



Linfoma canino: revisão de literatura

[*Canine lymphoma: literature review*]

"Revisão/ Review"

RCS Ribeiro^{1*}, GAS Aleixo², LSS Andrade¹

¹ Hospital Veterinário, Universidade Federal de Campina Grande, Campus Patos-PB, Brasil.

²Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife-PE, Brasil.

Resumo

O linfoma é um tumor linfóide que se origina em órgãos linfohematopoiéticos sólidos, como linfonodo, baço, fígado e agregados linfóides associados às mucosas, sendo considerado o tumor de origem hematopoiética mais importante em caninos. Caracteriza-se por uma proliferação descontrolada de linfócitos em diferentes fases de diferenciação, possuindo assim, diferentes tipos e subtipos histológicos. Pode ser classificado de acordo com a sua localização anatômica nas formas: multicêntrica, alimentar, mediastínica, cutânea e extranodal. Exames laboratoriais clínicos, como o hemograma, perfil bioquímico sérico renal e hepático e urinálise, são imprescindíveis para o estadiamento clínico da afecção, fornecendo dados referentes a seu nível de extensão e grau de comprometimento orgânico. Para o diagnóstico definitivo se faz necessária a análise citomorfológica de amostras obtidas por punção aspirativa e/ou a avaliação histológica. Podem também serem utilizadas técnicas de biologia molecular para a classificação imunofenotípica. O protocolo terapêutico mais indicado é a quimioterapia, sendo a poliquimioterapia mais eficaz em relação à quimioterapia de agente único. Diante do exposto, observa-se que o linfoma é uma afecção de grande relevância na medicina veterinária, visto que traz grandes repercussões clínicas ao paciente, fazendo-se necessário conscientizar médicos veterinários quanto à importância do diagnóstico precoce para maior sobrevida, tendo em vista que os tratamentos quimioterápicos vêm se tornando cada vez mais eficientes.

Palavras-chave: Oncologia, cães, tumores hematopoiéticos, quimioterapia e histologia.

Abstract

Lymphoma is a lymphoid tumor that originates in solid lymphohematopoietic organs such as lymph node, spleen, liver, and lymphoid aggregates associated to mucous. Is the most important hematopoietic tumor in dogs. It is characterized by an uncontrolled proliferation of lymphocytes at various stages of differentiation, thus having different histological types and subtypes. It can be classified according to their anatomical location in multicenter, alimentary, mediastinal, cutaneous and extranodal forms. Clinical laboratory tests, such as the hemogram, renal and hepatic serum biochemical profile and urinalysis, are essential for the clinical staging of the condition, providing data regarding its level of extension and degree of organic impairment. For the definitive diagnostic cytomorphological analysis of samples obtained by needle aspiration and/or histologic evaluation is necessary. Molecular biology techniques for phenotypic classification can also be used. The most appropriate treatment protocol is chemotherapy, being the multidrug treatment most effective relative to single-agent chemotherapy. On the above, it observed that lymphoma is a disease of great importance in veterinary medicine, since it has major clinical implications for the patient, making it necessary to educate veterinarians about the importance of early diagnosis to longer survival, considering that chemotherapy treatments is becoming more efficient.

Key-words: Oncology, dogs, hematopoietic tumors, chemotherapy and histology.

*Autor para correspondência/Corresponding author: Hospital Veterinário, Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, Campus Patos. Av. Universitária, s/n, Santa Cecília, Patos, PB, Brasil. CEP: 58708-110.
E-mail: roanacecilia_rc@hotmail.com

Introdução

Os avanços na medicina veterinária contribuíram para prolongar o tempo de vida dos animais domésticos e como consequência aumentou a incidência de doenças crônicas, como o câncer (KIMURA, 2012).

O linfoma ou linfossarcoma é o tumor linfoide que se origina em órgãos linfohematopoéticos sólidos, como linfonodo, baço, fígado e agregados linfoides associados às mucosas (FIGHERA et al., 2006). Segundo Vail e Young (2007) são enfermidades neoplásicas derivadas de células linforreticulares, manifestadas em tecidos e/ou órgãos nos quais estejam agregados componentes linfoides, exibindo comportamento biológico maligno.

O linfoma canino é classificado de acordo com a localização anatômica do tumor em multicêntrico, alimentar, mediastínico, cutâneo e extranodal, em ordem decrescente de ocorrência. Os sinais clínicos são inespecíficos e variáveis, dependendo do local e da extensão do tumor.

O diagnóstico definitivo é realizado através de citologias de amostras obtidas por Punção Aspirativa com Agulha Fina (PAAF) e/ou de exames histopatológicos de tecidos biopsiados, entretanto, para uma maior exatidão diagnóstica e melhor compreensão do comportamento biológico tumoral, recomenda-se utilizar técnicas de biologia molecular (DICKINSON, 2008).

Por ser uma afecção de envolvimento sistêmico, a melhor opção terapêutica é a poliquimioterapia, que consiste na associação de diferentes fármacos quimioterápicos, principalmente os protocolos que contêm Doxorubicina. Nos casos de lesões focais, pode-se utilizar a radioterapia ou optar pelo tratamento cirúrgico (COUTO, 2015a).

