

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

ESCOLA DE VETERINÁRIA

Colegiado dos cursos de pós-graduação

**Alterações hematológicas e bioquímicas associadas ao diagnóstico e tratamento
do linfoma canino**

Mariana de Pádua Costa

BELO HORIZONTE

ESCOLA DE VETERINÁRIA - UFMG

2011

Mariana de Pádua Costa

**Alterações hematológicas e bioquímicas associadas ao diagnóstico e tratamento
do linfoma canino**

Monografia apresentada à Universidade
Federal de Minas Gerais como requisito
parcial do curso de Especialização em Residência
Médico-Veterinária
Área: Patologia Clínica Veterinária
Orientador: Prof. Paulo Ricardo de Oliveira Paes

BELO HORIZONTE

ESCOLA DE VETERINÁRIA – UFMG

2011

Monografia defendida e aprovada em 16 de novembro de 2011, pela Comissão

Examinadora constituída por:

Prof. Paulo Ricardo de Oliveira Paes

Presidente

Prof. Fabíola de Oliveira Paes Leme

Prof. Rubens Antônio Carneiro

SUMÁRIO

Resumo	04
Abstract	05
1 – Introdução	06
2 – Revisão de Literatura	07
2.1 – Etiologia	07
2.2 – Classificação	08
2.3 – Diagnóstico	11
2.4 – Estadiamento	12
2.5 – Alterações hematológicas e bioquímicas	13
2.6 – Tratamento	17
2.7 – Alterações hematológicas causadas pelo tratamento quimioterápico do linfoma	20
2.8 – Síndrome aguda da lise tumoral (SALT)	25
3 – Conclusão	25
4 – Referências Bibliográficas	26

Resumo

O linfoma canino, responsável por 5 a 10% de todas as neoplasias que acometem os cães, apresenta várias classificações, sendo que a mais utilizada em Medicina Veterinária é segundo a localização do tumor. O diagnóstico deve ser realizado com a utilização da punção aspirativa por agulha fina ou biópsia de tecido dos linfonodos acometidos, associado a exames complementares para realização do estadiamento clínico do paciente. O estadiamento é imprescindível para a definição do prognóstico e tratamento. O linfoma pode causar diversas alterações hematológicas e bioquímicas, principalmente relacionadas às síndromes paraneoplásicas, como anemia, hipercalcemia e hipergamaglobulinemia. O linfoma é quimiossensível e, na maioria das vezes, o tratamento mais indicado é a poliquimioterapia. No entanto, podem ocorrer efeitos colaterais em decorrência do tratamento. O mais preocupante é a toxicidade hematológica como a mielossupressão. Os menores valores dos componentes sanguíneos ocorrem no nadir de cada droga e a recuperação da medula óssea ocorre em cerca de 21 dias. É importante ter cautela durante o tratamento quimioterápico. A realização de hemogramas é a principal forma de controle e acompanhamento da mielossupressão causada por agentes quimioterápicos. O objetivo desse trabalho é realizar uma revisão de literatura acerca do linfoma canino enfatizando as alterações hematológicas e bioquímicas associadas à doença e decorrentes do tratamento quimioterápico.

Palavras-chave: cão, linfoma, quimioterapia, hematologia.

Abstract

Canine lymphoma represents 5 to 10% of all neoplasms that affect dogs. It presents various classifications, and the classification according to location is the most widely used in veterinary medicine. Diagnosis should be performed with the use of fine needle aspiration or biopsy of affected lymph nodes associated with additional tests to perform complementary exams for staging the patient. Staging is essential for defining prognosis and treatment choice. Lymphoma can cause various hematological and biochemical changes, especially those related to paraneoplastic syndromes such as anemia, hypercalcemia and hypergammaglobulinemia. Lymphoma is a chemo-sensitive neoplasm and in most cases chemotherapy with a combination of several anticancer drugs is the most suitable. However side effects can occur as a result of treatment. Haematological toxicity with myelosuppression is the most worrying side effect. The lowest values of blood components occur at the nadir of each drug. Bone marrow recovery occurs in about 21 days. It is important to be cautious during chemotherapy. Performance of blood tests is a form of control and follow-up of myelosuppression caused by chemotherapeutic agents. The aim of this study is to perform a literature review with emphasis on the hematological and biochemical changes associated with canine lymphoma and due to chemotherapy treatment of this disease.

Key-words: dog, lymphoma, chemotherapy, hematology.

1. Introdução

A oncologia é uma área que, nos últimos anos, apresentou grande crescimento na medicina veterinária. Isto se deve ao aumento da expectativa de vida dos cães e gatos, o que aumenta a exposição aos fatores de risco para a formação de tumores nestas espécies. Este aumento da expectativa de vida está relacionado aos avanços na nutrição, no diagnóstico e no tratamento de doenças, além da maior importância dada às medidas preventivas, como vacinações e vermifugações. Atualmente muitos animais de companhia fazem parte do núcleo familiar, gerando em seus proprietários maior preocupação e cuidado em relação a eles, o que favorece o diagnóstico cada vez mais precoce dos processos tumorais. Um estudo realizado no Rio Grande do Sul observou que 7,8% da *causa mortis* dos cães e 32% das mortes de cães com mais de 10 anos de idade estão associadas às neoplasias (FIGHERA, 2008).

O linfoma, ou linfossarcoma, é a neoplasia hematopoiética mais comum em cães, representando 83% das neoplasias malignas sanguíneas (COUTO, 1985) e 5 a 10% de todas as neoplasias que acometem

os cães (DOBSON & GORMAN, 1993). O linfoma origina-se em órgãos hematopoiéticos sólidos, diferenciando-se das leucemias linfóides por não ter origem na medula óssea (FURIE, 1993).

O linfoma em cães é classificado em multicêntrico, mediastinal, alimentar, cutâneo e extranodal, de acordo com a sua localização. Mas existem outras formas de classificação, que se baseiam no imunofenótipo (T ou B) e morfologia das células tumorais.

Como o linfoma é uma neoplasia quimiosensível, a quimioterapia antineoplásica convencional representa, na grande maioria dos casos, a primeira escolha de tratamento. A terapia antineoplásica, tradicionalmente se baseia no interrompimento do crescimento e/ou destruição das células tumorais. No entanto, os fármacos utilizados não agem exclusivamente nessas células provocando efeitos colaterais relacionados à citotoxicidade em outras células do corpo. Deve haver um equilíbrio entre a atividade citotóxica nas células tumorais e nos tecidos normais do paciente.

Diferentes protocolos são utilizados para o tratamento do linfoma canino e sua escolha depende do paciente, do estágio da doença, do proprietário e do médico

veterinário envolvido. Independente do tratamento escolhido, os animais devem ser monitorados para observação da toxicidade nos tecidos normais. O tratamento quimioterápico combinando várias drogas antineoplásicas mostra-se mais eficaz no tratamento do linfoma, principalmente quando este apresenta um estadiamento mais avançado, pois proporciona um maior tempo de remissão da doença e aumento da sobrevida do animal.

A mielossupressão é um dos efeitos colaterais mais preocupantes associado à quimioterapia antineoplásica, sendo observada principalmente na contagem de leucócitos do sangue, devido ao menor tempo de meia-vida circulante destas células. A imunossupressão torna os animais mais susceptíveis às infecções oportunistas, podendo ser necessária a hospitalização do paciente durante o tratamento. A mielotoxicidade também atinge os outros componentes sanguíneos podendo causar anemia e trombocitopenia. Os efeitos mielotóxicos constituem, portanto, um fator dose limitante para a quimioterapia.

O objetivo desse trabalho é realizar uma revisão de literatura acerca do linfoma canino enfatizando as alterações hematológicas e bioquímicas associadas à

doença e decorrentes do tratamento quimioterápico.

