopatológico, imunocitoquímico, ou técnicas moleculares, como a reação em cadeia da polimerase (PCR) (Guedes et al. 2000)

A imunofenotipagem pode ser feita através de várias técnicas, dentre elas: citometria de fluxo, avaliação de clonalidade por PCR, imunocitoquímica e imuno-histoquímica (Daleck e De Nardi, 2016).

2.8.2 Exames Imaginológicos

O exame radiográfico torácico e abdominal pode revelar a presença de massas mediastínicas e de infiltrados pulmonares e, na ultrassonografia abdominal, pode ser observada alteração na arquitetura e tamanho dos linfonodos, fígado e baço (Zandliviet, 2016).

A ecocardiografia é utilizada como exame para acompanhamento terapêutico e estadiamento clínico e deve ser realizada antes da administração de quimioterápicos cardiotóxicos, como a doxorubicina, em animais com histórico de doença cardíaca ou raças que apresentam pré-disposição para cardiomiopatia (Daleck e De Nardi, 2016).

Exames como tomografia computadorizada, ressonância magnética, cintilografia são excelentes na determinação precisa da extensão da neoplasia e determinação de metástase à distância, porém seu uso na medicina veterinária é limitado devido ao alto custo (Daleck e De Nardi, 2016).

2.9 Diagnóstico Diferencial

No linfoma multicêntrico, deve-se diferenciar de patologias com origem infecciosa (erliquiose, leishmaniose e toxoplasmose), que possam causar linfadenomegalia, de origem imunomediada (lúpus e pênfigo) ou de metástase. Em casos de efusão pleural, deve-se suspeitar de insuficiência cardíaca, hemotórax, piotórax ou quilotórax, além de outras neoplasias como timoma e mesotelioma (Daleck e De Nardi, 2016).

2.10 Tratamento

O sucesso do tratamento depende de alguns fatores, como a localização anatômica, classificação histológica, imunofenotipagem, estágio clínico e a presença de síndromes paraneoplásicas, como a hipercalcemia (Daleck e De Nardi, 2016).

Sabe-se que as células cancerosas são capazes de sofrer mutação, levando ao desenvolvimento de resistência aos quimioterápicos e a poliquimioterapia (PQT) é uma tentativa de aplicar tratamento antitumoral a todas as células resistentes, ou seja, a utilização de mais de um agente citostático em combinação, revolucionou o tratamento oncológico (Rodaski, 2006). Para que ocorra maior destruição das células tumorais, os quimioterápicos devem ser administrados em doses máximas toleradas (DMT) e durante o menor tempo possível (Rodaski, 2006). A PQT é eficaz no tratamento de cães com linfoma e em geral, a remissão é em torno de 80% e varia entre quatro a oito meses (Whitrow et al., 2013).

A quimioterapia antineoplásica se divide em três fases sendo: indução, onde são administradas doses maiores e o intervalo entre sessões mais curtos; fase de manutenção, com dose menor e intervalo entre sessões maior, que visa manter a remissão clínica da doença e terapia de resgate, que tem como objetivo realizar uma segunda ou terceira remissão, através do uso de um quimioterápico diferente do protocolo inicial (Daleck e De Nardi, 2016).

A remissão está relacionada com a resolução dos sinais clínicos, que podem ser laboratoriais, sinais clínicos observados no exame físico (diminuição dos linfonodos), e no desaparecimento dos sinais paraneoplásicos e clínico-patológicos (Rodaski, 2006).

De acordo com Whitrow et.al, (2013) cães com linfoma intermediário ou de alto grau (células grandes, centroblasticas e imunoblasticas) apresentaram uma taxa de resposta mais rápida, em comparação aos linfomas de baixo grau (célula linfocítica pequena ou centrocítica).

A padronização moderna mais confiável para a administração dos fármacos é em superfície corpórea, descrita em miligramas por metro quadrado (mg/m^2) na (tabela 12).

Tabela 12. Relação entre peso e superfície corporal em cães (Rodaski, 2006).

kg	m ²	kg	m ²	kg	m ²	kg	m ²	kg	m ²	kg	m ²
0,5	0,06	11	0,49	22	0,78	33	1,03	44	1,25	60	1,55
1	0,10	12	0,52	23	0,81	34	1,05	45	1,26	62	1,58
2	0,15	13	0,55	24	0,83	35	1,07	46	1,28	64	1,62
3	0,20	14	0,58	25	0,85	36	1,09	47	1,30	66	1,65
4	0,25	15	0,60	26	0,88	37	1,11	48	1,32	68	1,68
5	0,29	16	0,63	27	0,90	38	1,13	49	1,34	70	1,72
6	0,33	17	0,66	28	0,92	39	1,25	50	1,36	72	1,75
7	0,36	18	0,69	29	0,94	40	1,17	52	1,41	74	1,78
8	0,40	19	0,71	30	0,96	41	1,19	54	1,44	76	1,81
9	0,43	20	0,74	31	0,99	42	1,21	56	1,48	78	1,84
10	0,46	21	0,76	32	1,01	43	1,23	58	1,51	80	1,88

Devido ao caráter mielossupressivo dos quimioterápicos, deve-se realizar o hemograma antes de cada sessão, os neutrófilos e plaquetas devem ser superiores a 2000/ μ l e 50.000/ μ l respectivamente, caso isto não se aplique deve-se esperar entre cinco a sete dias para repetir a análise (Whitrow et.al, 2013).

Segundo, Daleck e De Nardi (2016) após iniciado o tratamento, a resposta do tumor frente à quimioterapia deve ser monitorada e classificada (Quadro 02).

Quadro 02. Resposta do tumor frente à quimioterapia (Daleck e De Nardi, 2016).