Etiopatogenia

A etiologia do linfoma canino ainda não está elucidada, todavia, acredita-se na possível etiopatogenia multifatorial envolvendo eventos genéticos, deficiência imunológica, exposição à radiação ionizante e carcinógenos químicos (CUNHA et al., 2011). Estudos também tentam comprovar, sem muito sucesso, a influência de agentes virais no seu desenvolvimento (FOURNEL-FLEURY et al., 2002). Aberrações cromossômicas também têm sido relatadas como

sendo um fator predisponente para o linfoma canino (VAIL e YOUNG, 2007).

O linfoma canino possui diferentes tipos e subtipos histológicos oriundos de cada fase da ontogenia dos linfócitos B e T (KIMURA, 2012).

Epidemiologia

O linfoma acomete seres humanos, caninos, felinos, bovinos, equinos e outras espécies, principalmente em indivíduos a partir da meia idade e sem predileção por gênero, contudo, o linfoma pode ocorrer em cães de qualquer idade, incluindo filhotes (FOURNEL-FLEURY et al., 2002; ETTINGER, 2003; COUTO, 2015a).

Os linfomas representam cerca de 7 a 24 % de todas as neoplasias caninas e 83 % das desordens tumorais de origem hematopoiética (VAIL e YOUNG, 2007). Estima-se que a crescente incidência de linfoma esteja em torno de 110 casos para cada 100 mil cães (RODASKI; PIEKARZ, 2008).

Há evidências de uma predisposição racial envolvendo principalmente as raças Boxer, Bullmastiff, Basset Hound, São Bernardo, Scottish Terrier, Airedale e Bulldogs e menos frequentemente, em Dachshund, Pomeranians e Chihuahua (VAIL e YOUNG, 2007; ROCHA et al., 2010).

Classificação anatômica e sinais clínicos

Linfoma Multicêntrico

O linfoma multicêntrico pode acometer os linfonodos superficiais e profundos, o baço, o fígado, as tonsilas e a medula óssea (FIGHERA et al., 2006). Aproximadamente 80% dos casos de linfoma canino são do tipo multicêntrico e por isso é a forma mais diagnosticada na espécie (COUTO, 2015a; VAIL e YOUNG, 2007). O fato do linfoma multicêntrico poder infiltrar-se em qualquer parte do organismo mimetiza algumas vezes outras formas anatômicas (MORENO; BRACARENSE, 2007).

Os sinais clínicos mais comumente apresentados por cães com linfoma multicêntrico incluem linfadenopatia generalizada, anorexia, apatia, perda de peso, caquexia, esplenomegalia, hepatomegalia, aumento de volume das tonsilas, desidratação, febre, ascite, edema localizado, palidez das mucosas e icterícia (FIGHERA et al., 2006).

O edema localizado nos membros torácicos ou pélvicos é provavelmente causado pela obstrução do fluxo linfático devido à linfadenomegalia regional (CARDOSO et al., 2004; COUTO, 2015a). Inicialmente, a linfadenomegalia pode estar restrita aos linfonodos submandibulares e cervicais superficiais (VAIL e YOUNG, 2007).

Linfoma Alimentar

O linfoma alimentar é definido pela presença da neoplasia no trato gastrointestinal e/ou nos linfonodos mesentéricos, sendo esta forma a segunda mais comumente, 5 a 7% de todos os linfomas, descrita nos cães (VAIL e YOUNG, 2007). É a segunda neoplasia de intestino mais comum em cães (10 % das neoplasias intestinais), perdendo apenas para o adenocarcinoma (FIGHERA et al., 2002). Nos gatos, a forma alimentar é a mais comum, representando mais de 70% dos casos desse neoplasma (COUTO, 2015a). Esta neoplasia pode acontecer nas formas nodular ou difusa (JONES, 2000).

O linfoma intestinal ou alimentar pode apresentar infiltração solitária, difusa ou multifocal do trato gastrointestinal com ou sem linfadenopatia mesentérica. Os cães podem apresentar vômito, diarreia, anorexia, perda de peso, disquezia ou tenesmo e, ocasionalmente, peritonite secundária à obstrução completa e ruptura do intestino. Massa abdominal, linfonodos mesentéricos aumentados e espessamento de alças intestinais podem ser palpáveis (NEUWALD, 2013; COUTO, 2015a).

Linfoma Mediastínico

A forma mediastínica envolve o timo e/ou os linfonodos mediastinais anteriores e posteriores. Essa é apenas a terceira variante mais comum de linfoma em cães (FIGHERA et al., 2006), correspondendo a cerca de 5% de todos os casos de linfoma na espécie (PROENÇA, 2009).

Cães com linfoma mediastínico podem apresentar dispneia, taquipneia, tosse, regurgitação, cianose, intolerância a exercícios, alterações nos sons pulmonares e cardíacos, além de manifestações relacionadas à Síndrome da Veia Cava. Esses sinais ocorrem por compressão das vias aéreas e do esôfago, mas podem ser agravados pelo derrame pleural (FIGHERA et al., 2006). Nos casos com compressão da veia cava anterior pode

ocorrer edema cervical, da face e dos membros torácicos (PROENÇA, 2009).

Linfoma Cutâneo

O linfoma cutâneo representa de 3 a 8% das neoplasias tegumentares em cães. É classificado em não-epiteliotrópico, quando originário das células B, ou epiteliotrópico quando se originam das células T, sendo esse último a forma mais comum de apresentação em cães. Geralmente, acomete cães idosos, principalmente das raças Cocker Spaniel, Bulldog Inglês, Boxer e Golden Retriever (RODIGHERI et al., 2007).