2. Revisão de literatura

2.1 Etiologia

O linfoma canino é uma neoplasia maligna hematopoiética que tem origem em células linfóides de tecidos extramedulares (VAIL & YOUNG, 2007), caracterizando-se pela proliferação clonal de linfócitos malignos. Geralmente, esta enfermidade apresenta um curso agressivo com evolução rápida (FOURNEL-FLEURY C. et al., 1997).

Os fatores predisponentes para o desenvolvimento do linfoma canino ainda não são bem definidos, mas a doença parece apresentar etiologia multifatorial. A predisposição racial é bem documentada e a diferença na prevalência entre os imunofenótipos (T e B) indica o envolvimento de um componente genético (MODIANO et al., 2005), sendo as raças Boxer, Basset Hound, São Bernardo, Scottish terriers, Bulldogs, Poodle e Pastor Alemão, as mais acometidas (VAIL & YOUNG, 2007). As mutações genéticas, incluindo aberrações cromossômicas, ativação de proto-oncogenes e inibição de fatores anti-tumorais (VELDOHEN et al., 1998) têm sido associadas à doença. Os

agentes infecciosos também podem estar relacionados à carcinogênese biológica do linfoma (VAIL & YOUNG, 2007), enquanto o contato com herbicidas, principalmente o 2,4 ácido diclorofenoxiacético (FOURNEL-FLEURY et al., 2002), e a exposição a campos magnéticos têm sido estudados como fatores ambientais que poderiam atuar como iniciadores no desenvolvimento do linfoma canino. A imunossupressão também tem sido associada com o aumento do risco do animal desenvolver a doença. Os animais mais acometidos pelo linfoma são aqueles que estão na meia idade (entre seis e sete anos), mas a doença pode atingir cães de todas as idades (TESKE et al., 1994).

2.2 Classificação

O linfoma pode ser classificado de diferentes formas, de acordo com o imunofenótipo, as características morfológicas e a localização dos tumores.

Em relação ao imunofenótipo, o linfoma é classificado como de células T, que apresentam pior prognóstico, menor sobrevida e menor prevalência em cães, quando comparado ao linfoma de células B (VAIL & YOUNG, 2007). Uma das explicações para que o linfoma de células B seja mais comum é devido à frequência

elevada de rearranjos genômicos ocorrentes para a produção de imunoglobulinas, tornando estas células mais susceptíveis às alterações malignas (TASCA et al., 2009). Modiano et al. (2005), realizando um estudo com 1.263 cães portadores de doenças linfoproliferativas, relataram prevalência de 61,4% para o imunofenótipo B e 38,6% para o T, observando nítida predisposição racial para o desenvolvimento das desordens linfoproliferativas do tipo T ou B, já que as raças Basset-hound, Rottweiler e Cocker Spaniel apresentam tipo B em mais de 90% dos casos, enquanto as raças Shih-Tzu e Yorkshire Terrier apresentam maior desenvolvimento das doenças em células T.

O linfoma canino pode ser classificado também conforme as suas características morfológicas. Conforme a terminologia humana, o linfoma pode ser dividido em duas categorias – “Hodgkin” e “não-Hodgkin” – devido à presença ou não de células gigantes multinucleadas, conhecidas como células de Reed-Stenberge. Nos cães, 90% dos casos de linfoma são do tipo “não-Hodgkin” (DALECK et al., 2009). A classificação segundo o padrão histológico de crescimento (folicular ou difuso) não é muito aplicada na medicina veterinária devido à pequena quantidade de casos com

crescimento folicular nos cães (GREENLEE et al., 1990).

A classificação do linfoma quanto ao tipo e grau de diferenciação celular pode ser realizada para determinar o prognóstico do paciente. Linfomas de médio a alto grau respondem melhor ao tratamento quimioterápico devido ao maior índice de proliferação celular, mas apresentam um pior prognóstico, com evolução mais rápida. (DALECK et al., 2009). Os linfomas classificados citologicamente com alto grau de malignidade podem ser do tipo centroblástico, imunoblástico ou linfoblástico. O centroblástico apresenta células grandes com núcleo redondo e periférico e nucléolos múltiplos. O imunoblástico é caracterizado pela proliferação neoplásica de células médias a grandes, núcleo único e central com cromatina vesicular. O linfoma linfoblástico apresenta células pequenas a médias com núcleo redondo ou oval e alto índice mitótico. Por outro lado, os linfomas de baixo grau de malignidade podem ser caracterizados como linfocíticos, centrocíticos, centrocítico-centroblásticos e os menos comuns linfoplasmocítico e linfoplasmocitóide. O linfoma linfocítico apresenta células pequenas com núcleos redondos e pequenos sem nucléolo evidente. O centrocítico caracteriza-se pela

proliferação neoplásica de células pequenas, com núcleos pequenos clivados irregularmente e com cromatina densa. O linfoma centrocítico-centroblástico por fim, apresenta população celular bimórfica contendo células grandes com núcleo não clivado e pequenas com núcleo clivado. Essa classificação foi proposta por Kiel (ROCHA et al., 2010).

Greenlee et al. (1990) pesquisaram 176 cães com linfoma e encontraram os seguintes resultados para a classificação morfológica utilizando o sistema de classificação de Kiel (Quadro 1).

Quadro 1: Classificação morfológica do linfoma em 176 cães (adaptado de GREENLEE et al., 1990).

<u>Classificação</u>	<u>Número de animais</u>	<u>% de animais</u>
Baixo grau de malignidade	43	24,4
Linfocítico	12	6,8
Linfoplasmocítico	3	1,7
Linfoplasmocitóide	3	1,7
Centroclítico	7	4
Centroblástico-centroclítico	18	10,2
Alto grau de malignidade	133	75,6
Centroblástico	83	47,2
Linfoblástico de células T	1	0,6
Linfoblástico de células B	4	2,3
Imunoblástico	45	25,6

Os dados dispostos na tabela 1 demonstram a maior ocorrência de linfomas de alto grau de malignidade quando comparados aos de baixo grau de malignidade. Greenle et al. (1990) também correlacionaram esses dados com a resposta ao tratamento utilizado e observaram que pacientes com linfomas de maior grau de malignidade obtiveram maior taxa de remissão e maior tempo de sobrevivência quando comparados aos de baixo grau de malignidade.

No entanto, em Medicina Veterinária, o linfoma é frequentemente classificado conforme a sua localização. Considerando a migração contínua de linfócitos pelos tecidos do organismo, o linfoma pode se desenvolver em qualquer órgão (VAIL & YONG, 2007). De forma geral, é possível definir cinco apresentações com comportamento biológico e prognóstico distintos: multicêntrica, mediastinal, alimentar, cutânea e extra-nodal (DALECK et al., 2009).

A forma multicêntrica, identificada em 80% dos cães com linfoma, caracteriza-se pelo acometimento regional ou generalizado dos nódulos linfáticos superficiais e profundos, podendo acometer também os linfonodos crânio-mediastinais (DALECK et al., 2009). A maioria dos animais encontram-se assintomáticos e apresentam apenas linfadenomegalia não justificada, mas cerca de 20-40% podem desenvolver emagrecimento progressivo, inapetência, letargia e febre. Em estadiamento avançado observa-se infiltração de linfócitos malignos nos pulmões (HAWKINS et al., 1993), fígado e baço (VAIL & YOUNG, 2007).

O linfoma mediastinal caracteriza-se pelo envolvimento dos linfonodos mediastinais e/ou o timo. Atinge apenas 5% dos cães com linfoma e, geralmente,

apresenta prognóstico desfavorável, uma vez que é frequentemente associado ao imunofenótipo T (RUSLANDER et al., 1997). A sintomatologia clínica é inespecífica, mas os animais podem apresentar tosse, dispnéia e edema de face, devido ao aumento dos linfonodos mediastinais e torácicos (DALECK et al., 2009).

A infiltração de linfócitos malignos no trato gastrointestinal, mais comumente de origem T, caracteriza o linfoma do tipo alimentar, que representa 5-7% dos linfomas no cão e apresenta como sinais clínicos: emagrecimento, perda de peso e hipoproteinemia associados à síndrome de má-absorção (VAIL & YOUNG, 2007; DALECK et al., 2009).

