



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

LINFOMA CANINO E EM ESPÉCIES EXÓTICAS

MARTA MARIA FERREIRA DOS SANTOS LEITE VIEIRA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria da Conceição C. V. Peleteiro

Doutor José Henrique Duarte Correia

Dr. Nuno Manuel M. F. Santos Félix

Dr.^a Maria João Carvalho Neto Costa

ORIENTADOR

Dr.^a Maria João C. N. Costa

CO-ORIENTADOR

Dr. Nuno Manuel M. F. S. Félix

2008

LISBOA



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

LINFOMA CANINO E EM ESPÉCIES EXÓTICAS

MARTA MARIA FERREIRA DOS SANTOS LEITE VIEIRA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria da Conceição C. V. Peleteiro

Doutor José Henrique Duarte Correia

Dr. Nuno Manuel M. F. Santos Félix

Dr.^a Maria João Carvalho Neto Costa

ORIENTADOR

Dr.^a Maria João C. N. Costa

CO-ORIENTADOR

Dr. Nuno Manuel M. F. S. Félix

2008

LISBOA

Agradecimentos

À Dr.^a Maria João Costa pela disponibilidade demonstrada para me receber na Clínica Veterinária de Telheiras, pela paciência, dedicação e amizade que demonstrou ao longo do estágio e de todo este trabalho.

Ao Dr. Nuno Félix, por ter aceitado ser meu co-orientador, apesar das inúmeras ocupações que já tem, e pelo apoio dado ao longo da realização do trabalho.

A toda a equipa da Clínica Veterinária de Telheiras: D. Fátima, Isabel, Dulce, João, Rita e Raquel por me receberem tão bem e por todo o apoio que me deram ao longo do estágio.

Aos meus pais por me permitirem chegar até aqui e por acreditarem que eu era capaz.

Às minhas avós por, apesar de tudo, aceitarem e apoiarem aquilo que eu quis.

Ao meu irmão por estar sempre do meu lado quando outros duvidavam.

À Bete, por todos estes anos de amizade incondicional, mesmo estando longe.

Às minhas vizinhas, Rita, Sílvia, Vera e Patrícia por todos os bons e maus momentos partilhados que nunca esquecerei.

À Sílvia pelos momentos partilhados nas aulas e fora delas.

À Joana pela ajuda neste trabalho e pelos bons momentos passados ao longo dos anos da faculdade.

À Mariana pela imensa disponibilidade e paciência para responder sempre às minhas dúvidas.

Ao Dr. Hugo Piçarra pelos esclarecimentos prestados e cedência das fotos.

A ti, Rui pelo apoio diário, principalmente nas piores fases.

Um agradecimento muito especial.

Linfoma canino e em espécies exóticas

O linfoma, linfoma maligno ou linfossarcoma é uma neoplasia hematopoiética maligna com origem em células linforeticulares localizando-se inicialmente em órgãos linfóides como os linfonodos, o fígado ou o baço. Afecta a maior partes das espécies domésticas, incluindo animais exóticos.

A sua etiologia é multifactorial pois pensa-se que exista a influência de factores genéticos, ambientais, alimentares (Moore, 2007) e de vírus oncogénicos no caso dos gatos (FeLV) (Morrison, 2007) e dos galináceos (Vírus da Doença de Marek) (Harrisson & Lightfoot, 2006).

O diagnóstico definitivo de linfoma pode ser feito por punção aspirativa de agulha fina (PAAF) mas o *gold standard* para diagnóstico é a biopsia excisional de um linfonodo, preferencialmente o poplíteo (Moore, 2005).

O linfoma pode ser classificado em termos anatómicos, citológicos, histológicos, e imunohistoquímicos.

O seu estadiamento deve ser efectuado pois ajuda na escolha do protocolo de quimioterapia e em termos de prognóstico.

Existem inúmeros protocolos de quimioterapia descritos para o tratamento do linfoma nas diferentes espécies. No entanto, na generalidade estes dividem-se em protocolos de agente único ou protocolos combinados. A maioria compreende uma fase de indução da remissão e uma fase de manutenção.

Quando o animal manifesta resistência a um determinado protocolo este deve ser mudado para um que utilize agentes com diferentes mecanismos de acção para que se reinduza a remissão.

Qualquer que seja o tratamento preconizado, em qualquer espécie, o objectivo fundamental não é a cura mas o aumento do tempo de vida com qualidade.

Associados ao linfoma podem coexistir síndromes paraneoplásicas como a caquexia e a hipercalcémia, com a primeira a ser comum em todas as espécies animais.

Para tentar travar a caquexia, o animal deve ser alimentado com dietas ricas em gorduras e proteínas e com baixo teor de hidratos de carbono pois estes últimos são usados pelo tumor de forma mais eficiente para produzir energia.

Para finalizar são apresentados três casos clínicos em diferentes espécies: cão (*Canis lupus familiaris*), furão (*Mustela putorius furo*) e papagaio cinzento (*Psittacus erithacus congolensis*).

Palavras-chave: linfoma, cão, animais exóticos, *Canis lupus familiaris*, *Mustela putorius furo*, *Psittacus erithacus congolensis*.

Canine lymphoma and lymphoma in exotic species

The lymphoma (malignant lymphoma or lymphosarcoma) are a common hematopoietic neoplasm with origin in the lymphoreticular system and initially found in lymphoid organs like lymph nodes, liver or spleen. It affects the majority of domestic species, including exotic animals.