Os sinais clínicos e as características das lesões de pacientes com linfoma cutâneo são extremamente variáveis e podem mimetizar qualquer lesão cutânea primária ou secundária (COUTO, 2015a). As lesões mais frequentes, comumente pruriginosas, são nódulos, placas, úlceras e eritema (LOWER, 2001). Os nódulos são geralmente alopecicos e, por vezes, ulcerados, acometendo principalmente a cabeça, tronco e extremidades (KIMURA, 2012).

O linfoma cutâneo pode provocar metástases em outros órgãos, tais como os linfonodos, baço, fígado e medula óssea (VAIL e YOUNG, 2007). Pode ser uma lesão tardia decorrente de um envolvimento sistêmico, como o que ocorre no linfoma multicêntrico, sendo difícil determinar o foco inicial das lesões (ROCHA et al., 2010).

Linfoma Extranodal

O aparecimento de um tumor linfoide isolado em qualquer órgão não pertencente ao tecido linfoide primário ou secundário é considerado como linfoma extranodal (misto ou solitário). A forma extranodal primária é a menos prevalente e pode ocorrer em qualquer localização fora do sistema linfoide, incluindo pele, olho, sistema nervoso central (SNC), osso, testículo, bexiga urinária, coração, cavidade nasal e vasos sanguíneos (VAIL e YOUNG, 2007).

Os sinais clínicos nos cães com linfomas extranodais são extremamente variáveis e dependem da localização da massa (COUTO, 2015a).

Classificação imunofenotípica, citológica e histológica

A imunofenotipagem dos linfomas é realizada por meio da técnica de Imuno-

histoquímica, marcando a expressão de moléculas específicas para linfócitos B (ex. CD79a) e para linfócitos T (ex. CD3), como reportado por Vail e Young (2007). O linfoma também pode ser imunofenotipado pela citometria de fluxo (COMAZZI; GELAIN, 2011) e pela reação em cadeia de polimerase (PCR), de acordo com Gentilini et al. (2009). Tais técnicas podem ser realizadas nas amostras embebidas com parafina e em amostras citológicas obtidas por PAAF (VAIL e YOUNG, 2007).

Baseado nesses exames constatou-se que em cães, 60 a 80% dos linfomas são de células B, enquanto os linfomas de células T correspondem de 10 a 38%. Linfomas mistos, aqueles que ocorrem por uma dupla proliferação celular (células T e B), correspondem até 22% dos casos, já tumores de células nulas (não imunorreativos a

células B ou T) representam menos de 5% dos casos (VEZZALI et al., 2010).

Dentre as inúmeras classificações, a da National Cancer Institutes of Health Working Formulation (NCI-WF/1982) e a classificação de Kiel (LENNERT e FELLER, 1990) são as mais usadas (Tabela 1). Ambas dividem as neoplasias em baixo ou alto grau de malignidade, sendo que a NCI-WF acrescenta um grau intermediário de malignidade. Os linfomas de baixo grau são compostos geralmente por células pequenas (citos), com baixo índice mitótico, progressão lenta e sobrevida longa do animal. Já os de alto grau são compostos por células médias ou grandes (blastos), possuem alto índice mitótico, progressão rápida e melhor resposta à quimioterapia (VAIL e YOUNG, 2007).

Tabela 1. Esquema de classificação proposto pela NCI-WF e pelo sistema Kiel para linfomas caninos.

Grau	Classificação	
	NCI-WF	KIEL
Baixo	Linfocítico	Linfocítico
	Folicular, com predomínio de células pequenas e clivadas	Centrocítico (Folicular)
	Folicular, misto de células pequenas e grandes	Centrocítico-Centroblástico (Folicular)
Intermediário	Folicular, com predomínio de grandes células não clivadas	Centrocítico-Centroblástico
	Difuso, células pequenas clivadas	Centrocítico (Difuso)
	Difuso, misto de células pequenas e grandes	Centrocítico-Centroblástico (Difuso)
Alto	Difuso, grandes células não clivadas	Centroblástico
	Imunoblástico	Imunoblástico
	Linfoblástico	Linfoblástico B

Fonte: Rocha e colaboradores, 2010.

Os linfomas de células T são frequentemente de grau citomorfológico baixo a intermediário, porém, os cães mostram uma menor taxa de resposta completa à quimioterapia e menores períodos de remissão e tempo de sobrevida (NEUWALD, 2013). Muitos linfomas de alto grau de malignidade são de células B, entretanto, os cães com esse imunofenótipo apresentam as melhores respostas à quimioterapia.

A NCI-WF classifica a neoplasia tanto pelo padrão tecidual quanto pelo tipo celular. No que concerne ao padrão tecidual pode ser classificado em folicular ou difuso, sendo que o folicular

acomete somente os folículos linfoides e o difuso quando as células neoplásicas se apresentam difundidas pelo órgão. De acordo com o tipo celular podem ser Linfoma Linfocítico, Linfoma de Pequenas Células Clivadas, Linfoma de Células Mistas, Linfoma de Grandes Células Não Clivadas e Linfoma Imunoblástico. Esse sistema de classificação não fornece informações sobre a imunofenotipagem da neoplasia, contudo, está mais relacionado com a biologia do tumor e o tempo de sobrevida do animal (ROCHA et al., 2010).