A apresentação cutânea, solitária ou generalizada é, sem dúvida, a mais complexa do ponto de vista terapêutico. Pode ser classificado em epiteliotrópico, com invasão da epiderme, geralmente de origem T e também conhecido como micose fungóide, ou não-epiteliotrópico, com infiltração na derme e geralmente de origem B (VAIL & YOUNG, 2007). O linfoma cutâneo é raro no cão e a sintomatologia é extremamente variável, Scott et. al. (2001) definiram uma classificação em quatro categorias conforme os sinais clínicos: (1) eritroderma

exfoliativo, com eritema generalizado, descamação, despigmentação e alopecia com formação de manchas, placas e nódulos tumorais; (2) apresentação mucocutânea na boca, plano nasal e pálpebras, com eritema, despigmentação e alopecia; (3) formação de placas ou nódulos solitários ou múltiplos crostosos a ulcerados, associados à eritema e descamação; (4) doença ulcerativa da mucosa oral (linfoma cutâneo oral). O linfoma não-epiteliotrópico pode-se apresentar ainda nas formas vasoinvasiva e intravascular (SMITH et al., 1996; VANGESSEL et al., 2000).

O linfoma hepatoesplênico é incomum em cães, sendo geralmente de origem T. É uma forma extremamente agressiva, tendo pouca resposta ao tratamento quimioterápico (VAIL & YOUNG, 2007).

A zona marginal representa um compartimento de células B anatomicamente distinto nos tecidos linfóides. O linfoma esplênico originário dessa região em particular, normalmente é do tipo B, e apresenta melhor prognóstico no cão quando se associa cirurgia e quimioterapia (STEFANELLO et al., 2011).

O linfoma extranodal, geralmente de origem T, ocorre em órgãos que se encontram fora do sistema linfático, incluindo sistema nervoso, coração, olhos, nasofaringe, ossos, olhos, testículo, entre outros (VAIL & YOUNG, 2007).

2.3 Diagnóstico

O diagnóstico é realizado através da associação do exame clínico e exames complementares.

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) dos linfonodos superficiais ou drenagem de líquidos cavitários (torácico, ascítico ou cerebrospinal) representa a melhor conduta antes de se instituir o tratamento, uma vez que, na maioria dos casos, a avaliação citopatológica permite o diagnóstico da enfermidade, direcionando o tratamento (HAWKINS et al., 1993; VAIL & YOUNG, 2007). À citologia, geralmente, observam-se células linfóides grandes, podendo apresentar nucléolos evidentes e basofilia citoplasmática. A biópsia incisional ou excisional pode ser realizada para a caracterização histológica do linfoma. As técnicas de imunocitoquímica/imunohistoquímica podem ser utilizadas, no exame citológico e histopatológico, respectivamente, para a identificação do imunofenótipo celular e

melhor definição do prognóstico do paciente (VAIL & YOUNG, 2007).

A utilização de outros exames complementares é imprescindível, podendo ser realizadas técnicas de diagnóstico por imagem como ultrassonografia e radiografia que são importantes para a visualização de alterações em linfonodos e órgãos internos sendo fundamentais para o estadiamento clínico do paciente. O reconhecimento de anormalidades hematológicas e bioquímicas, a partir de análises laboratoriais, é essencial para oferecer o tratamento suporte adequado ao paciente (VAIL & YOUNG, 2007).

Após o estabelecimento do diagnóstico de linfoma, é fundamental a punção de medula óssea para realização de um mielograma, que auxiliará o estadiamento e definição do prognóstico para o paciente. A diferenciação entre linfoma multicêntrico com envolvimento da medula óssea e leucemia linfoblástica é difícil de ser realizado (VAIL & YOUNG, 2007).

2.4 Estadiamento

O estadiamento do linfoma deve ser realizado após a confirmação do diagnóstico para definição do prognóstico e escolha da melhor abordagem terapêutica (DALECK et al., 2009). Geralmente, o

diagnóstico é feito nos estadiamentos mais avançados devido à dificuldade dos proprietários em identificar os estádios iniciais (GREENLEE et al., 1990).

A coleta e análise da medula óssea e o ultrassom abdominal, associados com o hemograma, perfil bioquímico e a punção aspirativa por agulha fina dos linfonodos já realizados para o diagnóstico, auxiliam a definição do estágio em que a doença se encontra (VAIL & YOUNG, 2007).

O estadiamento do linfoma foi padronizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e é classificado da forma descrita no quadro 2 (VAIL & YONG, 2007):

Quadro 2: Estadiamento do linfoma em animais domésticos, segundo a Organização Mundial de Saúde (VAIL & YOUNG, 2007)

Estádio	Aspectos clínicos
I	Envolvimento de um único nódulo ou tecido linfático.
II	Envolvimento regional dos nódulos linfáticos.
III	Envolvimento generalizado dos nódulos linfáticos.
IV	Estádios I, II ou III com envolvimento do fígado e/ou baço

V	Estádios I, II, III ou IV com envolvimento inicial do sistema nervoso central e/ou medula óssea
a = sem sinais sistêmicos; b = com sinais sistêmicos. As letras a e b são subclassificações de todos os estádios	

Em um estudo realizado por Madewell (1985), dos 75 casos de linfoma canino, 20 animais (26,7%) se encontravam no estágio IV e 27 (36%) no estágio V, o que confirma a maior ocorrência de linfoma canino em estádios mais avançados no momento em que a doença é diagnosticada.

2.5 Alterações hematológicas e bioquímicas:

A maioria das alterações hematológicas e bioquímicas associadas ao linfoma canino são provocadas por síndromes paraneoplásicas. Estas síndromes são manifestações clínicas que não estão diretamente relacionadas ao tumor primário e seus focos metastáticos, mas que desaparecem quando o tumor é retirado ou controlado. As síndromes paraneoplásicas não se relacionam com a invasividade do tumor e nem com disfunções no órgão acometido mas podem ser associadas a maior morbidade, estadiamento clínico mais avançado e pior prognóstico (MANGIERI, 2009).

Uma vez que determinadas síndromes paraneoplásicas ocorrem com maior frequência em determinadas neoplasias, essas manifestações podem ser de grande auxílio no diagnóstico. No caso do linfoma, diversas manifestações paraneoplásicas podem ocorrer, com destaque para hipercalcemia e anemia. (RAMOS et al., 2008).

A síndrome hipercalcêmica humoral maligna, ou hipercalcemia paraneoplásica é relatada em 40% dos pacientes com linfoma, sobretudo nos de origem T, sendo comumente identificada nos animais domésticos com linfoma mediastinal (VAIL & YOUNG, 2007). O linfoma canino é a principal causa de hipercalcemia em cães, embora essa alteração possa ocorrer também associada a outras neoplasias, hiperadrenocorticismos, insuficiência renal primária, osteomielite séptica, hiperparatireoidismo primário e hiperproteinemia (WELLER et al., 1992). A hipercalcemia no linfoma ocorre devido a produção de substâncias tumorais que mimetizam o paratormônio (proteína semelhante ao paratormônio – PTHrP) e promovem a reabsorção e mobilização óssea do cálcio (KUBOTA et al., 2002). Para o diagnóstico dessa síndrome paraneoplásica deve-se realizar a dosagem de cálcio total corrigido, que é calculado

através de uma fórmula na qual subtrai-se de 4,0 o valor encontrado de albumina e multiplica-se por 0,8, o resultado deve ser somado ao cálcio sérico, encontrando-se assim o cálcio total. A hipercalcemia pode ser classificada como discreta (12-15 mg/dl), moderada (15-18 mg/dl) e intensa (acima de 18 mg/dl). A hipercalcemia discreta geralmente não apresenta sintomatologia clínica, mas a partir de 15mg/dl podem surgir sinais como poliúria/polidipsia, letargia, hiporexia e fraqueza. As dosagens de cálcio superiores a 18 mg/dl podem cursar com arritmias cardíacas e óbito (DALECK et al., 2009).