It has multifactorial aetiology as its development and progression suffers the influence of genetic, environmental and alimentary factors, in addition to oncogenic viruses in cats (FeLV) (Morrison, 2007) and chickens (Marek's disease virus) (Harrisson & Lightfoot, 2006).

Definitive diagnosis of lymphoma can be achieved by fine needle aspirate cytology. However, the gold standard for its diagnosis remains excisional biopsy of a lymph node, preferably from popliteal lymph node (Moore, 2005).

Lymphoma can be classified accordingly to its anatomical localization and cytological, histological or imunohistochemical analysis.

It is essential to conduct an appropriate staging of the disease, in order to help choosing the chemotherapy protocol and establishing the prognosis.

There are several chemotherapy protocols described in literature to treat lymphoma on different species, but generically they fall into two categories: single agent chemotherapy and multiple agent chemotherapy. Most of them consist in an induction and a maintenance phase. When the animal develops signs compatible with multiple drug resistance to one protocol, the latter one should be changed to other that includes agents with different mechanisms of action in order to reinduce remission.

Whatever chosen treatment, in any species, its main goal is not to obtain the cure but to maintain the pet's quality of life for as long as possible.

Associated with lymphoma paraneoplastic syndromes can develop such as cachexia and hypercalcemia. The former constitutes the most common paraneoplastic syndrome of lymphoma in all animal species. In order to fight the development of cachexia, the animal should be fed with lipids and proteins enriched food and also low in carbohydrates to take advantage of the specific metabolic pathway of the tumour. In fact the later are most efficiently used by the tumour for energy production than proteins or lipids.

To finish my thesis I will present three clinical cases of lymphoma in different species: the dog (*Canis lupus familiaris*), the ferret (*Mustela putorius furo*) and the African grey (*Psittacus erithacus congolensis*).

Key words: lymphoma, dog, ferret, exotic animals, *Canis lupus familiaris*, *Mustela putorius furo*, *Psittacus erithacus congolensis*.

1 - Índice Geral

2 - Índice de Gráficos.....	v
3 - Índice de Tabelas	vi
4 - Índice de Figuras	vii
5 - Lista de Abreviaturas e Acrónimos	ix
6 - Introdução	1
6.1 - Descrição das actividades de estágio	2
7 - Linfoma.....	7
8 - Linfoma canino	18
8.1 - Etiologia e epidemiologia	18
8.2 - Classificação anatómica	19
8.3 - Características clínicas	19
8.4 - Meios de diagnóstico	23
8.5 - Classificação citológica e histológica	25
8.6 - Classificação imunofenotípica.....	27
8.7 - Tratamento	30
8.7.1 - Protocolos de quimioterapia de agente único	31
8.7.2 - Protocolos de quimioterapia de múltiplos agentes	33
8.7.3 - Outros tratamentos	38
8.8 - Abordagem aquando da recidiva	40
8.9 - Tratamento das síndromes paraneoplásicas	42
8.10 - Maneio nutricional.....	42
8.11 - Prognóstico.....	43
9 - Linfoma em furões.....	44
9.1 - Etiologia e epidemiologia	44
9.2 - Características clínicas	45
9.3 - Meios de diagnóstico	46
9.4 - Estadiamento e classificação	52
9.5 - Tratamento	54
9.5.1 - Tratamento cirúrgico	54
9.5.2 - Tratamento quimioterapêutico.....	55
9.5.3 - Abordagem aquando das recidivas	61
9.5.4 - Tratamento com radioterapia	61
9.6 - Maneio nutricional.....	62
9.7 - Prognóstico	62
9.8 - Linfoma em furões vs linfoma canino	63
10 - Linfoma em aves ornamentais	66
10.1 - Etiologia e epidemiologia	66
10.2 - Características clínicas	66
10.3 - Meios de diagnóstico	68
10.4 - Classificação.....	69
10.5 - Tratamento	69
10.6 - Prognóstico.....	71
10.7 - Linfoma em aves vs mamíferos	71
11 - Casos clínicos	73
11.1 - Caso clínico nº 1	73
11.2 - Caso clínico nº 2.....	82
11.3 - Caso clínico nº 3.....	85
12 - Discussão dos casos clínicos	94
13 - Conclusão.....	98
14 - Bibliografia.....	101
Anexos	107

2 - Índice de Gráficos

Gráfico nº 1 – Frequência absoluta de consultas por grupo taxonómico.....	3
Gráfico nº 2 – Frequência absoluta das consultas por área clínica e por grupo taxonómico.....	3
Gráfico nº 3 – Frequência absoluta de tipos de cirurgia e tratamentos sob anestesia por grupo taxonómico.....	5
Gráfico nº 4 – Frequência absoluta de exames complementares por grupo taxonómico.....	6