A classificação de Kiel considera os padrões morfológicos, bem como, a imunofenotipagem (ROCHA et al., 2010). Os padrões morfológicos de baixo grau de malignidade são linfomas linfocíticos, linfomas centrocíticos e linfomas centrocítico-centroblásticos (SUZANO et al., 2010).

Os linfomas linfocíticos (Figura 1A) apresentam pequenas células de núcleos redondos e pequenos nucléolos evidentes e o citoplasma é sempre escasso. Os linfomas centrocíticos possuem células com tamanho pequeno, núcleo pequeno e clivado com aspecto irregular, cromatina densa e o citoplasma é também sempre escasso. Os linfomas centrocítico-centroblásticos (Figura 1B) são constituídos por uma população celular bimórfica com presença de pequenas células com núcleo irregular ou clivado, bem como de grandes células com núcleo não clivado.

As neoplasias classificadas como de alto grau de malignidade são linfomas centroblásticos, linfomas imunoblásticos e linfomas linfoblásticos. Os linfomas centroblásticos (Figura 2A) apresentam grandes células com núcleos redondos, cromatina vesicular, nucléolos múltiplos e periféricos e figuras frequentes de mitose. Os linfomas imunoblásticos (Figura 2B) mostram células de tamanho médio a grande, cromatina vesicular, nucléolo proeminente único e central e frequentes figuras de mitose. Os linfomas linfoblásticos são constituídos por células pequenas e médias com núcleo de forma redonda ou oval, alto índice mitótico e uniforme distribuição da cromatina, não permitindo a observação dos nucléolos.

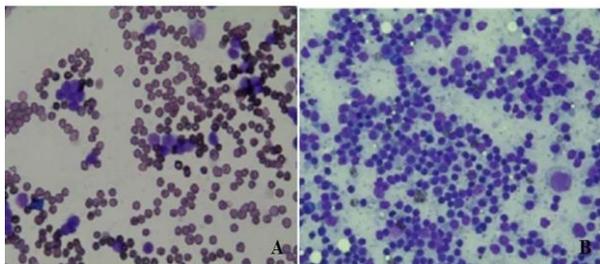


Figura 1. A. Linfoma Linfocítico de acordo com as classificações de Kiel e da NCI-WF, onde se observa a presença de células pequenas. B. Linfoma Centrocítico-Centroblástico (de acordo com a classificação de Kiel) e Misto de Células Pequenas e Grandes (de acordo com a classificação da NCI-WF). Fonte: Barros et al. (2013).

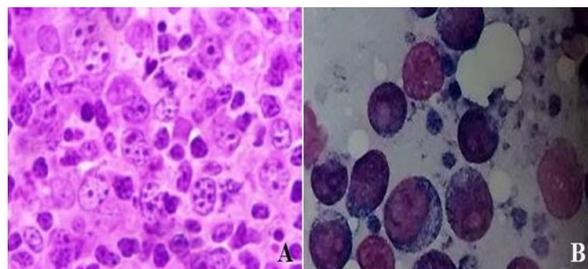


Figura 2. A. Linfoma Centroblástico (de acordo com a classificação de Kiel) e Linfoma de Grandes Células não clivadas (segundo a classificação da NCI-WF), onde se observam células de nucléolos múltiplos, proeminentes e periféricos (Coloração Hematoxilinaeosina). B. Linfoma Imunoblástico (de acordo com as classificações de Kiel e da NCI-WF), onde podem ser visualizadas células de nucléolo único, proeminente e central (Coloração Wright-Giemsa, grande aumento em óleo de imersão). Fonte: Figura A - Ponce et al. (2010). Figura B - Raskin, 2011.

Síndromes Paraneoplásicas

As síndromes paraneoplásicas que têm sido encontradas em cães com linfoma incluem caquexia, hipercalcemia, hiperglobulinemia, citopenias e leucocitose (NEUWALD, 2013).

A síndrome paraneoplásica mais registrada nos casos de linfoma é a hipercalcemia, que é explicada pela produção de um peptídeo semelhante ao paratormônio das células neoplásicas (ROCHA et al., 2010), bem como em consequência da liberação de fatores de reabsorção óssea, como o fator ativador de osteoclastos, por parte dos linfócitos neoplásicos (FIGHERA et al., 2002). Também pode estar relacionada à produção de vários fatores, incluindo interleucina 1, fator de necrose tumoral α , fator de crescimento tumoral β e análogo de vitamina D (VAIL e YOUNG, 2007) que retiram cálcio dos ossos liberando na circulação, promovendo assim seu aumento sérico (ROCHA et al., 2010). A hipercalcemia surge associada muitas vezes a poliúria, polidipsia, anorexia, vômito, diarreia ou obstipação, depressão e arritmias cardíacas (PROENÇA, 2009), levando ainda à hipercalcúria com consequente disfunção tubular renal e urolitíase (FIGHERA et al., 2002).

O linfoma é conhecido como tumor secretor de imunoglobulinas, as quais são denominadas de paraproteínas (FIGHERA et al., 2002). Quando produzidas em grandes quantidades interferem na função plaquetária, ocasionando a trombocitopatas, bem como inibem alguns fatores de

coagulação, provocando diátese hemorrágica. Clinicamente podem ocorrer epistaxe, sangramento gengival e gastrointestinal. As paraproteínas em excesso tornam o sangue mais viscoso e causam a chamada síndrome da hiperviscosidade, que promove distúrbios neurológicos, cardíacos e renais.