A persistência da hipercalcemia pode provocar o desenvolvimento de insuficiência renal por diminuição da filtração glomerular, que é agravada pela desidratação, cursando com degeneração, necrose e calcificação desse órgão. A hipercalcemia também pode provocar mineralização de outros tecidos moles, além de diminuição do apetite e ocorrência de fraturas ósseas espontâneas (DALECK et al., 2009).

Outra síndrome paraneoplásica comum no linfoma é a hipergamaglobulinemia. O linfoma é conhecido como secretor de globulinas, principalmente IgG, IgM e IgA (FIGHRERA et al., 2002). O aumento

intenso de globulinas no sangue provoca uma hiperviscosidade sanguínea com conseqüências variadas. O aumento de proteínas no sangue, principalmente imunoglobulinas, leva a alterações no hemograma, com empilhamento das hemácias formando rouleaux. O excesso de proteínas pode provocar alterações glomerulares, identificadas através da proteinúria no exame de rotina de urina, com conseqüente hipoalbuminemia (MANGIERI, 2009). A hiperviscosidade também leva a redução da perfusão sanguínea, podendo provocar descolamento e hemorragias na retina, assim como hipóxia cerebral com depressão do sistema nervoso central, convulsões e coma. A hipergamaglobulinemia também interfere na coagulação sanguínea devido à inibição de alguns fatores da coagulação e interferência na função plaquetária podendo ocasionar trombopatias (FIGHERA et al., 2002).

A anemia da doença crônica é uma síndrome paraneoplásica observada em cerca de um terço dos cães com linfoma (DOBSON & GORMAN, 1993), sendo associada com um prognóstico pior. (BERGMAN, 2007; MILLER et al., 2009). A anemia da doença crônica, no entanto, não é exclusiva do câncer, podendo ocorrer também em doenças inflamatórias e

infecciosas (MANGIERI, 2009). Trata-se de uma anemia normocítica normocrômica arregenerativa, geralmente discreta à moderada. Apresenta mecanismos multifatoriais como resultado do seqüestro de ferro, redução da meia-vida dos eritrócitos e decréscimo da eritropoiese (FELDMAN et al.,1981; MILLER et al., 2009).

No sítio inflamatório, ocorre a produção, pelos neutrófilos, de interleucina-1, que promove o aumento de lactoferrina, uma proteína semelhante à transferrina, que compete com ela por ter maior afinidade pelo ferro. A lactoferrina não transfere o ferro para as células hematopoiéticas e é fagocitada por macrófagos, bloqueando a utilização de ferro armazenado. Os macrófagos ativados produzem fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa), que induz a liberação de uma proteína de fase aguda, a apoferritina, que, assim como a lactoferrina, liga-se ao ferro sendo fagocitada pelos macrófagos, tornando o ferro indisponível para a formação da hemoglobina (CANÇADO & CHIATTONE, 2002).

O decréscimo da sobrevivência das hemácias ocorre devido ao aumento de interleucina-1, que provoca hemólise seletiva de hemácias jovens no sistema reticuloendotelial. O processo neoplásico também desencadeia uma hiperatividade do

sistema fagocítico mononuclear (STOCKHAM & SCOTT, 2011) que, associado ao dano oxidativo à membrana das hemácias, resulta em diminuição do tempo de sobrevivência dessas células. Cães com linfoma podem apresentar também episódios de febre, como síndrome paraneoplásica, fator que também diminui a sobrevivência das hemácias (DALECK et al., 2009).

A redução da eritropoiese, em cães com linfoma, está associada a uma deficiência relativa de eritropoetina (EPO). Normalmente, não há prejuízo na produção de EPO, que pode inclusive estar aumentada. No entanto, a produção de anticorpos anti-EPO e liberação de citocinas inflamatórias, impedem a atividade normal da EPO. Além disso, a maior exposição ao TNF-alfa (fator de necrose tumoral-alfa) diminui a formação de colônias eritróides e a afinidade dessas colônias à eritropoietina reduzindo ainda mais a eritropoiese (MANGIERI, 2009).

Pode ocorrer também, embora com menor frequência, anemia hemolítica imunomediada devido à alteração morfológica/fragmentação dos eritrócitos ou aderência de imunocomplexos e imunoglobulinas à superfície dos eritrócitos. Estes casos, não caracterizam uma síndrome paraneoplásica, mas

observam-se também, hemoglobinúria, hepatoesplenomegalia e icterícia (DALECK et al., 2009).

A resposta dos leucócitos é variável. A presença de linfócitos atípicos ou linfoblastos circulantes sugerem invasão da medula óssea, que pode cursar com linfocitose ou linfopenia (VAIL & YOUNG, 2009). Um estudo realizado na Califórnia analisou anormalidades hematológicas e na medula óssea em 75 cães com linfoma multicêntrico e observou linfócitos atípicos ou imaturos no sangue periférico em 65% dos animais estudados, invasão de linfócitos anormais na medula em 36% dos casos e linfocitose em 10% dos casos (MADEWEEL, 1985).

A leucocitose neutrofílica paraneoplásica, identificada como uma reação leucemóide, é descrita nos pacientes caninos com linfoma (BERGMAN, 2007). Essa síndrome está associada à liberação, pela célula neoplásica, de fatores estimuladores de colônia, com aumento da liberação de bastonetes pela medula óssea. Essa condição deve ser diferenciada de leucemias verdadeiras, infecções secundárias e focos inflamatórios associados à neoplasia (MANGIERI, 2009).

A leucopenia, embora menos frequente pode ocorrer em decorrência da

redução da meia-vida dos leucócitos circulantes e mielossupressão pela ação de citocinas inflamatórias (BERGMAN, 2007). No entanto, a leucopenia encontra-se mais associada à invasão tumoral na medula óssea e mielossupressão induzida por agentes citostáticos do que a uma síndrome paraneoplásica propriamente dita (MANGIERE, 2009).

É comum encontrar trombocitopenia em cães com linfoma (FURIE, 1993), sendo observada em 72% dos casos (RALLIS et al., 1992). Essa alteração pode ser resultante da invasão de células neoplásicas na medula óssea, e não caracteriza uma síndrome paraneoplásica. A trombocitopenia também pode ser resultante de destruição plaquetária imunomediada secundária que ocorre comumente em pacientes com câncer (SCOTT et al., 2001).

Cápua et al (2011) realizaram um estudo com 18 cães com linfoma e observaram que 61% desses animais apresentaram anemia, 55,5% trombocitopenia, 38,8% leucocitose e 22,2% apresentaram leucopenia demonstrando a resposta leucocitária variável nesses casos e a alta ocorrência de anemia e trombocitopenia nesses animais (FIGHRERA, 2008).

2.6 Tratamento:

A quimioterapia com agentes únicos (monoquimioterapia) pode ser utilizada no tratamento do linfoma canino, mas normalmente, apresenta tempo de remissão reduzido quando comparados à combinação de drogas utilizadas na poliquimioterapia. No entanto, a utilização de doxorubicina como agente único pode promover resultados semelhantes em pacientes de estadiamento inicial (DALECK et al., 2009). A prednisona é uma droga que apresenta relevância no tratamento do linfoma canino, sendo incluída em diversos protocolos propostos pela literatura (RODASKI & DE NARDI, 2004). No entanto, a utilização da prednisona como agente único deve ser evitada. O uso isolado induz períodos de remissão curtos e seleção de populações celulares mais resistentes, prejudicando a resposta ao tratamento quimioterápico completo. Cães portadores de linfoma, cujos proprietários não apresentam condições financeiras viáveis para o tratamento quimioterápico padrão ou que se preocupam com as restrições atribuídas ao uso dessas medicações podem se beneficiar do uso da prednisona, com melhora da qualidade de vida, mas sem alteração significativa na sobrevida (VAIL & YOUNG, 2007).