3 - Índice de Tabelas

Tabela nº 1 – Sistema de estadiamento clínico para animais domésticos da Organização Mundial de Saúde (OMS).....	10
Tabela nº 2 – Sinais clínicos associados ao linfoma de acordo com a sua classificação anatômica.....	19
Tabela nº 3 – Lista de anticorpos utilizados em análises imunofenotípicas de cães e gatos e tipo de células com que reagem.....	28
Tabela nº 4 – Esquema de classificação dos subtipos reconhecidos pela OMS para as neoplasias linfóides malignas caninas de acordo com a célula precursora.....	29
Tabela nº 5 – Protocolo de quimioterapia COP semanal para a fase de indução.....	33
Tabela nº 6 – Protocolo de quimioterapia COP semanal para a fase de manutenção	34
Tabela nº 7 – Protocolo de quimioterapia da Universidade de Wisconsin-Madison para a fase de indução	35
Tabela nº 8 – Protocolo de quimioterapia da Universidade de Wisconsin-Madison (versão longa) para a fase de manutenção.....	35
Tabela nº 9 – Protocolo de administração de quimioterapia da Universidade de Wisconsin-Madison (versão curta) para a fase de manutenção	35
Tabela nº 10 – Protocolo de quimioterapia COPA para cães por semanas para a fase de indução e manutenção.....	37
Tabela nº 11 – Agentes quimioterapêuticos utilizados para o tratamento de linfoma em furões, respectivos medicamentos e dosagens.....	56
Tabela nº 12 – Protocolo de quimioterapia COP modificado para linfoma em furões para as fases de indução e de manutenção.....	57
Tabela nº 13 – Protocolo para quimioterapia de linfoma em furões	58
Tabela nº 14 – Protocolo de Harrington para quimioterapia de linfoma em furões até à 11ª semana	59
Tabela nº 15 – Protocolo de Harrington para quimioterapia de linfoma em furões da 11ª à 31ª semana.....	59
Tabela nº 16 – Protocolo para quimioterapia de linfoma em furões para as fases de indução e manutenção.....	60
Tabela nº 17 – Parâmetros alterados no hemograma de dia 1/09/2007.....	74
Tabela nº 18 – Parâmetros alterados no hemograma de dia 20/09/2007.....	76
Tabela nº 19 – Protocolo quimioterápico COP implementado na semana 1, por dias	76
Tabela nº 20 – Parâmetros alterados no hemograma de dia 29/9/2007.....	77
Tabela nº 21 – Parâmetros alterados no hemograma de dia 6/10/2007.....	77
Tabela nº 22 – Parâmetros alterados no hemograma de dia 20/10/2007.....	78
Tabela nº 23 – Parâmetros alterados no hemograma de dia 27/10/2007.....	78
Tabela nº 24 – Protocolo de quimioterapia CHOP implementado na semana 1, por dias	79
Tabela nº 25 – Parâmetros alterados no hemograma de dia 17/11/2007.....	80
Tabela nº 26 – Parâmetros alterados no hemograma de dia 29/11/2007.....	80
Tabela nº 27 – Parâmetros alterados no proteinograma do papagaio (<i>Psittacus erithacus congolensis</i>).	89

4 - Índice de Figuras

Figura nº 1 – Biopsia excisional do linfonodo poplíteo	8
Figura nº 2 – Forma mediastínico de linfoma maligno. Pode observar-se uma massa neoplásica de grandes dimensões no mediastino anterior, cobrindo parcialmente o coração.....	19
Figura nº 3 – Cão com linfadenopatia submandibular causada por linfoma	21
Figura nº 4 – Punção aspirativa de agulha fina (PAAF) de um linfonodo em linfoma canino.....	23
Figura nº 5 – Fotografia microscópica de uma amostra histológica de linfoma linfoblástico de células B. Células pequenas com cromatina irregular aglomerada, múltiplos nucléolos e espessamento perinucleolar (setas) e um fino halo basofílico no citoplasma. Corado com May-Grunwald-Giemsa.	26
Figura nº 6 – Fotografia microscópica de uma amostra histológica de linfoma linfoblástico de células T. Células de tamanho médio com núcleos redondos e irregulares e múltiplos nucléolos proeminentes. O citoplasma é escasso e altamente basofílico. Corado com May-Grunwald-Giemsa.	26
Figura nº 7 – Furão com apresentação típica de linfoma juvenil: massa mediastínica (seta da esquerda), hepatomegália (seta central) e esplenomegália (seta direita). A zona mais escura do baço corresponde a um enfarte esplénico.....	45
Figura nº 8 – Radiografia torácica na projecção laterolateral esquerda de um furão com derrame pleural causada por uma massa mediastínica diagnosticada como linfoma	46
Figura nº 9 – Radiografia torácica na projecção dorsoventral de um furão com derrame pleural causada por uma massa mediastinal diagnosticada como linfoma.....	47
Figura nº 10 – Furão com linfoma que afecta os linfonodos mesentéricos aumentando o seu volume (setas).....	48
Figura nº 11 – Furão com linfoma afectando o olho e o linfonodo mandibular aumentado de volume (seta)	48
Figura nº 12 – Baço de um furão com linfossarcoma infiltrativo	49
Figura nº 13 – Radiografia torácica em projecção laterolateral esquerda de um furão de oito anos com aumento de volume de múltiplos linfonodos torácicos	50
Figura nº 14 – Radiografia torácica em projecção dorsoventral de um furão de oito anos com aumento do volume de múltiplos linfonodos torácicos	50
Figura nº 15 – Radiografia torácica em projecção laterolateral esquerda de um furão com linfomatose pulmonar, uma forma rara de linfoma nesta espécie.....	50
Figura nº 16 – Radiografia torácica em projecção dorsoventral de um furão com linfomatose pulmonar, uma forma rara de linfoma nesta espécie.....	51
Figura nº 17 – Imagem ecográfica do baço de um furão com linfossarcoma.....	51
Figura nº 18 – Linfócitos neoplásicos que mostram forte coloração imunohistoquímica com antigénio CD3 (Furão, linfonodo mandibular, coloração imunohistoquímica CD3 com contraste de hematoxilina)	53
Figura nº 19 – Linfócitos neoplásicos que não reagiram a uma coloração imunohistoquímica com antigénio CD79, o que demonstra que têm origem em células B (Furão, linfonodo mandibular, coloração imunohistoquímica CD79 com contraste de hematoxilina)	53
Figura nº 20 – População homogénea de linfócitos pequenos (Furão, fragmento de linfonodo mandibular extraído por biópsia, HE).....	54
Figura nº 21 –Furão com perda de vibrissas devida à administração de quimioterapia. Isto geralmente ocorre entre as 4 e as 8 semanas após o início do tratamento.....	61
Figura nº 22 – Fotografia de necrópsia de um papagaio cinzento (<i>Psittacus erithacus</i>) com linfoma afectando o parênquima hepático.....	67
Figura nº 23 – Linfoma retrobulbar num papagaio cinzento (<i>Psittacus erithacus</i>) jovem	68
Figura nº 24 - Cão de raça Golden Retriever	73
Figura nº 25 - Cão com linfadenopatia submandibular.....	74