Dentre as alterações hematológicas, a anemia é a mais comum nesses pacientes (VAIL e YOUNG, 2007), sendo na maioria das vezes, normocítica normocrômica, arregenerativa. As alterações hematológicas em pacientes com câncer podem decorrer da ação direta do tumor nos órgãos envolvidos e/ou de síndromes paraneoplásicas (CÁPUA et al., 2011).

A anemia pode surgir associada à trombocitopenia e à leucopenia, durante a proliferação neoplásica, possivelmente devido ao fato das células perderem a capacidade de supressão contra as doenças autoimunes, contribuindo dessa forma para a destruição imunomediada das células, promovendo o desenvolvimento de citopenias (PROENÇA, 2009).

A trombocitopenia também pode acontecer devido à diminuição da produção de plaquetas secundárias ao envolvimento da medula óssea pelo tumor, ao decréscimo da capacidade da medula óssea em produzir megacariócitos e ao aumento do consumo ou sequestro de plaquetas (BERGMAN, 2007).

As causas da linfopenia no linfoma incluem lise geral dos linfócitos, destruição dos linfócitos neoplásicos, supressão da maturação dos linfócitos ou alterações nos padrões circulatórios. A linfocitose também pode surgir associada (PROENÇA, 2009).

Diagnóstico

O exame clínico é de fundamental importância no auxílio diagnóstico dos linfomas, Vail e Young (2007) sugerem a palpação abdominal como forma de auxiliar no diagnóstico de linfoma, visto que pode revelar a presença e o grau de organomegalia no fígado e no baço, assim como o espessamento da parede do intestino e/ou o envolvimento dos linfonodos mesentéricos. A auscultação torácica pode evidenciar a presença de

massas no mediastino e/ou de derrame pleural. O exame oftalmológico, incluindo a observação do fundo do olho, também deve ser realizado por revelar alterações, como uveítes, hemorragias da retina ou infiltrações oculares.

Exames laboratoriais, como o hemograma, perfil bioquímico sérico renal e hepático, bem como urinálise, são imprescindíveis para o estadiamento clínico da afecção por fornecer dados referentes a seu nível de extensão e grau de comprometimento orgânico (CUNHA et al., 2011).

Além dos exames auxiliares, o diagnóstico do linfoma é feito através da avaliação citológica por PAAF do órgão afetado e/ou por uma avaliação histológica de amostras biopsiadas. No entanto, em certas ocasiões o uso de outros métodos, tais como a imunofenotipagem e as técnicas de diagnóstico molecular, podem melhorar a exatidão do diagnóstico e a compreensão do comportamento tumoral (DICKINSON, 2008).

Exames de imagem são também imprescindíveis para o estadiamento clínico da afecção, tendo a radiografia do tórax, do abdômen e a ultrassonografia abdominal como as mais indicadas (CUNHA et al., 2011). Além desses, a ecocardiografia, a tomografia axial computadorizada (TC) e a ressonância magnética nuclear (RM) surgem como importantes métodos auxiliares de diagnóstico (PROENÇA, 2009).

A técnica de PCR pode ser utilizada para avaliar a clonalidade. Fontaine (2008) descreve que os linfócitos neoplásicos se originam de linfócitos individuais e apresentam o mesmo rearranjo genômico, enquanto que os linfócitos reativos contêm uma mistura de rearranjos genômicos. Isto pode ser detectado usando a análise de DNA a partir de uma biópsia de pele para confirmar o diagnóstico de neoplasia em casos incertos, assim como para monitorar a resposta do tratamento de linfoma pela redução da clonalidade. O DNA pode ser extraído de tecidos frescos, congelados ou fixados em formol.

Diagnósticos Diferenciais

Os diagnósticos diferenciais devem incluir histoplasmose, blastomicose, coccidioidomicose, leishmaniose, erliquiose, tuberculose, brucelose, mieloma múltiplo, leucemia mieloide aguda e lúpus eritematoso sistêmico (FIGHERA et al., 2006).

Citologicamente o linfoma é classificado como tumor de células redondas. Além dele, os histiocitomas, mastocitomas, tumores venéreos transmissíveis, plasmocitomas e melanomas malignos, também são classificados como tumor de células redondas, sendo facilmente diagnosticados por citologia. A presença ou não de grânulos citoplasmáticos auxiliam na classificação desses tumores. As células que compõem os mastocitomas, os linfomas granulares de células grandes e melanomas geralmente possuem grânulos citoplasmáticos. Já os linfomas, os histiocitomas, os plasmocitomas e os tumores venéreos transmissíveis não possuem grânulos citoplasmáticos. Os tumores venéreos transmissíveis e os histiocitomas apresentam frequentemente vacúolos citoplasmáticos (COUTO, 2015b).

Estadiamento clínico

O linfoma canino é classificado pela OMS, que se baseia em critérios clínicos e clinicopatológicos, permitindo a determinação da extensão da doença e a sua relação com o prognóstico (COUTO, 2015a). Nesta classificação, o linfoma encontra-se dividido em cinco estádios e dois subestádios (Tabela 2).

Tabela 2. Sistemas de classificação clínica e características do linfoma em animais domésticos, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS).