Remissão completa	Desaparecimento da doença clínica.
Remissão parcial	Diminuição de 50% do tumor, sem evidência de novos focos.
Doença estável	Diminuição ou aumento de 50% do tumor, sem evidência de outro foco.
Doença progressiva	Aumento de pelo menos 50% do tumor e/ou surgimento de novos focos.

2.11 Mecanismo de Ação e Classificação dos Quimioterápicos

O conhecimento da cinética tumoral e do ciclo celular é fundamental para a compreensão do tratamento quimioterápico, tendo em vista que os fármacos atuam em diversas etapas do ciclo celular, interferindo no processo de crescimento da célula, não sendo específicos para células tumorais (Rodaski, 2013).

O crescimento e a divisão das células normais ou cancerosas ocorrem em uma sequência de eventos denominada ciclo celular (Figura 12). A fase G₁ representa o início do ciclo celular e nela ocorre a síntese de ácido ribonucleico (RNA), na fase S ocorre a duplicação do material genético, na fase G₂ ou pré-mitótica, ocorre a síntese do RNA e das proteínas necessárias ao processo de divisão, e a fase M representa a última fase, onde ocorre a divisão celular (Rodaski, 2013).

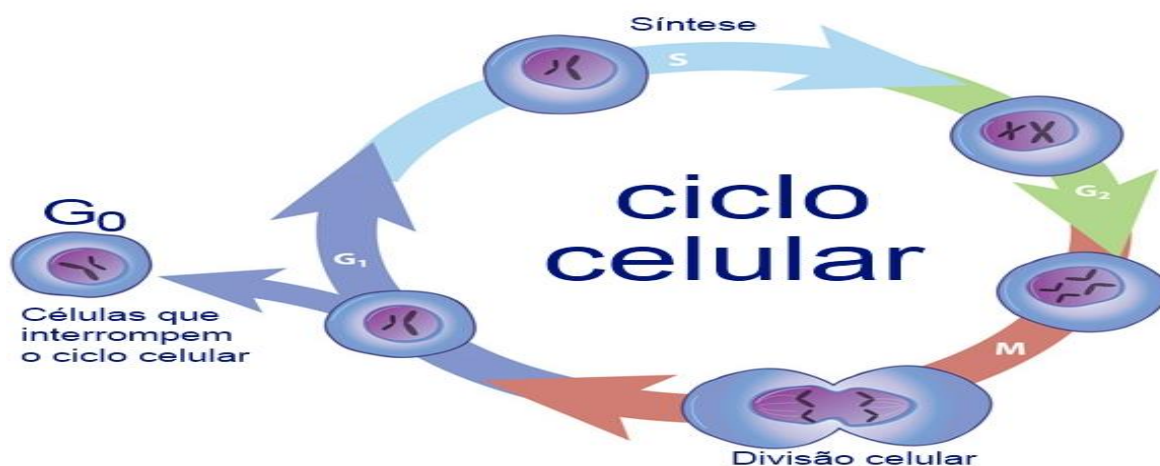


Figura 12. Representação das fases do ciclo celular. Fonte: <https://trabalhosparaescola.com.br/ciclo-da-mitose/ciclo-celular-2/>

Todas as células, normais ou cancerosas, passam pelas mesmas fases até chegarem à divisão celular, porém as células neoplásicas se proliferam de forma desordenada (Daleck e De Nardi, 2016).

Os antineoplásicos podem ser classificados de acordo com a sua estrutura química, como os agentes alquilantes, (ciclofosfamida, lomustina e carboplatina); antimetabólicos (metotrexato); antibióticos antitumorais (doxorrubicina); hormônios e antagonistas hormonais, como os corticoides; enzimas, como a L-asparaginase e plantas alcalóides (Rodaski, 2013).

Os quimioterápicos que atuam no ciclo celular são bastante efetivos no tratamento de tumores processo de divisão rápida e ativa, entre eles, destacam-se a vincristina e a vimblastina que são letais somente para as células que se encontram em fase M e a citarabina e a hidroxiuréia agem sobre células em fase S (Rodaski, 2013).

2.12 Protocolo Quimioterápico

Segundo Daleck e De Nardi (2016) existem diversos protocolos disponíveis para o tratamento dos linfomas em cães e gatos. O protocolo COP (Ciclofosfamida, Vincristina e Prednisona) é um dos mais antigos e serve como base para outros protocolos, sendo indicado

para linfomas de baixo grau ou em casos onde o uso da doxorrubicina deve ser evitado, como em animais com cardiopatias severas. No protocolo COAP é adicionado o uso da citarabina durante a fase de indução, sua indicação é para linfomas que comprometem o sistema nervoso.

O protocolo CHOP, associa a doxorrubicina com ciclofosfamida-vincristina-prednisona e promove tempo em remissão e de sobrevida mais longos, entre 1 a 2 anos, é de eleição para cães com linfoma multicêntrico (quadro 3), sendo um protocolo intenso e curto, com duração de 19 semanas. (Daleck e De Nardi, 2016).

O protocolo de Madison-Wisconsin, utiliza a combinação dos fármacos L-asparaginase, vincristina, prednisona, ciclofosfamida e doxorrubicina, sua duração é de 25 semanas; e serve como base para o protocolo L-CHOP que utiliza os mesmos quimioterápicos, porém com duração de 19 semanas e foram relatadas taxas de remissão completa (RC) entre 65% e 97%. (Morrison, 2002)

Quadro 3. Protocolo CHOP de 19 semanas indicado para cães com linfoma multicêntrico (adaptado de Daleck e De Nardi, 2013).