Figura nº 26 - Furão (<i>Mustela prutorios furo</i>)	82
Figura nº 27 - Radiografia em projecção dorsoventral do furão.....	82
Figura nº 28 - Radiografia em projecção laterolateral direita do furão	83
Figura nº 29 - Papagaio (<i>Psittacus erithacus congolensis</i>) na boxe de internamento. 85	
Figura nº 30 - Radiografia na projecção laterolateral direita do papagaio (<i>Psittacus erithacus congolensis</i>).	88
Figura nº 31 - Radiografia na projecção ventrodorsal do papagaio (<i>Psittacus erithacus congolensis</i>).	89
Figura nº 32 – Imagem de necrópsia do papagaio mostrando o fígado com cor amarelada.....	91
Figura nº 33 – Imagem de necrópsia do papagaio mostrando o coração (seta verde) e proventrículo aumentado e pálido (seta azul)	91
Figura nº 34 – Imagem de necrópsia do papagaio mostrando o pulmão (seta amarela) e o rim pálido e aumentado de volume (seta vermelha).....	91
Figura nº 35 – Imagem da análise histopatológica do papagaio mostrando o fígado com necrose e infiltrados de linfócitos neoplásicos. HE x 400	92
Figura nº 36 – Imagem da análise histopatológica do papagaio mostrando o rim com infiltração de linfócitos neoplásicos HE x 400	93
Figura nº 37 – Imagem da análise histopatológica do papagaio mostrando o rim com infiltração de linfócitos neoplásicos. HE x100	93

5 - Lista de Abreviaturas e Acrónimos

ADN – Ácido desoxirribonucleico

ALT – Alanina aminotransferase

ARN – Ácido ribonucleico

ASC – Área de superfície corporal

BID – Duas vezes por dia

CD - *Cluster designation*

CHOP – *Cyclophosphamide, Hydroxydaunarubicin ®, Oncovin ®, Prednisone*

COP – *Cyclophosphamide, Oncovin ®, Prednisone*

COPA - *Cyclophosphamide, Oncovin ®, Prednisone, Adriamycin ®*

COPLA - *Cyclophosphamide, Oncovin ®, Prednisone, L-asparaginase, Adriamycin ®*

DHA – Ácido decosaheptaenóico

ELISA – *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*

FAS – Fosfatase alcalina sérica

FeLV – Vírus da leucemia felina

fl - "*Fluid ounce*"

HE – Hematoxilina-eosina

IF- α - Interferão- α

IL-1 – Interleucina-1

IL-6 – Interleucina-6

IM – Intramuscular

IP – Intraperitoneal

IV – Endovenoso ou intravenoso

L-CHOP – *L-asparaginase, Cyclophosphamide, Hydroxydaunarubicin ®, Oncovin ®, Prednisone*

mg/furão – Miligrama por furão

MOPP – *Mecloretamina, Oncovin ®, procarbamazina, prednisona*

MOPP – *Mecloretamina, Oncovin ®, Procarbamazina, Prednisona*

OMS – Organização Mundial de Saúde

PAAF – Punção aspirativa de agulha fina

p.e. - Por exemplo

PCR – *Polimerase chain reaction*

PDW – *Platelet Distribution Width*

PO – Por via oral

PRPTH – Péptido relacionado com a paratormona

q12h - Cada 12 horas

q48h - Cada 48 horas

RDW - *Red Cell Distribution Width*

SID – Uma vez por dia

TNF- α – Factor de necrose tumoral alfa

TSP-I – Trombospondina-I

U – Unidade

UI – Unidade Internacional

U/m² – Unidades por metro quadrado

UI/kg – Unidade internacional por quilograma

VELCAP – vincristina, L-asparaginase, ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona

VELCAP-HSC – vincristina, L-asparaginase, ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona

– *High Dose Cyclophosphamide*

% - por cento

x10³/ μ l – mil por microlitro

6 - Introdução

O trabalho que a seguir se apresenta representa o resultado de um estágio curricular realizado na Clínica Veterinária de Telheiras, no período de Setembro de 2007 a Março de 2008, tendo como orientadora a Dr.^a Maria João Costa e como co-orientador o Dr. Nuno Félix, juntamente com uma pesquisa bibliográfica sobre o tema abordado.

A decisão de fazer estágio numa clínica veterinária que atende diariamente novos animais de companhia, além de cães e gatos, esteve relacionada com o facto de ter frequentado a cadeira opcional de Clínica de Novos Animais de Companhia, o que me abriu horizontes em relação a espécies até então desconhecidas para mim. Um estágio num local como a Clínica Veterinária de Telheiras permitiria não só aprofundar conhecimentos adquiridos ao longo de todas as cadeiras do curso em geral mas também nessa em particular. O facto de poder lidar diariamente com animais exóticos, bem como a orientação dada por uma Médica Veterinária com anos de experiência nesta área, permitiria adquirir conhecimentos práticos para melhorar a minha qualidade como futura profissional.