Sistema de Classificação	
Estádio	Característica
I	Envolvimento limitado a um só linfonodo ou tecido linfoide de um órgão, excluindo medula óssea
II	Envolvimento dos linfonodos de uma determinada região, com ou sem envolvimento das tonsilas
III	Envolvimento generalizado dos linfonodos
IV	Envolvimento do fígado e baço, com ou sem estágio III
V	Manifestações no sangue e envolvimento da medula óssea e/ou extranodal, com ou sem os estádios de I ao IV
Subestádio	
a	Sem sinais sistêmicos
b	Com sinais sistêmicos

Fonte: Proença, 2009.

Tratamento

Pelo fato do linfoma ser normalmente uma doença sistêmica, a quimioterapia surge como a modalidade terapêutica mais adequada. Apesar disso, a taxa de cura é baixa em cães e o tempo médio de vida esperado para animais tratados é de 12 a 16 meses para a maioria dos casos, sendo que apenas 20 a 30 % dos pacientes sobrevivem dois anos após o diagnóstico. Mesmo que um animal se apresente no estágio I da doença, a disseminação sistêmica ocorre geralmente dentro de semanas a meses (COUTO, 2015a).

Um fator que contribui para a resistência quimioterápica são as diversas linhagens de células linfomatosas, por isso a poliquimioterapia é mais eficaz em relação à quimioterapia de agente único (CÁPUA et al., 2011).

A evolução da doença pode ser definida por uma remissão completa, remissão parcial, doença estável ou doença progressiva (ETTINGER, 2003; COUTO, 2015c). Remissão completa é caracterizada como redução em 100 % das alterações inicialmente detectadas. A remissão parcial ocorre redução entre 50% e 100% dessas alterações. A doença é denominada estável quando apresenta menos de 50 % de redução ou não evidencia alterações ou ainda não apresenta novas lesões neoplásicas. Já a doença progressiva é caracterizada quando o aumento das alterações ou de novas lesões neoplásicas é superior a 25%.

Muitos veterinários oncologistas estão de acordo em dizer que, mais do que a obtenção da cura da doença, a abordagem paliativa surge como um dos principais papéis da terapêutica quimioterápica (PROENÇA, 2009).

Atualmente, os agentes quimioterápicos mais efetivos para o tratamento do linfoma são doxorubicina, L-asparaginase, vincristina, ciclofosfamida e prednisona ou prednisolona. Outros fármacos que também possuem atividade, mas considerados como de segunda linha, são vimblastina, actinomicina-D, mitoxantrona, clorambucil, metotrexato, citosina arabinosídeo e lomustina (VAIL e YOUNG, 2007; PEREIRA, 2012; NEUWALD, 2013).

A Doxorubicina é o melhor agente a ser usado se o tutor deseja a simplicidade e conveniência do uso de um agente único e está disposto a aceitar uma menor sobrevida prevista do animal. A taxa de remissão completa está provavelmente entre 70 e 85%, com uma média de

sobrevida entre oito a dez meses. O fármaco é administrado, como uma infusão endovenosa lenta durante pelo menos 15 minutos, a cada 21 dias. Normalmente, cinco doses são administradas ao longo de 15 semanas, sendo a de 30 mg/m² indicada para cães com mais de 15 quilos, 25 mg/m² para aqueles com menos de 15 quilos e 1 mg/Kg para raças toys. Cães com doença cardíaca pré-existente, causando decréscimo da contratilidade cardíaca, não devem ser tratados com doxorubicina devido ao seu potencial cardiotoxíco (ARGYLE, 2008).

Quanto aos protocolos quimioterápicos de múltiplos agentes, os fármacos a combinar devem ser eficazes como agente único, não devem partilhar mecanismos de resistência entre eles e, idealmente, não deve haver sobreposição de toxicidade (PEREIRA, 2012; COUTO, 2015a).

Existem duas abordagens quimioterápicas principais para cães com linfoma, uma utilizando o protocolo COP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona) e outra o protocolo CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona), conforme recomendado por Hosoya et al. (2007). De acordo com Couto (2015a), existe ainda o protocolo COAP (ciclofosfamida, vincristina, citosina arabinósideo e prednisona), derivado do protocolo COP.

A poliquimioterapia é dividida em várias fases (COUTO, 2015a). A primeira corresponde à indução da remissão, na qual é utilizado um protocolo semanal e mais intensivo (ETTINGER, 2003). Se no final dessa fase não houver a remissão completa têm início a fase de intensificação (COUTO, 2015a). A fase de manutenção tem por objetivo prolongar e manter a remissão, a terapia é efetuada em média a intervalos de duas a três semanas, enquanto que os protocolos de emergência ou resgate incluem novos fármacos com o objetivo de induzir nova remissão (ETTINGER, 2003).

Um exemplo de protocolo baseado no CHOP é o da University of Wisconsin Madison (UW-Madison) que inclui o sulfato de vincristina (0,75 mg/m², via endovenosa) e a L-asparaginase (400 UI/Kg via intramuscular), administrada apenas na primeira semana, sendo que esse fármaco não é vendido no Brasil. Nesse mesmo protocolo, são também incluídos ciclofosfamida (250 mg/m², via oral), doxorubicina (30 mg/m²,

via endovenosa) e prednisona (inicialmente 2mg/Kg, via oral) administrada em doses semanais decrescentes no primeiro mês de tratamento.