Semana de Administração	Prednisona* 2mg/m ² , VO	Vincristina 0,7mg/m ² , IV	Ciclofosfamida** 250mg/m ² , IV	Doxorrubicina*** 30mg/m ² , IV
1 ^a	X	X		
2 ^a	X		X	
3 ^a	X	X		
4 ^a	X			X
6 ^a		X		
7 ^a			X	
8 ^a		X		
9 ^a				X
11 ^a		X		
12 ^a			X	
13 ^a		X		
14 ^a				X
16 ^a		X		
17 ^a			X	
18 ^a		X		
19 ^a				X

*2mg/m², diariamente na primeira semana, 1,5 mg/m² na segunda, 1mg/m² na terceira, 0,5mg/m² na última.

**Caso ocorra cistite hemorrágica estéril, deve ser substituída por Clorambucila 1,4mg/m², VO (via oral)

*** Recomenda-se a administração prévia de difenidramina 1mg/kg, IM (intramuscular)

2.12 Efeitos Tóxicos da Quimioterapia

Em geral, os sinais de toxicidade (Quadro 4) mais observados são mielossupressão e alterações gastrointestinais durante o nadir, que corresponde ao tempo transcorrido entre a aplicação do quimioterápico e a ocorrência de menor valor de contagem de leucócitos (Rodaski, 2006).

Outros efeitos menos frequentes incluem: reações anafiláticas, pancreatite, toxicidades cardíacas, dermatologias, renais e hepáticas (Daleck e De Nardi, 2016).

Quadro 4. Toxicidades associadas aos agentes quimioterápicos (adaptado de Rodaski, 2006).

Toxicidade	DOX	CTX	MTX	L-asp	VCR	CCNU
Mielossupressão	X	X	X		X	X
Gastrointestinal	X	X	X		X	
Anafilaxia	X			X		
Pancreatite	X	X		X		
Cardíaca	X					
Dermatológica	X	X	X		X	
Hepatotoxicidade		X	X	X		X
Urotoxicidade			X			

* DOX (Doxorrubicina); CTX (Ciclofosfamida); MTX (Metotrexato); L-asp (L-asparaginase) ; VCR (Vincristina) ; CCNU (Lomustina).

2.13 Prognóstico

Segundo Vail e Thamm (2005) o prognóstico de cães com diagnóstico de linfoma é sempre reservado. O estadiamento clínico e alterações cito-histológicas estabelecidas são essenciais para se obter o prognóstico (North, 2009).

O protocolo quimioterápico adequado é de suma importância para a resposta terapêutica, logo, animais que não receberam nenhum tipo de tratamento apresentaram um pior prognóstico e consequentemente menor sobrevida (cerca e quatro a oito semanas) (Withrow et.al, 2013).

Marconato et. al., (2011) realizaram um estudo retrospectivo em 127 cães com linfoma multicêntrico de grau elevado e observaram que cerca de 10% dos animais submetidos ao tratamento quimioterápico apresentaram sobrevida maior que dois anos.

3. RELATO DE CASO

No dia 03 de abril de 2019, foi atendida na Clínica veterinária Onco Cane, São Paulo/SP, uma paciente da espécie canina, fêmea, raça Dachshund, 8 anos de idade e pesando 7,8kg. Durante a anamnese, a tutora relatou que há aproximadamente 30 dias, o animal havia apresentado um quadro de dispneia e apatia. No exame físico verificou-se mucosas hipocoradas temperatura retal de 38,4 °C, linfonodos palpáveis sem alterações e ausência de desconforto ou aumento de volume durante a palpação abdominal.

O médico veterinário responsável solicitou exames complementares: hemograma (Quadro 5), bioquímico, ultrassom abdominal e radiografia de tórax.

Quadro 5. Resultado do hemograma realizado na paciente do caso.

Valores encontrados			Valores de referência* Animais de 1 a 8 anos	
Hemácias (X10 ⁶ /μL)	4,31		(5,7 a 8,5)	
Hemoglobina (g/dL)	9,0		(12 a 18)	
Hematócrito (VG) (%)	28,6		(37 a 55)	
VCM (fl)	66,4		(60 a 77)	
HCM (pg)	20,9		(19 a 23)	
CHCM (%)	31,5		(30 a 36)	
Metarrubricitos (%)	0		(0 a 1)	
Proteínas totais (g/dL)	5,0		(5,5 a 8,0)	
Leucócitos (mil/mm ³)	5,5		(6 a 17)	
	Relativos (%)		Absolutos /mm ³	
Bastonetes	0	(0 a 1)	0	(0 a 300)
Segmentados	71	(55 a 80)	3.905	(3.000 a 11.800)
Basófilos	0	(0 a 1)	0	(0 a 170)
Eosinófilos	1	(01 a 09)	55	(60 a 1.300)
Linfócitos Típicos	19	-	1.045	(1.000 a 5.000)
Linfócitos Atípicos	0	-	0	(0 a 0)
Monócitos	9	-	495	(60 a 1.300)
Plaquetas (X10 ³ /μL)	168		(180 a 500)	

*Fonte Valores de referência: Laboratório de análises clínicas Intensive Care ®.

Na análise hematológica o animal apresentou anemia normocítica, normocrômica, hipoproteinemia plasmática, leucopenia, eosinopenia, tendência neutropênica, linfopênica e trombocitopenia discreta. No exame bioquímico, os valores de Creatinina e Alanina Aminotransferase (ALT) estavam dentro dos padrões da normalidade. A ultrassonografia abdominal não identificou presença de metástase. Na radiografia torácica foram realizadas três projeções, ventro-dorsal, látero-lateral direito e esquerdo, onde foi possível observar a presença de efusão pleural.