Considerando a natureza sistêmica do linfoma, a modalidade terapêutica mais eficaz é a poliquimioterapia fundamentada em três etapas: indução, manutenção e resgate (CHUN et al., 2007). Na fase de indução utiliza-se doses maiores e menor intervalo entre as sessões objetivando menor resistência aos fármacos (DALECK et al., 2009). A fase de manutenção tem o objetivo de manter a remissão clínica da doença pelo maior tempo possível. Quando ocorre a recidiva, a tentativa de um re-indução (resgate) deve ser feita utilizando drogas diferentes com um curso agressivo de quimioterapia. A combinação de várias drogas previne ou retarda o desenvolvimento de resistência das células neoplásicas e aumenta a eficácia antitumoral (CHUN et al., 2007). Teoricamente, a utilização de múltiplas drogas, permite redução das doses tóxicas, no entanto, estudos têm demonstrado aumento dos efeitos colaterais em detrimento da quimioterapia com agentes únicos (RODASKI & DE NARDI, 2004; VAUGHAN et al., 2007)

A remissão completa é observada em 60-90% dos pacientes, com tempo médio de sobrevivência de seis a doze meses, dependendo do protocolo utilizado (VAIL & YOUNG, 2007). Diversos protocolos têm sido propostos e a escolha depende do

custo, tempo disponível, eficácia, toxicidade e experiência do clínico. Protocolos de indução utilizando ciclofosfamida, vincristina e prednisona (COP) têm sido largamente utilizados, mas a adição da doxorrubicina ao protocolo (sigla CHOP) proporciona maior tempo livre de doença (TESKE et al., 1994). Hosoya et al. (2007), observou que a adição de doxorrubicina no tratamento foi capaz de prolongar o tempo da primeira remissão de 94 para 174 dias. Assim sendo, diversos protocolos de indução utilizando essas drogas tem sido propostos com destaque para os dois protocolos dispostos nos quadros 3 e 4.

Quadro 3: Protocolo ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona para o tratamento de linfoma em cães (adaptado de RODASKI & DE NARDI, 2004).

Dia	Prednisona*	Ciclofosfamida	Doxorrubicina	Vincristina
	2mg/kg VO	200mg/m ² IV ou VO	30mg/m ² IV**	0,5- 0,75mg/ m ² IV
1°	X	X	X	
7°	X			X
15°	X			X
21°	Repetir todo o ciclo acima num total de 3 a 6 vezes.			

* Diariamente na dose de 2mg/kg na primeira semana, 1,5mg/kg na segunda semana e 1mg/kg da terceira semana em diante.

** Utilizar dose de 1mg/kg IV, para cães menores que 10kg..

Quadro 4: Protocolo ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona em 19 semanas utilizado em cães com linfoma (adaptado VAIL & YOUNGail, 2007).

Semana de administração	Prednisona* 2mg/kg VO	Ciclofosfamida 250mg/m ² IV	Doxorubicina 30mg/m ² IV	Vincristina 0,7mg/m ² IV
1ª	X			X
2ª	X	X		
3ª	X			X
4ª	X		X	
5ª	X			
6ª	X			X
7ª	X	X		
8ª	X			X
9ª	X		X	
10ª	X			
11ª	X			X
12ª	X	X		
13ª	X			X
14ª	X		X	
15ª	X			
16ª	X			X
17ª	X	X		
18ª	X			X
19ª	X		X	

* Diariamente na dose de 2mg/kg na primeira semana, 1,5mg/kg na segunda semana e 1mg/kg da terceira semana em diante.

Segundo Vail e Young (2007) o protocolo CHOP em 19 semanas não

necessita de terapia de manutenção, caso a remissão seja completa após o tratamento. No entanto, protocolos de manutenção, tem sido propostos com uso contínuo, por até dois anos, de clorambucil na dose de 2-6mg/m² VO a cada 48 horas e vincristina na dose de 0,5-0,75mg/m² IV a cada três semanas. Após 10 meses, a vincristina pode ser administrada a cada seis semanas, até completar dois anos (RODASKI & DE NARDI, 2004).

Outro protocolo utilizado para o tratamento quimioterápico do linfoma é o da University Wisconsin Madison que é similar ao protocolo de 19 semanas (quadro 4) com o acréscimo da L-asparaginase no início do tratamento e duração prolongada. Inicialmente, esse protocolo é realizado em 25 semanas, mas podem ser realizadas repetições das sessões 11 à 25 a cada três semanas, totalizando 104 semanas de tratamento. Os cães tratados com esse protocolo apresentam alta taxa de remissão completa (84%) sobrevida de 50% até um ano após o início do tratamento e 24% de sobrevida até 2 anos (CHUN et al., 2007).

Na terapia de resgate, recomenda-se a utilização de agentes citostáticos que ainda não foram utilizados nos protocolos anteriores, com destaque para Lomustina, Clorambucil e L-asparaginase (RODASKI & DE NARDI, 2004). Normalmente, o

tempo de remissão é mais curto a cada terapia de resgate implementada, sendo observada também uma menor taxa de remissão (40-50%) em relação ao tratamento de indução (VAIL & YOUNG, 2007).

2.7 Alterações hematológicas causadas pelo tratamento quimioterápico do linfoma

Os quimioterápicos antineoplásicos interferem no ciclo celular, interrompendo a proliferação ou induzindo a apoptose das células neoplásicas (RODASKI & DE NARDI, 2004). No entanto, a ação não é seletiva para as células tumorais, de forma que as demais células do organismo, em especial aquelas com maior taxa de proliferação, são também acometidas (CHUN et al., 2007). A utilização de agentes quimioterápicos deve buscar um equilíbrio entre a atividade citotóxica tumoral máxima e a toxicidade aceitável para os demais tecidos do paciente (RODASKI & DE NARDI, 2004). Para que isso ocorra, os medicamentos devem ser administrados em doses máximas toleradas (DMT) e durante o menor tempo possível. O intervalo entre as sessões deve respeitar um período mínimo de recuperação das funções normais do paciente, considerando,

principalmente, a recuperação medular (RODASKI et al., 2009).

A toxicidade dos agentes quimioterápicos relaciona-se à destruição de células em divisão, liberação de espécies reativas de oxigênio, reações de hipersensibilidade, efeitos necrosantes entre outras reações (RODASKI & DE NARDI, 2004). A ação tóxica do tratamento antineoplásico nos animais pode atingir o sistema gastrointestinal cursando com vômito, náusea, anorexia e diarreia. A toxicidade dermatológica é mais raramente observada em cães, mas pode haver necrose, hiperpigmentação e alopecia. Reações anafiláticas são relatadas principalmente após o uso da L-asparaginase e Doxorubicina, mas efeitos nefrotóxicos e cardiotoxicos também podem ser observados (COUTO, 2006).

A mielossupressão é uma das conseqüências mais graves decorrentes da quimioterapia. A mielossupressão, secundária a utilização de agentes citotóxicos, decorre da destruição ou interrupção da divisão das células-tronco presentes na medula óssea (RODASKI & DE NARDI, 2004). Estas células sofrem proliferação e diferenciação constante para a formação das células sanguíneas, representando um alvo natural para os

efeitos dos fármacos antineoplásicos (CHUN et al., 2007).

A mielossupressão é caracterizada pelo rápido decréscimo nas contagens de leucócitos (leucopenia), plaquetas (trombocitopenia) e hemácias (anemia). Os leucócitos, por apresentarem a menor meia-vida intravascular (cerca de seis horas) são as células que apresentam os efeitos mais perceptíveis à ação de citostáticos (CHUN et al., 2007; STOCKHAM & SCOTT, 2011a). As plaquetas, cuja meia-vida é de 5-7 dias, correspondem à segunda linhagem na diminuição das contagens hematológicas (RODASKI & DE NARDI, 2004). A anemia é raramente constatada, uma vez que os eritrócitos apresentam meia-vida de aproximadamente 100 dias nos cães e 70 dias nos gatos (STOCKHAM & SCOTT, 2011b).