A fase de indução da remissão consiste nas primeiras nove semanas, havendo um intervalo na quinta semana. Após novo intervalo na décima semana tem início a fase de manutenção da remissão, quando o tratamento passa a ser quinzenal até a 25ª semana (CÁPUA et al., 2011). Após essas 25 semanas, repetem-se as administrações da 11ª a 25ª semana com intervalos de três semanas durante um ciclo, repetindo-se novamente com intervalos de quatro semanas (Tabela 3). Uma vez que a dose cumulativa de doxorubicina não deve exceder 180 a 240 mg/m², deverá ser substituída pelo metotrexato nos ciclos subsequentes. Se o animal não apresentar a doença ao término do protocolo de 104 semanas, a terapia deve ser sessada (GARRET et al., 2002).

Prognóstico

O período de sobrevida e o prognóstico são variáveis, sendo influenciados pela classificação histológica, imunofenotipagem, estadiamento clínico da neoplasia, protocolo quimioterápico utilizado e tempo de instituição do tratamento, assim como pela resposta inicial do paciente ao tratamento (CUNHA et al., 2011).

Os fatores mais relevantes de um prognóstico desfavorável são tumores classificados como sendo do subestádio b, células do tipo T, pré tratamento prolongado com corticoides, linfadenopatia craniomediastinal e localização anatômica, como na medula óssea, cutânea, alimentar e acometimento hepatoesplênico (WITHROW; VAIL, 2007; KIMURA, 2012).

Considerações Finais

O linfoma canino é uma neoplasia que envolve grandes repercussões clínicas para o paciente, apresentando elevada morbidade e mortalidade, além disso, os animais acometidos apresentam prognóstico variando de reservado a desfavorável. Diante do exposto, é importante a conscientização dos tutores e dos médicos veterinários quanto à relevância das consultas de rotina, que permitem o diagnóstico precoce e uma melhor resposta à terapêutica estabelecida, aumentando tanto a expectativa quanto a qualidade de vida do paciente.

Tabela 3. Protocolo quimioterápico da *University of Wisconsin Madison*.

Protocolo de Madison Wisconsin						
Semanas de administração	Vincrist.	L-Asparag.	Predn.*	Ciclofosf.**	Doxor.	Metotrexato
Indução						
1 ^a	x	x	x			
2 ^a			x	x		
3 ^a			x			
4 ^a			x			
6 ^a	x				x	
7 ^a				x		
8 ^a	x					
9 ^a					x	
11 ^a	x					
13 ^a				x		
15 ^a	x					
17 ^a						x
19 ^a	x					
21 ^a				x		
23 ^a	x					
25 ^a					x	

Manutenção: Repetir as semanas 11^a a 25^a, com intervalos de 3 a 4 semanas, durante 104 semanas

*2 mg/Kg, VO, diariamente na primeira semana; 1,5 mg/Kg na segunda semana; 1 mg/Kg na terceira; 0,5 mg/Kg na quarta semana.

**Caso apresente remissão completa, substituir a ciclofosfamida por clorambucil, na dose de 1,4 mg/m², EV, nas 13^a e 21^a semanas.

Fonte: Adaptado de Chun, 2011.

Referências

- ARGYLE, D.J. What is new in canine and feline lymphoma. In: WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY CONGRESS, 33. 2008, Dublin. **Proceedings ...** Dublin: IVIS, 2008.
- BARROS, R.B. et al. Classificação citomorfológica dos linfomas caninos diagnosticados pela citologia aspirativa por agulha fina. In: JORNADA DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO, 13, 2013, Recife. **Anais ...** Recife: CdRom JEPEX, 2013.
- BERGMAN, P.J. Paraneoplastic syndromes. In: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M. **Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology**. Philadelphia: W.B. Saunders Company, p. 77-94, 2007.
- CÁPUA, M.L.B. et al. Linfoma canino: clínica, hematologia e tratamento com o protocolo de Madison-Wisconsin. **Ciência Rural**, Santa Maria, Online, jun. 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/cr/2011nahead/a4011cr3979.pdf>>. Acesso em: 16 jun. 2014.
- CARDOSO, M.J.L. et al. Linfoma canino – achados clínico-patológicos. **Archives of Veterinary Science**, v.9, n.2, p.25-29. 2004.
- CHUN, R. Canine lymphoma: streamlining the diagnosis and treatment. In: WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY CONGRESS, 36. 2011, Korea. **Proceedings...** Korea: IVIS, 2011.
- COMAZZI, S.; GELAIN, M.E. Use of flow cytometric immunophenotyping to refine the cytological diagnosis of canine lymphoma. **The Veterinary Journal**, v.188, n.2, p.149-155, 2011.
- COUTO, C.G. Linfoma. In: NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Medicina interna de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, cap. 77, p. 1160-1174. 2015a.
- COUTO, C.G. Citologia. In: NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Medicina interna de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, cap. 72, p. 1126-1133. 2015b.
- COUTO, C.G. Princípios do tratamento do câncer. In: NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Medicina interna de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, cap. 73, p. 1134-1137. 2015c.
- CUNHA, F.M. et al. Linfoma multicêntrico em Canis familiaris (cão doméstico): estudo retrospectivo de 60 casos, entre agosto de 2009 e dezembro de 2010, no Município de São Paulo-SP. **Journal of the Health Sciences Institute**, v.29, n.4, p.209-301. 2011.
- DICKINSON, R. M. Canine lymphosarcoma: Overcoming diagnostic obstacles and introduction to the latest diagnostic techniques. **The Canadian Veterinary Journal**, v.49, n.3, p.305-308, 2008.
- ETTINGER, S. N. Principles of treatment for canine lymphoma. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v.18, n.2, p.92-97. 2003.
- FIGHERA, R.A.; SOUZA, T.M.; BARROS, C.S.L. Linfossarcoma em cães. **Ciência Rural**, v.32, n.5, p.895-899. 2002.
- FIGHERA, R.A. et al. Aspectos clinicopatológicos de 43 casos de linfoma em cães. **MEDVEP – Revista**