No dia seguinte foi realizado o Ecocardiograma que evidenciou a efusão pleural (Figura 13) e durante esse exame foi possível drenar o líquido livre na cavidade torácica.



Figura 13. Ecocardiograma evidenciando efusão pleural na cavidade torácica. Fonte: Clínica dos Animais (2019)

Após a drenagem foi observado a presença de uma neoformação em base cardíaca/mediastino (Figura 14), medindo aproximadamente 3,82 cm x 2,26 cm x 1,36cm, onde suspeitou-se de uma neoplasia cardíaca.



Figura 14. Ecocardiograma evidenciando neoformação em base cardíaca correspondente ao corte apical de quatro câmaras. Fonte: Clínica dos Animais (2019)

Foi prescrito pelo cardiologista: Furosemida, 2mg/kg, BID; Maleato de Enalapril, 0,5mg/kg, SID, durante 20 dias; Prednisolona, 1mg/kg, SID, durante 7 dias e ômega 3 de uso contínuo. Todos os medicamentos foram administrados por via oral (VO).

Na semana seguinte, o animal foi encaminhado para o oncologista veterinário que suspendeu o uso do corticóide de forma gradual e solicitou um segundo Ecocardiograma (Figura 15) e através do corte longitudinal de quatro câmaras, pode-se observar ausência de neoformação em base cardíaca.



Figura 15. Ecocardiograma realizado após corticoterapia, evidenciando corte longitudinal quatro câmaras com ausência de neoformação. Fonte: Clinica dos Animais (2019)

Após a suspensão do corticóide, o animal começou a apresentar edema em região cervical ventral e membros torácicos (Figura 16), seguido de aumento de linfonodo cervical superficial e axilar, com evolução para linfadenomegalia generalizada. Após a realização da citologia do linfonodo axilar direito, o diagnóstico foi de Linfoma Centroblástico e de acordo com os exames imaginológicos, o estadiamento foi classificado em grau III.



Figura 16. Dachshund apresentando edema na região cervical ventral e edema de membro torácico. Fonte: Arquivo pessoal (2019).

A paciente iniciou tratamento poliquimioterápico com o protocolo L-CHOP de 19 semanas, adaptado a partir de Madison-Wisconsin. Inicialmente foi utilizado L-asparaginase (400UI/kg, via intramuscular e dose única). Na primeira sessão de quimioterapia convencional foi administrado: sulfato de vincristina (0,7mg/m², via intravenosa) associada com prednisona (2mg/kg, VO, SID).

Na segunda sessão, a paciente apresentou leucopenia acentuada e optou-se pela administração de Filgrastim, na dose de 5 mcg/kg, via subcutânea, que atua como estimulante hematopoiético e após melhora significativa em 24 horas, foi prescrito Ciclofosfamida em cápsulas na dose de 250mg/m², fracionada para três dias.

Na terceira sessão foi administrado sulfato de vincristina, porém o animal não tolerou bem esse fármaco e apresentou uma severa imunossupressão (Quadro 06), com episódios de êmese, diarreia e apatia. O médico veterinário realizou reajuste do protocolo terapêutico, substituindo-o pelo sulfato de vimblastina (2 mg/m², IV).

Quadro 6. Dados hematócritos gerais realizado na paciente do caso após a terceira sessão de quimioterapia com sulfato de vincristina.

Eritograma/leucograma	Valores normais	Valores de referência*
HT (%)	38	(37 a 55)
Proteína Total (g/dl)	7.8	(5,5 a 8,0)
Leucocitos	2,1	6,0 a 17,0 mil/mm ³
Neutrófilos segmentados	798	(3.000 a 11.800)
Plaquetas (X10 ³ /μL)	536	(200 a 500)

*Fonte Valores de referência: Laboratório de análises clínica Intensive Care ®.

Após alteração do protocolo quimioterápico, o animal apresentou melhora do quadro clínico, sem imunossupressão significativa durante o nadir.

Durante o tratamento quimioterápico para o linfoma multicêntrico, a paciente apresentou no dia 12 de abril de 2019, uma neoformação cutânea bilateral na região toraco-abdominal, medindo aproximadamente (6,7cm x 5,4 cm) no lado direito e (6,0 cm x 5,5 cm) no lado esquerdo. A neoformação cutânea no formato de tumoração firme (Figura 17) apresentava eritema na forma de halo e era indolor.



Figura 17. Neoformação cutânea firme, indolor e apresentando eritema na forma de halo Fonte: Arquivo pessoal (2019)

Como o animal apresentava comprometimento sistêmico devido ao diagnóstico do linfoma multicêntrico, suspeitou-se de linfoma cutâneo. Porém o diagnóstico não foi conclusivo devido ausência do exame citológico para triagem ou histopatológico para fechar o diagnóstico, uma vez que o resultado do exame estaria comprometido, devido ao tratamento quimioterápico e corticoterapia.

Optou-se pelo uso do quimioterápico Metotrexato como tratamento terapêutico (Figura 18) na dose de 0,6 mg/m², via intravenosa, associado ao protocolo L-CHOP de 19 semanas.



Figura 18. Administração de metotrexato via intravenosa, com o uso de equipamento de proteção individual (EPI) durante a sessão de quimioterapia. Fonte: Arquivo pessoal (2019)

Após 24 horas da quimioterapia, a paciente apresentou resposta terapêutica satisfatória (Figura 19 A) e após 72 horas, a tumoração cutânea bilateral apresentou remissão completa (Figura 19 B e C).

Antes das sessões de quimioterapia, a paciente era submetida a exames laboratoriais (hemograma e bioquímico) para avaliar os níveis de leucócitos e plaquetas. Caso houvesse uma imunossupressão acentuada, com níveis séricos de leucócito abaixo de 3 (mil/mm³), o animal só poderia realizar o tratamento após recuperação do sistema imunológico.