A leucopenia representa, portanto, a principal forma de mielossupressão secundária a administração de agentes antineoplásicos, sendo observada principalmente na contagem de neutrófilos. A neutropenia resulta em redução da imunidade celular, deixando os animais mais susceptíveis às infecções graves (RODASKI & DE NARDI, 2004).

Os pacientes submetidos a terapia antineoplásica devem ser monitorados

quanto à ocorrência e duração da mielossupressão (RODASKI & DE NARDI, 2004; CHUN et al., 2007). Análises hematológicas devem ser realizadas a cada sessão de quimioterapia após decorrido um determinado período, denominado nadir. O nadir é o período entre a aplicação do fármaco antineoplásico e a ocorrência do menor valor de contagem de leucócitos (RODASKI & DE NARDI, 2004).

Para a realização da sessão quimioterápica os valores hematológicos devem estar acima de 3500 neutrófilos/ μ l e plaquetas acima de 100000/ μ l, mas alguns autores sugerem a suspensão da quimioterapia quando esses valores estiverem abaixo de 1000 neutrófilos/ μ l de sangue e 40000 plaquetas/ μ l de sangue. Quando ocorrer mielotoxicidade moderada, com valores de granulócitos entre 1000 e 2000/ μ l e valores plaquetários entre 40000 e 80000, pode-se prosseguir com o tratamento reduzindo a dose do quimioterápico em até 50%. Nos casos de mielotoxicidade moderada a grave, as sessões de quimioterapia são reinstituídas apenas quando os valores hematológicos retornam à normalidade (RODASKI & DE NARDI, 2004).

A maioria dos antineoplásicos possui um nadir que varia de 7 a 14 dias, mas existem variações individuais que

devem ser consideradas, adaptando as doses e os intervalos de aplicações a cada paciente (CHUN et al., 2007). A recuperação medular geralmente ocorre entre o 15° e o 21° dia após a administração do fármaco (RODASKI & DE NARDI, 2004).

A doxorubicina é uma antraciclina, ou seja, um antibiótico tumoral derivado dos fungos do gênero *Streptomyces spp* (RODASKI & DE NARDI, 2004). É um agente citostático amplamente utilizado em oncologia veterinária. Atua inibindo a transcriptase reversa do RNA, bloqueando a síntese do DNA e do RNA, sendo, portanto, um fármaco ciclo-celular inespecífico (CHUN et al., 2007).

A toxicidade da doxorubicina envolve principalmente alterações hematológicas, gastrointestinais, cardiocirculatórias e dermatológicas (HAHN et al., 1996). As alterações hematológicas são as mais comuns durante o tratamento com a doxorubicina (COUTO, 2006) e ocorrem devido à aplasia de medula óssea, atingindo principalmente a linhagem granulocítica. Essa mielossupressão ocorre na maioria dos pacientes, entre 7 a 10 ou 14 dias (RODASKI & DE NARDI, 2004), mas é reversível e dependente da dose utilizada (LANORE & DELPRAT, 2004).

Fatores ligados ao paciente como desnutrição, idade, tratamentos utilizados anteriormente interferem no grau de mielossupressão causado pela doxorubicina. A neutropenia conseqüente do uso da doxorubicina pode ocasionar infecções concomitantes devido à diminuição da defesa celular do animal. A trombocitopenia decorrente do uso desse medicamento pode ser tão comum quanto a leucopenia, mas raramente é grave o bastante para causar hemorragias espontâneas, permanecendo na maioria dos casos, acima de 50000 plaquetas/ul (COUTO, 2006).

A administração de doxorubicina foi associada com diminuição do hematócrito, concentração de hemoglobina contagem de eritrócitos, mas sem determinar uma anemia. Alterações na morfologia dos eritrócitos também têm sido associadas à utilização da doxorubicina, mas o mecanismo causador ainda não é bem esclarecido. Policromasia, anisocitose e reticulocitose foram observados após o uso crônico desse fármaco. A anemia causada por esse medicamento pode ser do tipo arregenerativa devido à supressão medular ou regenerativa devido a destruição de hemácias com morfologia alterada. A poiquilocitose e a anemia podem ser mais proeminentes quando a

doxorubicina é associada a outros agentes quimioterápicos (BADYLAK et al., 1985).

Em um trabalho realizado por Costa et al (2010), foram analisados os resultados dos hemogramas de nove cães com linfoma tratados com o protocolo disposto no quadro 3. Os hemogramas foram realizados no período correspondente ao nadir e os animais foram acompanhados durante dois ciclos de quimioterapia (7 sessões). A droga utilizada que mais causou imunossupressão mais intensa foi a doxorubicina, sendo que nos hemogramas correspondentes às sessões com doxorubicina os animais apresentaram discreta diminuição no volume globular e discreto aumento no volume corpuscular médio, assim como considerável diminuição no número de leucócitos totais.

Em um estudo realizado por Neuwald (2009) foram avaliados 25 animais com diferentes tipos de neoplasias durante o tratamento antineoplásico com doxorubiina. Foi observada leucopenia em dezoito animais (72%) e trombocitopenia em quinze animais (60%) em diferentes etapas do ciclo de cada tratamento. Onze animais apresentaram anemia, mas quatro deles já apresentavam essa alteração antes do tratamento. Ao todo foram realizados 142 hemogramas sendo que em nove deles observaram-se alterações morfológicas nas

hemácias como codócitos e esferócitos. Esses dados revelam que é necessário a monitoração desses animais durante o tratamento com doxorubicina devido à grande ocorrência de alterações hematológicas com o uso desse medicamento.

A ciclofosfamida é um agente alquilante, derivado da mostarda nitrogenada (RODASKI & DE NARDI, 2004). É um citostático ciclo-celular inespecífico que atua incorporando um grupamento alquila no DNA, impedindo sua síntese e divisão (CHUN et al., 2001). O efeito colateral primário da ciclofosfamida é a mielossupressão. A leucopenia atinge seu nadir, oito a quatorze dias após a administração do fármaco e a recuperação medular ocorre cerca de dez dias após a administração desse medicamento. Em tratamentos prolongados pode ocorrer aplasia da medula óssea (RODASKI & DE NARDI, 2004).

A L-asparaginase é uma enzima que destrói as reservas exógenas do aminoácido asparagina, necessário para a síntese protéica das células tumorais que não possuem asparagina endógena, prejudicando o metabolismo das células tumorais. É um agente antineoplásico específico atuando principalmente na fase G1 do ciclo celular. Esse fármaco não tem

muitos efeitos mielossupressores, mas pode inibir as funções dos linfócitos T e B (RODASKI & DE NARDI, 2004).

A vincristina é um quimioterápico natural da classe dos alcalóides, derivada da planta pervinca (*Vinca rosea Linn*). É um fármaco ciclo-celular específico, atuando principalmente na metáfase, impedindo a formação dos fusos mitóticos (JORDAN et al., 1991). A toxicidade hematológica é baixa, mas existem trabalhos documentando moderada à grave mielossupressão após o uso de vincristina, principalmente em associação à L-asparaginase (HAHN et al., 1996).

A prednisona é um hormônio esteroideal freqüentemente utilizado em protocolos antineoplásicos. O mecanismo de ação é pouco conhecido, mas parece estar relacionado à ligação à receptores citoplasmáticos inibindo a síntese de DNA (CHUN et al., 2007). Segundo Nelson e Couto (1998), a toxicidade consiste no hiperadrenocorticism iatrogênico, com aumento dos níveis de cortisol provocando um leucograma de estresse caracterizado por neutrofilia, linfocitopenia, eosinopenia e monocitose. A leucocitose decorre da liberação de neutrófilos maduros e bastonetes pela medula óssea. O cortisol inibe também a produção de moléculas de adesão provocando o deslocamento de

neutrófilos do compartimento marginal para o central (STOCKHAM & SCOTT, 2011a). Há redução da migração dos neutrófilos para os tecidos e aumento do tempo de permanência dessas células nos vasos sanguíneos, proporcionando uma hiper-maturação, com identificação de neutrófilos hipersegmentados, podendo ocorrer, inclusive, desvio para a direita (TVEDTEN, 1994). A monocitose é um achado inconsistente no cão, resulta da migração dessas células da medula óssea e do compartimento marginal para o circulante (BUSH, 1991). Eosinopenia e linfocitopenia decorrem da redução na produção dessas células, lise intravascular e re-distribuição para a medula óssea e outros tecidos (TVEDTEN, 1994).