- Científica de Medicina Veterinária – Pequenos Animais e Animais de Estimação**, v.4, n.12, p.139-146. 2006.
- FONTAINE, J. Canine cutaneous epitheliotropic T-Cell Lymphoma. In: EUROPEAN VETERINARY CONFERENCE VOORJAARSDAGEN, Amsterdam. **Proceedings...** Amsterdam: IVIS, 2008.
- FOURNEL-FLEURY, C. et al. Canine T-cell Lymphomas: A Morphological, Immunological and Clinical Study of 46 New Cases. **Veterinary Pathology**, v.39, n.1, p.92-109. 2002.
- GARRETT, L.D. et al. Evaluation of a 6-month chemotherapy protocol with no maintenance therapy for dogs with lymphoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.16, n.6, p.704-709, 2002.
- GENTILINI, F. et al. Gen eScanning analysis of Ig/TCR gene rearrangements to detect clonality in canine lymphomas. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v.127, n.1-2, p.47-56, 2009.
- HOSOYA, K. et al. Comparison of COAP and UW-19 protocols for dogs with multicentric lymphoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.21, n.6, p.1355-1363, 2007.
- JONES, C.T.; HUNT, D.H.; KING, N.W. **Patologia veterinária**. São Paulo: Manole 2000.
- KIMURA, K.C. **Linfoma canino: papel do meio ambiente**. 2012. 139 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Programa de Pós-Graduação em Patologia Experimental e Comparada, Universidade de São Paulo.
- LENNERT, K.; FELLER, A.C. **Histopathology of non-Hodgkin's lymphomas**. Berlin: Springer-Verlag, 1990.
- LOWER, K. Neoplastic and nonneoplastic tumors. In: MEDLEAU, L.; HNILICA, K.A. **Small animal dermatology: A color atlas and therapeutic guide**. Philadelphia: W. B. Saunders Company, p. 285-325, 2001.
- MORENO, K.; BRACARENSE, A.P.F.R.L. Linfoma canino de células T: aspectos epidemiológicos, clínicos e morfológicos de 38 casos. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v.44, supl., p.103-110. 2007.
- NCI-WF. NACIONAL CANCER INSTITUTE OF HEALTH WORKING FORMULATION. Sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a Working Formulation for a clinical usage. **Cancer**, v.48, p.2112-2135. 1982.
- NEUWALD, E.B. **Aspectos epidemiológicos, laboratoriais e cardíacos do linfoma em cães**. 2013. 112 f. Tese (Doutorado em Ciências Veterinárias) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- PEREIRA, V.C.F. **Linfoma Canino: do diagnóstico à terapêutica**. 2012. 90 f. Tese (Mestrado em Medicina Veterinária). Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro.
- PONCE, F. et al. A morphological study of 608 cases of canine malignant lymphoma in France with a focus on comparative similarities between canine and human lymphoma morphology. **Veterinary Pathology**. v.47, n.3, p.414-433, 2010.
- PROENÇA, A.R.S.G. **Linfoma maligno multicêntrico canino**. 2009. 99 f. Tese (Mestrado em Medicina Veterinária). Universidade Técnica de Lisboa.
- RASKIN, R.E. Sistema Linfoide. In: RASKIN, R.E.; MEYER, D.J. **Citologia clínica de cães e gatos: atlas colorido e guia de interpretação**. Rio de Janeiro: Elsevier, cap.4, p.77-104, 2011.
- ROCHA, A.A.; SUZANO, S.M.C.; RODRIGUES, R.L. Classificação Histológica e Imunoistoquímica em Três Casos de Linfoma Canino. **Revista Eletrônica Novo Enfoque**, v.9, n.9, p.32-47, 2010.
- RODASKI, S.; PIEKARZ, C.H. Epidemiologia e etiologia do câncer. In: DALECK, C.R.; DE NARDI, A.B.; RODASKI, S. **Oncologia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, cap.1, p.2-22, 2008.
- RODIGHERI, S.M. et al. Síndrome de Sézary em cadela. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.59, n.5, p.1330-1332. 2007.
- SUZANO, S.M.C. et al. Classificação citológica dos linfomas caninos. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v.47, n.1, p.47-54, 2010.
- VAIL, D.M.; YOUNG, K.M. Canine lymphoma and lymphoid leukemia. In: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M. **Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology**. Philadelphia: W. B. Saunders Company, cap. 31, p. 699-733, 2007.
- VEZZALI, E. et al. Histopathologic classification of 171 cases of canine and feline non-Hodgkin lymphoma according to WHO. **Veterinary and Comparative Oncology**, v.8, n.1, p.38-49, 2010.
- WITHROW, S.J.; VAIL, D.M. **Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology**. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2007.