Figura 19. A- Resultados em 24 horas após a administração de metotrexato. B e C - Ausência da tumoração cutânea bilateral 72 horas após a quimioterapia. Fonte: Arquivo pessoal (2019)

Durante as sessões de quimioterapia era administrado Cloridrato de Ranitidina, na dose de 1mg/kg, via IV e Cloridrato de Ondasentrona, na dose de 0,5mg/kg, via IV. Atuam reduzindo a secreção de ácido clorídrico e como antiemético, respectivamente e, portanto, são utilizados com o objetivo de reduzir os efeitos colaterais gerados pelos fármacos antineoplásicos.

Diante do aparecimento da doença em outro foco, tornou-se necessário reavaliar o estadiamento clínico e foram realizados novos exames imaginológicos, dentre eles: radiografia torácica nas projeções látero-lateral direito (LLD), látero-lateral esquerdo (LLE) (Figura 20 A e B.) e Ventro-dorsal (Figura 21) que apresentou padrão pulmonar compatível com a faixa etária da paciente, sem indicio de metástase.

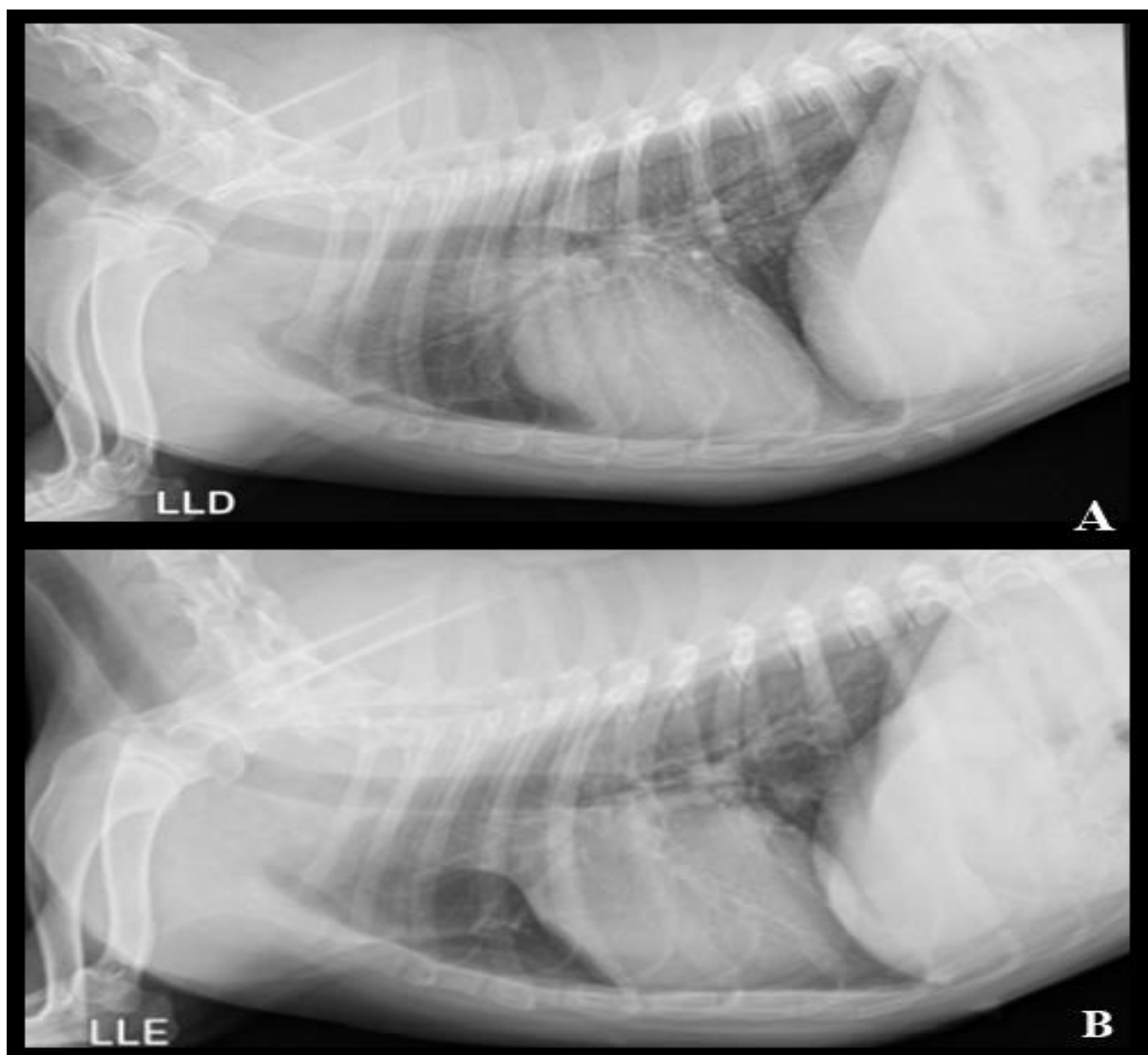


Figura 20. A- Imagem radiográfica na projeção látero-lateral direito apresentando padrão pulmonar intersticial compatível com faixa etária B- Projeção látero-lateral esquerdo sem indicio de metástase. Fonte: Provet®, 2019.



Figura 21. Imagem radiográfica na projeção Ventro-dorsal sem indicio de metástase. Fonte: Provet®, 2019.