O tema deste trabalho inclui-se na especialidade de oncologia. A escolha desta área prende-se com a observação que, na prática clínica comum, se encontram cada vez mais animais com patologia oncológica e cujos proprietários recorrem aos serviços veterinários. Isto acontece devido à maior informação que os proprietários têm acerca dos animais que possuem e também à melhoria dos serviços médico-veterinários, que permite dar resposta aos anseios dos proprietários.

O crescente número de casos oncológicos verificado pode ser reflexo da maior esperança média de vida dos animais de companhia, uma vez que a maioria dos animais afectados por este tipo de doença são idosos ou de meia-idade. Apesar disso, encontramos um número considerável de animais jovens que padecem de doenças oncológicas, o que se pensa que esteja relacionado com a manipulação genética feita pelo ser humano e com a maior exposição a factores predisponentes a que os animais são sujeitos (Moore, 2007).

A eleição do linfoma como patologia a tratar relacionou-se com a complexidade desta doença, com a percepção que tive durante o meu estágio curricular que esta doença atinge cada vez mais cães e também pelo facto de poder igualmente atingir muitas das espécies de novos animais de companhia. Assim, ao descrever a doença nas diferentes espécies tive como objectivo salientar os aspectos comuns bem como diferenças e se possível inferir sobre a causa destes.

Esta doença está bem documentada em humanos, cães e gatos, mas em animais exóticos como é o caso do furão (*Mustela putorius furo*) e do papagaio cinzento (*Psittacus erithacus*) o seu estudo ainda não está tão desenvolvido. Por não ter encontrado qualquer estudo em Portugal acerca desta doença, em nenhuma das espécies que escolhi estudar, pensei que seria interessante desenvolver este trabalho baseado no que observei e dar o meu

contributo para o estudo do tema. O objectivo do presente trabalho será, portanto mostrar que esta doença existe em cães tal como em espécies exóticas, quais as apresentações clínicas que já foram observadas e como poderemos actuar para a diagnosticar e tratar conforme a espécie em causa. Pretendo igualmente alertar para a importância da realização do diagnóstico, mesmo que *post mortem*, de forma a que se possam desenvolver os conhecimentos existentes acerca desta doença. É sempre da maior importância a partilha de informações pois é daí que partem hipóteses para a realização de estudos que nos vão permitir melhorar a qualidade dos serviços que prestamos.

6.1 - Descrição das actividades de estágio

Ao longo dos seis meses que constituíram a componente prática deste estágio tentei abranger as diferentes actividades que um Médico Veterinário pratica ao longo do seu dia-a-dia na clínica. As actividades desenvolvidas durante o estágio centraram-se nas consultas médicas, exames complementares de diagnóstico, acompanhamento de animais internados e visitas a domicílios.

Durante o período em que estive a estagiar na Clínica Veterinária de Telheiras assisti ao atendimento de 1472 animais, entre cães, gatos, aves, répteis e outros mamíferos.

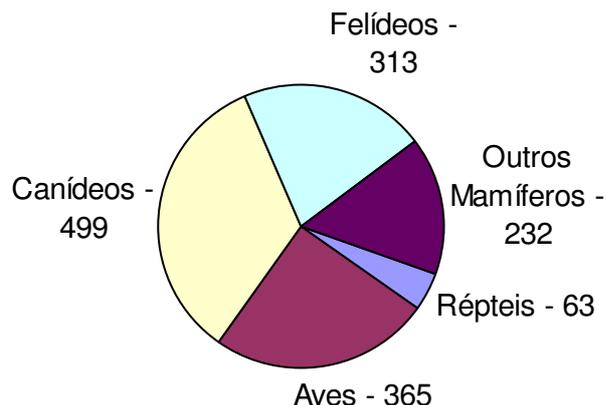
No grupo das aves incluem-se: papagaios amazonas (*Amazonas sp*), papagaios cinzentos (*Psittacus erithacus*), ecleto (*Ecleto roratus*), catatuas (*Cacatua sp.*), araras (*Ara ararauna* e *Ara chloroptera*), agarponis (*Agarponis sp.*), periquitos (*Melopsittacus undulatus*), caturras (*Nymphicus hollandicus*) e canários (*Serinus canaria*). Os mais representados dentro deste grupo foram sem dúvida os papagaios, constituindo cerca de metade das aves apresentadas à consulta.

No grupo dos répteis incluem-se os quelónios, representados por várias espécies de tartarugas; os sáurios, nos quais se incluem as iguanas (*Iguana iguana*) e os dragões barbudos; e os ofídeos onde se incluem as cobras do género *Python sp*.

Na categoria de outros mamíferos temos os leporídeos (*Oryctolagus cuniculi*), os carnívoros exóticos como os furões (*Mustela putorius furo*) e os pequenos roedores como as chinchilas (*Chinchilla laniger*), os porquinhos-da-índia (*Cavia porcellus*) e os hamsters (*Mesocricetus auratus*).