O uso de fatores de crescimento hematopoiéticos é controverso durante o tratamento do linfoma e não existem apresentações comerciais recombinantes específicos para cães e gatos. A toxicidade hematológica dos antineoplásicos representa, portanto, o principal fator limitante para a continuidade do tratamento, principalmente na aplicação de protocolos de poliquimioterapia, associados a um aumento substancial na toxicidade (VAUGHAN et al., 2007).

2.8 Síndrome aguda por lise tumoral (SALT)

A síndrome aguda por lise tumoral (SALT), relatada esporadicamente em pacientes com linfoma em estadiamento avançado (IV ou V), decorre da rápida destruição das células tumorais após a quimioterapia, provocando a liberação de grandes concentrações de fosfato e potássio na corrente sanguínea (DALECK et al., 2009). A análise bioquímica do sangue desses pacientes permite a identificação de hipercalemia e hiperfosfatemia. A elevada concentração de fosfato pode ocorrer precipitação do cálcio, ocasionando hipocalcemia e acidose metabólica. O paciente desenvolve sintomas agudos, em até 48 horas após a administração do quimioterápico. Os sintomas incluem bradicardia e alterações na condução cardíaca (diminuição da amplitude da onda P, aumento dos intervalos PR e QRS e, picos da onda T) podendo evoluir para insuficiência renal aguda (RODASKI & DE NARDI, 2004). O tratamento citostático deve ser interrompido e o animal deve receber tratamento intensivo com fluidoterapia e correção do desequilíbrio ácido-básico (DALECK et al., 2009).

3. Conclusão

O linfoma é uma doença de caráter sistêmico com ocorrência relevante em cães, e que pode ser classificado de diferentes formas. A realização de uma classificação utilizando o maior número de fatores possíveis é uma forma de implementar um diagnóstico mais completo e auxiliar na definição de um prognóstico preciso. A realização do estadiamento clínico do linfoma é uma ferramenta imprescindível para estabelecer o melhor tratamento a ser ministrado, habilitando os médicos veterinários responsáveis a promover uma maior sobrevida do paciente.

A quimioterapia é o tratamento de escolha para o linfoma, que é uma neoplasia quimiossensível. No entanto os efeitos

colaterais associados a terapia blástica tradicional devem ser acompanhados e monitorados após cada sessão. A mielossupressão representa um dos efeitos indesejados mais preocupantes da quimioterapia antineoplásica e seu monitoramento pode ser realizado através do hemograma. Alguns limites devem ser respeitados e nos casos de mielotoxicidade moderada a severa, as sessões de quimioterapia são reinstituídas apenas quando os valores hematológicos retornam à normalidade.

O tratamento quimioterápico realizado baseando-se na literatura e de forma responsável mostra-se eficaz no tratamento do linfoma canino aumentando a sobrevida e oferecendo qualidade de vida ao paciente.

4. Referências bibliográficas

BADYLAK, S.F.; VAN VLEET, J.F.; HERMAN, E.H. et al. Poikilocytosis in dogs with chronic doxorubicin toxicosis. *Am J Vet Res*, v. 46, n. 2, p. 505-508, 1985

BERGMAN, P.J. Paraneoplastic syndromes. In: WITHROW, S.J., MACEWEN, E.G. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, ed. 4, Philadelphia: Saunders Company, 2007, cap. 5, p. 77-94.

BUSH, B.M. White blood cells (WBCs). In: BUSH, B.M. *Interpretation of Laboratory Results for Small Animal Clinicians*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1991, cap. 3, p. 132-195.

CANÇADO, R.D.; CHIATTONE, C.S. Anemia da doença crônica. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. São Paulo, v. 24, n. 2, p. 127-136, 2002.

- CÁPUA, M.L.B.; COLETA, F.E.D.; CANESIN, A.P.M.N. et al. Linfoma canino: clínica, hematologia e tratamento com o protocolo de Madison-Wisconsin. *Ciência Rural*, Santa Maria, v. 41, n. 7, p. 1245-1251, 2011.
- CHUN, R.; GARRET, L.D.; VAIL, D.M. Cancer chemotherapy. In: WITHROW, S.J., MACEWEN, E.G. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, 4 ed., Philadelphia: Saunders Company, 2007, cap. 11, p. 163-192
- COSTA, M. P. ; BICALHO, A. P. C. V. ; MOURA, A. C. J. et al. Alterações no eritrograma e no plaquetograma durante o tratamento quimioterápico do linfoma canino. Trabalho apresentado na XIX Semana de iniciação científica da UFMG, 2010.
- COSTA, M.P.; BICALHO, A. P. C. V. ; MOURA, A. C. J. et al. Alterações no leucograma de cães (*Canis familiaris*) portadores de linfoma submetidos ao tratamento quimioterápico. Trabalho apresentado na XIX Semana de Iniciação Científica da UFMG, 2010.
- COUTO, C.G. Canine lymphomas: something old, something new. *Compend Contin Educ Pract Vet*. Davis, CA. vol 7. p. 291-302. 1985.
- COUTO C.G. Complicações da quimioterapia do câncer. In: NELSON R.W.; COUTO, C.G. *Manual de medicina interna de pequenos animais*. 3 ed., Rio de Janeiro: Elsevier Editora, 2006, cap. 80, p. 1143-1195.
- DALECK, C.R.; CALAZANS, S.G.; DE NARDI, A.B. Linfomas. In: DALECK, C.R.; DE NARDI, A.B.; RODASKI, S. *Oncologia em Cães e Gatos*, 1 ed., São Paulo: Rocca, 2009, cap. 31, p. 481-505.
- DOBSON, J.M.; GORMAN, N.T. Canine multicentric lymphoma : clinico-pathological presentation of the diseases. *Journal of Small Animal Practice*, London, v.34, p594-598, 1993.
- FELDMAN, B.F.; KANEKO, J.J.; FARVER, T.B. Anemia of inflammatory disease in the dog: clinical characterization. *Am. J. Vet. Res.*, v. 42, p. 1109-1113, 1981.
- FIGHRERA, R.A.; SOUZA, T.M.; BARROS, C.S.L. Linfossarcoma em cães. *Ciência Rural*, Santa Maria, v. 32, n. 5, p. 895-899, 2002.
- FIGHRERA, R.A. Causas de mortes e razões para eutanásia em cães. 2008. 172 p. Tese de doutorado em Patologia Veterinária – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, SC.