Na ultrassonografia abdominal não foram observadas evidências de linfonodomegalias ou liquido livre na cavidade abdominal. O baço, representado na (Figura 22) e fígado apresentavam ecogenicidade preservada e dimensões normais, sem indícios de metástase. Para tanto, o estadiamento clinico foi classificado como grau III, pois o animal apresentou linfadenomegalia generalizada, mas sem comprometimento de fígado e baço.

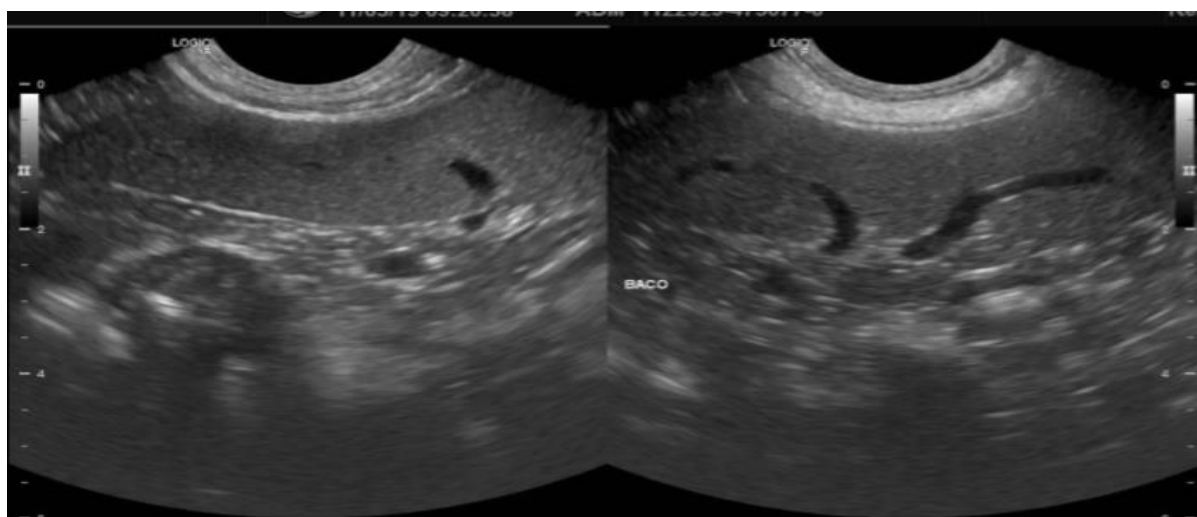


Figura 22. Ultrassonografia de baço apresentando ecogenicidade preservada e dimensões normais, sem indícios de metástase. Fonte: Provet®, 2019.

De acordo com informações fornecidas, a paciente segue em tratamento quimioterápico, com doença estável, com ausência da neoplasia cutânea e sem indícios de metástase em outros focos.

4. DISCUSSÃO

No caso relatado, a paciente da raça Dachshund, fêmea, com 8 anos de idade e do município de São Paulo/SP, apresentou faixa etária correspondente com o que a literatura cita. Porém, de acordo com Whitrow et. al., (2013) essa raça não apresenta predisposição para o linfoma. Estudos realizados por Kimura (2012) demonstraram que o estado de São Paulo apresenta um fator que predispõe essa neoplasia devido a poluição do ar.

Animais com linfoma multicêntrico, podem apresentar em estágios iniciais alterações respiratórias, como dispneia, consequente efusão pleural e aumento de volume localizado em região de mediastino/base do coração, podendo ser confundida com uma neoformação primária. Essa informação corrobora com os achados do caso descrito por Whitrow et. al., (2013). Os possíveis diagnósticos diferenciais em casos de efusão pleural incluem insuficiência cardíaca, hemotórax, piotórax ou quilotórax, além de outras neoplasias como timoma e mesotelioma (Daleck e De Nardi, 2016).

Os demais sinais clínicos apresentados confirmaram as informações citadas por Cardoso et.al. (2004), onde se observou a síndrome da veia cava cranial, quando ocorre aumento de linfonodos mediastinais, comprimindo a veia cava cranial e causando edema de cabeça, pescoço e membros torácicos.

As alterações hematológicas apresentadas durante a manifestação dos primeiros sinais clínicos, como anemia normocítica, normocrômica e tendência não regenerativa, condizem com as informações dos autores Daleck e De Nardi (2016), e estão associadas a doenças crônicas, como o câncer. As causas são variadas, e incluem alterações no metabolismo, armazenamento e disponibilidade do ferro, encurtamento da meia-vida das hemácias e, ocasionalmente, diminuição da resposta medular (North, 2009).

A trombocitopenia e leucopenia por eosinopenia, são alterações sugeridas por Vail e Thamm (2005) e a leucopenia está presente em 19% dos casos. Whitrow et. al., (2013) sugeriram que a destruição plaquetária imunomediada secundária é a causa mais comum de trombocitopenia em pacientes com câncer.

O uso dos exames imagiológicos como ultrassonografia, radiografia e ecocardiograma foram de extrema importância, pois permitiram realizar o estadiamento clínico da paciente, onde observou-se a presença de efusão pleural, e após a drenagem, foi visualizado um aumento de volume em região de mediastino/base cardíaca que teve resolução após o tratamento com corticoide. De acordo com Whitrow et al (2013) em pacientes portadores de neoplasias, a realização de exames imagiológicos auxilia no estadiamento clínico de doença e permite detectar novos focos de metástase ou não.