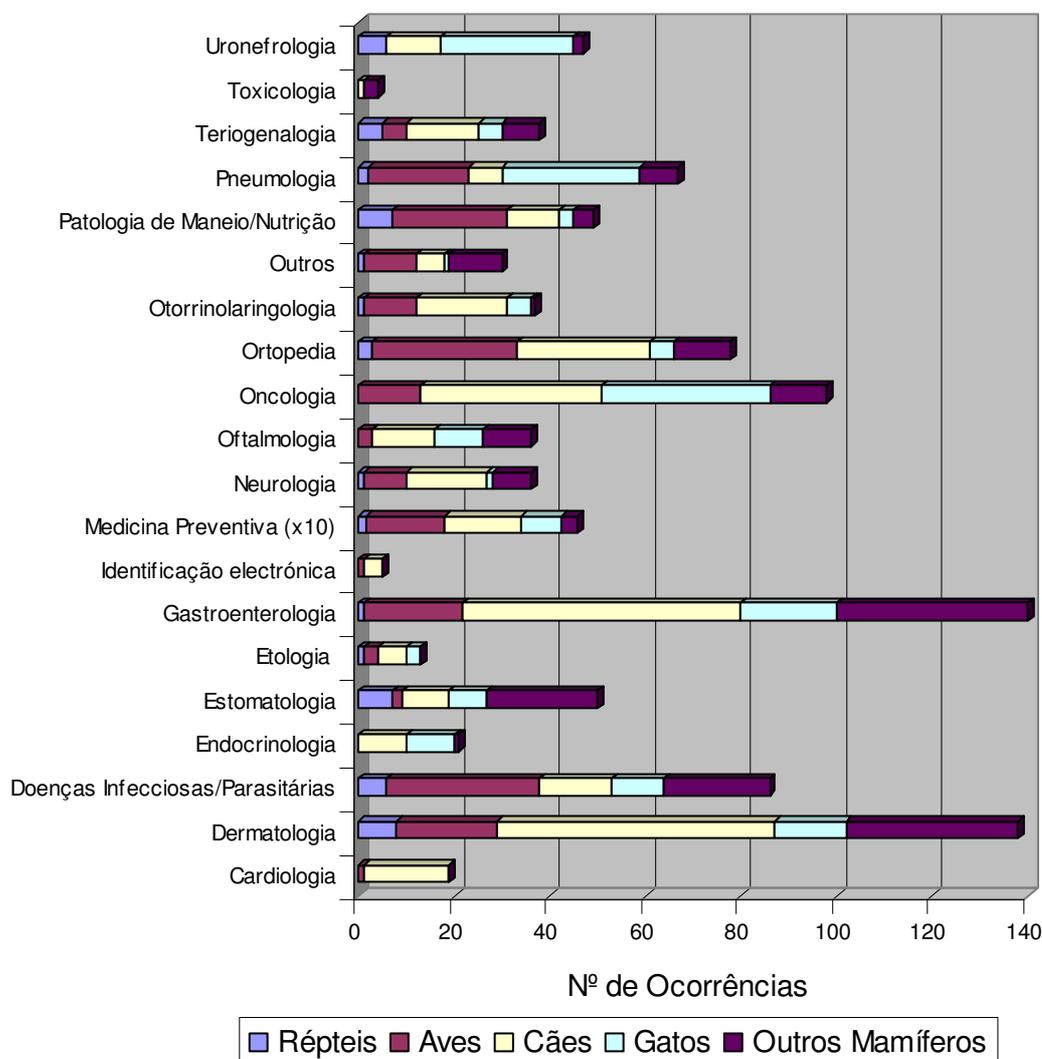
A distribuição do número total de consultas por grupo taxonómico é a que se pode ver no gráfico nº 1. Os cães continuam a ser ainda o animal de companhia mais representado seguidos pelas aves e só depois pelos gatos. Vemos ainda uma tendência crescente para adoptar os roedores como os coelhos, porquinhos-da-índia e chinchilas como animais de companhia e um menor número de répteis, talvez devido às necessidades mais complexas de maneo que estes apresentam.

Gráfico nº 1 – Frequência absoluta de consultas por grupo taxonómico.



As 1472 consultas em que assisti e participei ao longo dos seis meses de estágio distribuem-se de acordo com o gráfico nº 2, em termos de áreas clínicas.

Gráfico nº 2 – Frequência absoluta das consultas por área clínica e por grupo taxonómico.



(x10) = multiplicar os valores lidos no gráfico por dez para obter os valores totais reais de consultas realizadas nesta especialidade.

Pela visualização do gráfico percebemos que a Medicina preventiva, que inclui a vacinação e desparasitação, é a que leva mais animais ao Médico Veterinário, num total de 459 consultas. Na clínica em que estagiei era feita por rotina vacinação em cães, gatos e coelhos e a desparasitação também era feita por rotina nestas espécies e em aves. Em termos gerais seguiram-se a gastroenterologia, a dermatologia e a oncologia.

No caso das aves, as doenças infecciosas aparecem no topo da lista principalmente devido à infecção por *Aspergillus sp* à qual estes animais são muito sensíveis. Há ainda que dar destaque às doenças ortopédicas, na sua maioria relacionadas com a forma como as aves são mantidas (gaiolas e poleiros com correntes).

Nos cães, a gastroenterologia e a dermatologia são as áreas de consulta mais frequentes. A primeira foi muitas vezes representada com casos de gastroenterite devida a erros alimentares e a segunda com muitos casos de atopia e doenças causadas por ácaros ou fungos.

Nos gatos temos a oncologia a liderar a lista das consultas, seguida da uronefrologia e pneumologia. Na oncologia observaram-se casos de adenocarcinoma da glândula mamária na gata; na uronefrologia os casos de cistite idiopática felina em machos surgem destacados como a patologia mais comum, enquanto que a pneumologia tem muitos casos de asma felina.