- FOURNEL-FLEURY, C.; MAGNOL, J.P.; BRICAIRE, P. et al. Cytohistological and immunological classification of canine malignant lymphomas: comparison with human non-Hodgkin's lymphoma. *J. Comp. Pathol.*, Amsterdam, v. 117, p. 35-59, 1997.
- FOURNEL-FLEURY, C.; PONCE, F.; FELMAN, P. et al. Canine T-cell lymphomas: a morphological, immunological and clinical study of 46 new cases. *Veterinary Pathology*, v. 39, p. 92-109, 2002.
- FURIE, W.S. Lymphoma presenting as complex anemia. *Canine Practice*, London, v.18, n.1, p.23-25, 1993.
- GREENLEE, P.G.; FILIPPA, D.A.; QUIMBY, F.W. et al. Lymphomas in dogs a morphologic, immunologic and clinical study. *Cancer*. V. 66, p. 480-490, 1990.
- HAHN, K.; FLETCHER, C.; LEGENDRE, A. Marked neutropenia in five tumor-bearing cats one week following single-agent vincristine sulfate chemotherapy. *Vet. Clin. Pathol.*, v. 25, p. 121-123, 1996.
- HAWKINS, E.G.; MORRISON, W.B.; DeNICOLA, D.B. et al. Cytologic analysis of bronchoalveolar lavage fluid from 47 dogs with multicentric malignant lymphoma. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 203, p. 1418-1425, 1993.
- HOSOYA, K.; KISSEBERTH, W.C.; LORD, L.K. et al. Comparison of COAP and UW-19 protocols for dogs with multicentric lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. n. 21, v. 6, p. 1355-1363, 2007.
- JORDAN, M.A.; THROWER, D.; WILSON, L. Mechanism of inhibition of cell proliferation by Vinca alkaloids. *Cancer Research*, v. 51, n. 15, p. 2212-2222, 1991.
- KUBOTA, A.; KANO, R.; MIZUNO, T. et al. Parathyroid hormone-related protein (PTHrP) produced by dog lymphoma cells. *Journal of Veterinary Medical Science*, v. 64, n. 9, p. 835-837, 2002.
- LANORE, D.; DELPRAT, C. Quimioterapia anticancerígena. São Paulo: Roca, 2004, p. 191.
- MADEWELL, B.R. Hematological and bone marrow cytological abnormalities in 75 dogs with malignant lymphoma. *Journal of the American Animal Hospital Association*. v. 22, p. 235-240, 1986.
- MANGIERI, J. Síndromes paraneoplásicas. In: DALECK, C.R.; DE NARDI, A.B.; RODASKI, S. *Oncologia em Cães e Gatos*, ed. 1, São Paulo: Roca, 2009, cap. 14, p. 237-252.
- MILLER, A.G.; MORLEY, P.S.; RAO, S. et al. Anemia is associated with decreased

- survival time in dogs with lymphoma. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 23, p. 116-122, 2009.
- MODIANO, J.F.; BREEN, M.; BURNETT, R.C. et al. Distinct B-cell and T-cell lymphoproliferative disease prevalence among dog breeds indicates heritable risk. *Cancer Research*, Philadelphia, v. 65, p. 5654-5661, 2005.
- NELSON, R.W.; COUTO, C.G. Distúrbios da glândula adrenal. In: NELSON, R.W.; COUTO, C.G. *Medicina Interna de Pequenos Animais*, 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998, cap. 53, p. 610-633.
- NEUWALD, E.B. Avaliação hematológica, bioquímica e eletrocardiográfica de cães com diferentes neoplasias tratados com doxorubicina. 2009. 93p. Mestrado em Ciências Veterinárias – Morfologia, Cirurgia e Patologia Animal – Universidade Federal do rio Grande do Sul. Porto Alegre.
- RALLIS, T., KOUTINAS, A., LEKKAS, S. et al. Lymphoma (malignant lymphoma, lymphosarcoma) in the dog. *J. Small Anim. Pract.*, v.33, p.590-596, 1992.
- RAMOS, R.S.; MACHADO, L.H.A.; CONCEIÇÃO, L.C.; HECKLER, M.C.T. Estudo da prevalência das principais síndromes paraneoplásicas de 14 cães com linfoma – Relato de casos. *Veterinária e Zootecnia*. v. 15, n. 3, p. 38-39, 2008.
- RASKIN, R.E.; KREHBIEL, J.D. Prevalence of leukemic blood and bone marrow in dogs with multicentric lymphoma. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 194, n. 10, p. 1427-1429, 1989.
- ROCHA, A.A.; SUZANO, S.M.C.; RODRIGUES, R.L. Classificação histológica e imunohistoquímica em três casos de linfoma canino. V.9, n. 9, p. 32-47. Disponível em: <http://www.castelobranco.br/sistema/novoenfoque/files/09/artigos/03.pdf> Acesso em 25 de setembro de 2011.
- RODASKI, S.; DE NARDI, A.B.; PIEKARZ, C.H. Quimioterapia antineoplásica. In: DALECK, C.R.; DE NARDI, A.B.; RODASKI, S. *Oncologia em Cães e Gatos*, 1 ed., São Paulo: Roca, 2009, cap. 9, p. 161-177.
- RODASKI, S.; DE NARDI, A.B. Quimioterapia antineoplásica em cães e gatos. ed 1, Curitiba: Medvet, 2004, 307p.
- RUSLANDER, D.A.; GEBHARD, D.H.; TOMPKINS, M.G. et al. Immunphenotypic characterization of canine lymphoproliferative disorders. *In Vivo*, v. 11, p. 169-172, 1997.

- SMITH, K. C.; DAY, M. J.; SHAW, S. C et al. Canine lymphomatoid granulomatosis: an immunophenotypic analysis of three cases. *J. Comp. Pathol.*, v. 115, p. 129-138, 1996.
- SCOTT, D. W.; MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E. Neoplastic and non-neoplastic tumors. In: SCOTT, D. W.; MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E. *Muller & Kirk: Small animal dermatology*, 6. ed., Philadelphia: Saunders Company, 2001, cap. 20, p. 1236-1414.
- STEFANELLO, D.; VALENTI, P.; ZINI, E.; COMAZZI, S.; GELAIN, M.E.; ROCCABIANCA, P.; AVALLONE, G.; CANIATTI, M.; MARCONATO, L. Splenic marginal zone lymphoma in 5 dogs (2001-2008). *J. Vet. Int. Med.*, v. 25, p. 90-93, 2011.
- STOCKHAM, S.L.; SCOTT, M.A. Leucócitos. In: STOCKHAM, S.L.; SCOTT, M.A. *Fundamentos de Patologia Clínica Veterinária*, 2. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011a, cap. 2, p. 45-89.
- STOCKHAM, S.L.; SCOTT, M.A. Eritrócitos. In: STOCKHAM, S.L.; SCOTT, M.A. *Fundamentos de Patologia Clínica Veterinária*, 2. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011b, cap. 3, p. 90-185.
- TASKA, S.; CARLI, E.; CALDIN, M. et al. Hematologic abnormalities and flow cytometric immunophenotyping results in dogs with hematopoietic neoplasia: 201 cases (2001-2006). *Veterinary clinical pathology*. v. 38, p. 2-12, 2009.
- TESKE, E.; VAN HEERDE, P.; RUTTEMAN, G.R. et al. Prognostic factors for treatment of malignant lymphoma in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, Schaumburg, v. 205, p. 1722-1728, 1994.
- TVEDTEN, H. Leucocytes disorders. In: WILLARD, M.D.; TVEDTEN, H.; TURNWALD, G.H. *Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods*. 2^a ed. Philadelphia: Saunders Company, 1994, cap. 4, p. 53-79.
- VAGUHAN, A.; JOHNSON, J.L.; WILLIAMS, L.E. Impact of chemotherapeutic dose intensity and hematologic toxicity on first remission duration in dogs with lymphoma treated with a chemoradiotherapy protocol. *J. Vet. Int. Med.*, v. 21, p. 1332-1339, 2007.
- VAIL, D.M.; YOUNG, K.M. Canine lymphoma and lymphoid leukemia. . In: WITHROW, S.J., MACEWEN, E.G. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, 4 ed. Philadelphia: Saunders Company., 2007., cap. 31, p. 699-733.

VANGESSEL, Y. A; MCDONOUGH, S. P; MCCORMICK, H. J et al. Cutaneous presentation of canine intravascular lymphoma (malignant angioendotheliomatosis). *Vet. Dermatol.*, v. 11, p. 291-297, 2000.

VELDHOEN, N.; STEWART, J.; BROWN, R. et al. Mutations of the p53 gene in canine lymphoma and evidence for germline p53 mutations in the dog. *Oncogene*, New York, v. 16, p. 249-255, 1998.

WELLER, R.E.; HOFFMAN, W.E. Renal function in dogs with lymphosarcoma and associated hypercalcemia. *Journal of Small Animal Practice*. London, v. 33, n. 1, p. 61-66, 1992.