Com relação a manifestação cutânea, Moreno e Bracarense (2007) reforçaram a suspeita de linfoma cutâneo, quando fala que o linfoma multicêntrico pode-se infiltrar em qualquer parte do organismo e predispor a outras formas anatômicas. Porém não foi possível elucidar o caso, porque segundo Fontaine et al (2009) em cães com linfoma cutâneo, o diagnóstico é confirmado pelo histopatológico, com biópsias de pele. Optou-se por não realizar esse exame, uma vez que o resultado estaria comprometido, devido ao tratamento quimioterápico e uso de glicocorticoide associado. Outra informação que contribui para a suspeita de linfoma cutâneo, é que as manifestações clinicodermatológicas são semelhantes às descritas por Morrison (2002), apresentando nódulo de consistência firme, indolor e circunscrito por halo eritematoso.

De acordo com Graham e Myers (1999) a quimioterapia antineoplásica com lomustina ($70\text{-}90\text{mg/m}^2$) é o tratamento de eleição de cães com linfoma cutâneo, entretanto, a taxa de remissão completa geralmente não é observada. Portanto, a escolha no protocolo quimioterápico para o linfoma cutâneo, ainda é um desafio. Na paciente do caso relatado, optou-se pela quimioterapia com Metotrexato ($0,8\text{mg/m}^2$), obtendo resposta satisfatória sobre a neoformação cutânea, com remissão completa em 72 horas.

Daleck e De Nardi (2016) defendem que no protocolo quimioterápico, quando se deseja resposta rápida em casos de síndrome da veia cava cranial, é indicado o uso da l- asparginase e as respostas terapêuticas obtidas durante o tratamento da paciente, contribuíram com essa afirmação. Para o linfoma multicêntrico um protocolo bastante utilizado e que apresenta bons resultados é o L-CHOP de 19 semanas, sendo um protocolo intenso e curto, que não requer manutenção e foi adaptado a partir do protocolo de Madison-Wisconsin de 25 semanas.

Durante o tratamento quimioterápico através do protocolo o L-CHOP, pode-se observar que durante o primeiro ciclo quimioterápico, a paciente não tolerou o sulfato de vincristina, e apresentou uma severa imunossupressão, com linfopenia (contagem de leucócitos de $2.1 \times 10^3 \mu\text{L}$ vs. referência de normalidade 6×10^3 a $17 \times 10^3 \mu\text{L}$) e neutrófilos segmentados ($798 \times 10^3 \mu\text{L}$ vs. referência de normalidade 3×10^3 a $11,8 \times 10^3$).

No segundo ciclo do tratamento quimioterápico o médico veterinário realizou reajuste do protocolo terapêutico, substituindo-o pelo sulfato de vimblastina. De acordo com Rodaski (2006) com relação aos efeitos adversos dos agentes antineoplásicos, a toxicidade gastrointestinal foi observada em animais que fazem uso do Sulfato de vincristina e os seus efeitos são amenizados quando ocorre a substituição pela Vimblastina. Essa informação foi confirmada através da substituição do quimioterápico.

Segundo Fisher (2004) os cães apresentam com maior frequência, linfomas de médio a alto grau e através da classificação citológica o linfoma multicêntrico tipo centroblastico corresponde aos mais frequentes nos canídeos, cerca de 85%, o tipo histológico mais comum é

o difuso de grandes células de origem B (centroblástico ou imunoblástico). De acordo com Garrett et. al., (2002), apresentam alto grau de malignidade, pertencendo ao estágio grau III ou IV da doença. Essas informações apoiam a classificação citológica do caso descrito.

De acordo com North (2009) o estadiamento clínico e alterações cito-histológicas são fundamentais para obter o prognóstico de um cão com linfoma. Porém, apesar de apresentar resposta satisfatória no tratamento quimioterápico, o linfoma multicêntrico tem prognóstico reservado, já que as células cancerosas sofrem mutação, levando ao desenvolvimento de resistência aos quimioterápicos (Rodaski, 2006). Isso reforça o fato de que a poliquimioterapia (PQT) é modalidade terapêutica mais eficiente, levando a uma tentativa de aplicar tratamento antitumoral a todas as células resistentes.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como foi observado no caso relatado, o aprimoramento e adequação do protocolo quimioterápico de acordo com cada paciente é fundamental para um bom prognóstico e respostas terapêuticas satisfatórias. Porém, é necessário conhecimento específico e aprofundado do médico veterinário para que o tratamento seja realizado com sucesso. Após a realização de novos exames imaginológicos, pode-se concluir que a paciente apresenta doença estável, com ausência da neoformação cutânea e respostas satisfatórias ao protocolo quimioterápico L-CHOP, adaptado a partir de Madison-Wisconsin.

REFERÊNCIAS

Cardoso, M.J.L.; Machado, L.H.A.; Moutinho, F.Q.; Padovani, C.R. Sinais clínicos do linfoma canino. **Archives in Veterinary Science**, 9 (2): 19-24, 2004.

Ciclo Celular. In.: **Trabalhos para escola**. Disponível em: <<https://trabalhosparaescola.com.br/ciclo-da-mitose/ciclo-celular-2/>>. Acesso em: 09 de julho de 2019.

Couto, C.G Oncology. In R.W Nelson, & C.G Couto, **Small Animal Internal Medicine** 4th St. Louis: Elsevier, 2009, p.1143-1195.

Daleck, C. R.; De Nardi, A. B. **Oncologia em cães e gatos**. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2009, p.622-632.

Dobson, J., Samuel, S., Milstein, H., Rogers, K., Wood, J. Canine neoplasia in the UK: estimates of incidence rates from a population of insured dogs. **Journal of Small Animal Practice**, 43 (2): 240-246, 2002.

Ettinger, S.N. Principles of treatment for canine lymphoma. **Clinical Techniques in small Animal Practice**, 18 (3): 92-97, 2003.

Feitosa, F.L.F. **Semiologia Veterinária: a arte do diagnóstico**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2008, 754p.