Na categoria de outros mamíferos foram feitas muitas consultas de gastroenterologia, visto que muitos destes são herbívoros e sofrem frequentemente de impactação e timpanismo. Segue-se como doença mais frequente as infestações por ácaros, verificando-se que os animais eram apresentados à consulta com múltiplos sintomas dermatológicos associados.

Os répteis constituíram um grupo pouco representado, visto que na sua maioria foram constituídos por tartarugas e estas hibernaram de Novembro até Março (o que correspondeu aos meses do meu estágio). A maior parte apresentava problemas dermatológicos devido ao manejo deficiente, a acidentes ou a infecções. A patologia de manejo e nutrição tem maior relevo nas iguanas, sendo particularmente frequente a osteodistrofia metabólica.

No que respeita a cirurgias, desempenhei um papel mais activo no campo da anestesiologia. Pude assistir e participar como assistente de cirurgião/anestesiologista num número considerável de cirurgias, algumas de rotina, outras de carácter urgente. Esta componente prática do estágio permitiu-me desenvolver conhecimentos práticos apreendidos ao longo do curso.

No gráfico nº 3 encontram-se representadas as pequenas cirurgias, as cirurgias gerais e as cirurgias ortopédicas, num total de 178. Nas pequenas cirurgias destaca-se a limpeza e sutura de feridas. Nas cirurgias gerais as ovariectomias estão no topo da lista.

Em aves, a extirpação de massas cutâneas foi a cirurgia mais representada. Estas consistiam sobretudo em várias remoções de granulomas, principalmente em canários. A remoção de penas para evitar a formação de granulomas ou após ruptura das penas nas aves de maior porte constitui também um tratamento sob anestesia muito frequente

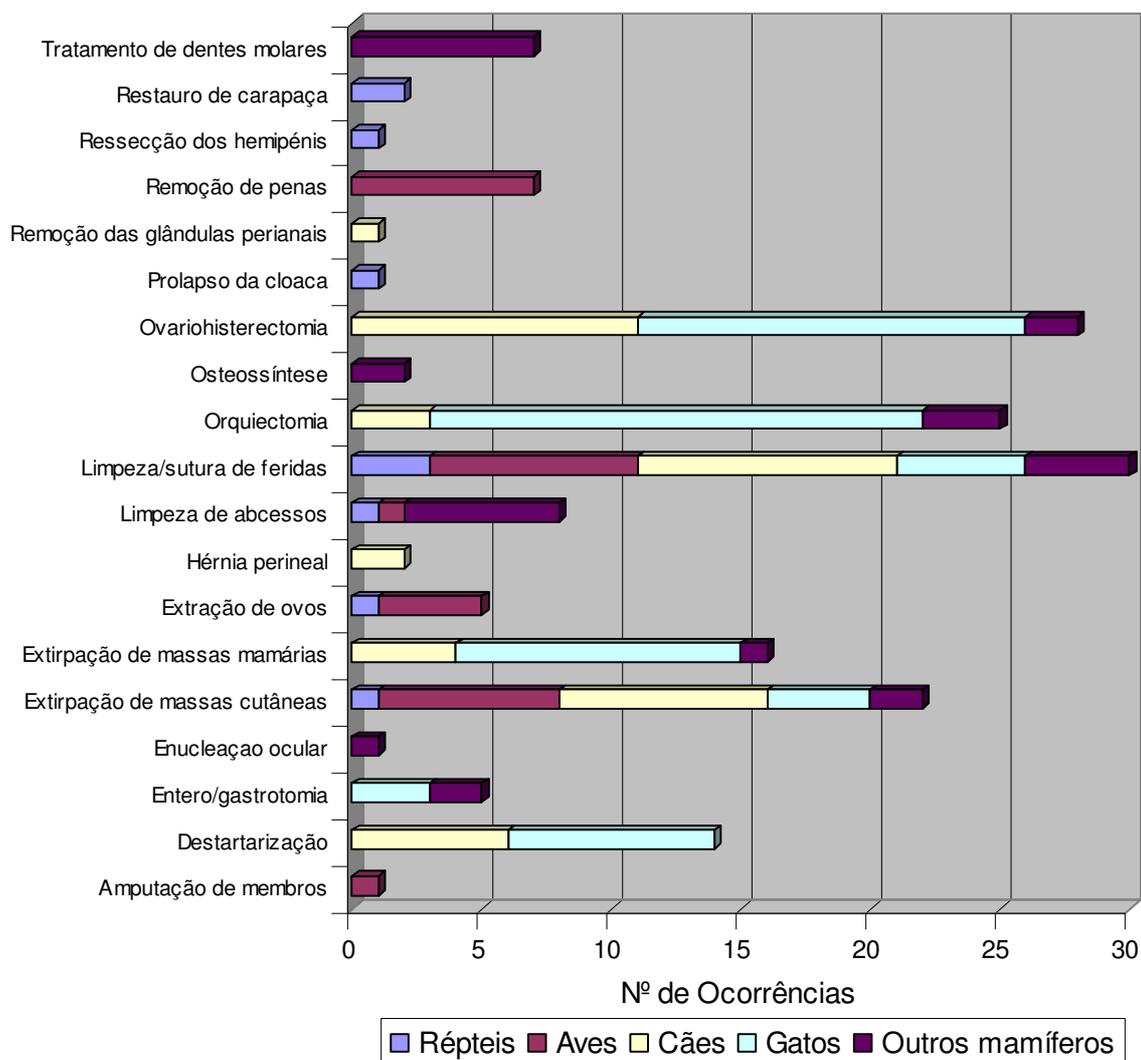
Em cadelas e gatas a ovariectomia é uma das cirurgias mais comuns, provavelmente

porque os donos dos animais já começam a estar mais alerta para os benefícios que esta pode trazer quando realizada em animais jovens. Nos gatos foram realizadas muitas orquiectomias pois os donos querem, na sua maioria, evitar o comportamento sexual e todos os problemas que lhe estão associados.