Fisher, S.G.; Fisher, R.I. **The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma**. *Oncogene*, 23 (2): 6524-6534, 2004.

Fontaine, J.; Heimann, M.; Day, M.J. Canine cutaneous epitheliotropic T- cell lymphoma: a review of 30 cases. **Veterinary Dermatology**, 21(2): 267-275, 2009.

Fournel-fleury, C.; Magnol, J. P.; Guelfi, J. F. **Color atlas of cancer cytology of the dog and cat**. In: Conference Nationale Des Veterinaries Specialises En Petits Animaux, França: Paris, 1994. p. 243-267.

Furlanello T. Gallego C, E.L.S. Hematologic abnormalities and flow cytometric immunophenotyping results in dogs with hematopoietic neoplasia: 201 cases (2002-2006). **Veterinary Clinical Pathology**, 38 (1): 2-12, 2009.

Garret, L.D.; Thamm, D.H.; Chun, R.; Dudley, R.; Vail, D.M. Evaluation of a 6-month chemotherapy protocol with no maintenance therapy for dogs with lymphoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 16 (1):704-709, 2002.

Graham, J.C.; Myers, R.K. **Pilot study on the use of lomustine (CCNU) for the treatment of cutaneous lymphoma in dogs** In: Proceedings of the 17th Annual Forum of the College of Veterinary Internal Medicine. Chicago: EUA, p. 723, 1999.

Guedes R.M.C., Zica K.G.B., Coelho-Guedes M.I.M., Oliveira S.R. Acurácia do exame citológico no diagnóstico de processos inflamatórios e proliferativos dos animais domésticos. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.** 52: 437- 439, 2000.

Hahn, K.A.; Richardson, R.C.; Hahn, E.A.; Chrisman, C.L. Diagnostic and prognostic importance of chromosomal aberrations identified in 61 dogs with lymphosarcoma. **Veterinary Pathology**, 31: 528-540, 1994.

Junqueira, L.C.U.; Carneiro, J. **Histologia Básica**. 11.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p.129-148.

Kimura, K. C. **Linfoma canino: papel do meio ambiente**. Dissertação de Doutorado, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo 2012. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/10/10133/tde-05082013165249/pt-br.php> Acesso em: 09 de julho de 2019.

Klumb, C.E. Biologia e Patogênese dos linfomas não Hodgkin de origem B na infância: uma revisão. **Revista Brasileira de Cancerologia**. 47 (3): 291, 2002.

Lennert, K.; Feller, A.C. **Histopathology of Non-Hodgkin's Lymphomas**, 2 ed. Berlim: Springer-Verlag, 1967, 312p

Lurie, D.M.; Milner, R.J.; Suter, S.E.; Vernau, W. Immunophenotypic and cytomorphologic subclassification on T-cell lymphoma in the boxer breed. **Veterinary Immunology Immunopathology**. 15 : 102-110, 2008.

Marconato, L., Stefanello, D., Valenti, P., Bonfati, U., Comazzi, S., Roccabianca, P., Caniatti, M., Romanelli, G., Massari, F., Zini, E. Predictors of long-term survival in dogs with high-grade multicentric lymphoma. **Journal of American Veterinary Medical Association**. 238: 480-485, 2011.

Moreno, K.; Bracarense, A.P.F.R.L. Estudo retrospectivo de linfoma canino no período de 1990-2004 na região norte do Paraná. **Brazilian Journal Veterinary Research Animal Science**. 44: 46-52, 2007.

Morrison, W.B. **Cancer in Dogs and Cats**. Jackson, Wyoming: Teton NewMedia, 2th, 2002, 139-158p.

North, S., Banks, T. **Introduction to Small Animal Oncology**. Londres: Saunders Elsevier, 2009, 225-229p.

Owen, L. N. **TNM Classification of Tumors in Domestic Animals**. Geneva: World Health Organization, 1980, 47p.

Rappaport, H. **Tumors of the haematopoietic system**. In: Atlas of Tumor Pathology, 3ed., Armed Forces Institute of Pathology, Washington, 1966, 9–15p.

Raskin, R.E.; Meyer, J.D. **Canine and feline citology: a color atlas and interpretation guide**. 2^a ed. Missouri: Saunders, 2010. 456p

Rodaski, S.; De Nardi, R.B. **Quimioterapia antineoplásica em cães e gatos**. Curitiba: Maio, 2006, 44-89p.

Teske, E., Van Heerde, P., Rutteman, G., Kurzman, I.D., Moore, P. F., MacEwen, E. G. Prognostic factors for treatment of malignant lymphoma in dogs. **Journal of the American Veterinary**, 205 (12): 1722-1728, 1994.

Vail, D.M. & Thamm, D.H. Hematopoietic Tumors. In: S.J. Ettinger & E.C. Feldman **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 6 ed, Missouri: Elsevier Saunders. 2005, 732-747p.

Valli, V.E.; Moutsier-Reif, A.; Suter, S.E.; Argyle, D.; Burgess, K.; Bell, J.; Lindblad-Toh, K.; Mondiano, J. F.; Breen, M. Refining tumor-associated aneuploidy through 'genomic recoding' of recurrent DNA copy number aberrations in 150 canine non Hodgkin lymphomas. **Leukemia Lymphoma**. 52 (7) : 1321-1324, 2002.

Tizard, I, R. **Imunologia Veterinária**. 9. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. 257p.

Withrow, S.J.; Vail, M. D. Hematopoietic Tumors. In: **Small animal clinical oncology**. 5. ed. St Louis: Saunders, 2013, 622- 630p.

Zandvliet, M. **Canine lymphoma: a review**. Veterinary Quarterly, 36, 2016, 76-104p.