O tratamento dos dentes molares sob anestesia encontra-se no topo da tabela das pequenas cirurgias realizadas em roedores, uma vez que os seus dentes são de crescimento contínuo levando a um grande aumento da pressão intrabucal impedindo-os de se alimentarem correctamente. Como tal, é necessário que o Médico Veterinário providencie a correcção necessária.

Nos répteis, as feridas causadas por objectos existentes no terrário/aquário ou por animais co-habitantes e as quebras da carapaça em tartarugas foram a patologia mais comum.

Gráfico nº 3 – Frequência absoluta de tipos de cirurgia e tratamentos sob anestesia por grupo taxonómico.

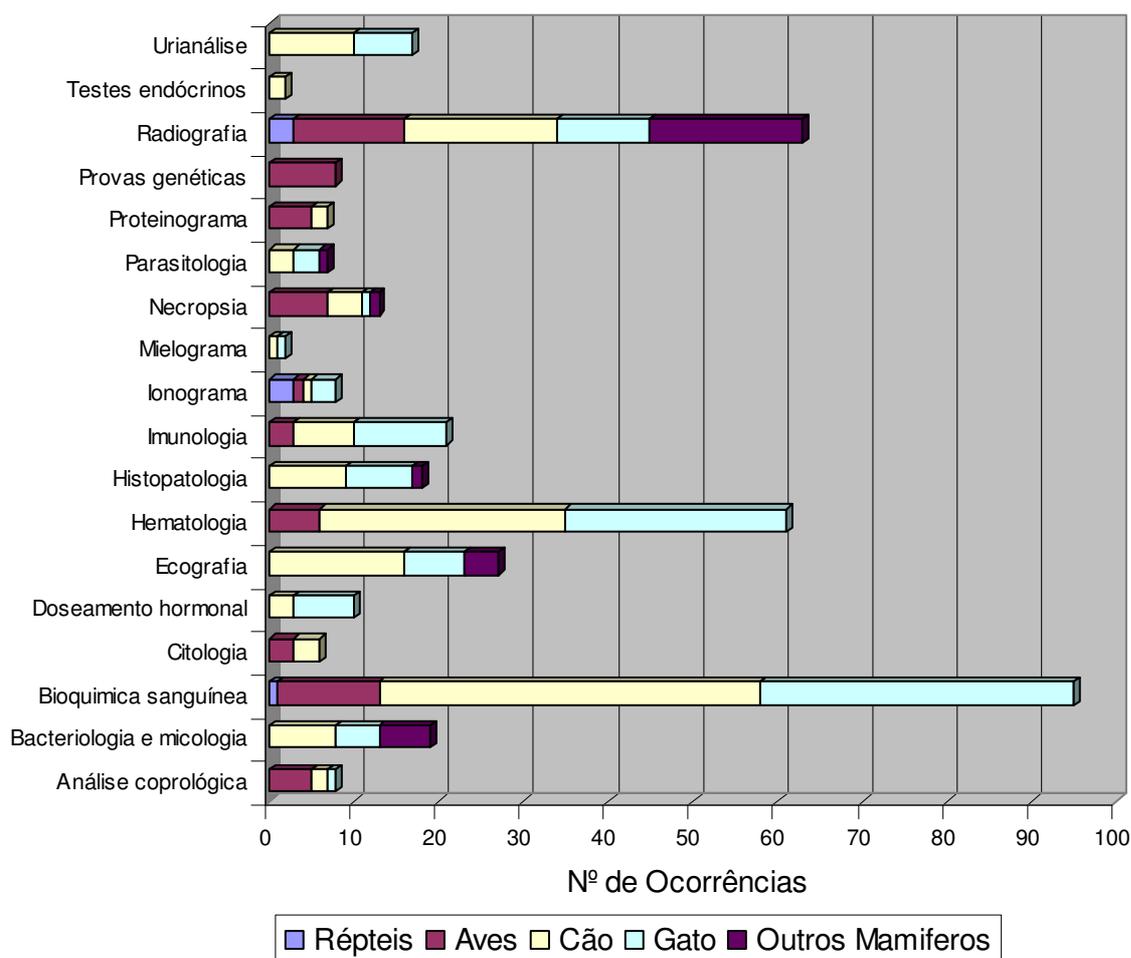


Os exames complementares que se realizaram ao longo do meu estágio foram muito diversificados como se pode ver no gráfico nº 4. Como o equipamento da clínica era

limitado, alguns deles foram enviados para laboratórios externos, como por exemplo as análises histopatológicas e as titulações de anticorpos para despiste de doenças infecciosas. Na clínica realizaram-se análises sanguíneas de rotina (hematologia e bioquímica sanguínea), urianálise, testes usando o método de ELISA, radiografias, análises citológicas, parasitológicas, micológicas e bacteriológicas.

A distribuição dos exames complementares por grupo taxonómico bem como a sua frequência absoluta estão ilustradas no gráfico que se segue.

Gráfico nº 4 – Frequência absoluta de exames complementares por grupo taxonómico.



Aqui demonstra-se que as análises sanguíneas foram as que mais se realizaram por rotina, em todas as espécies, com excepção dos pequenos mamíferos, nos quais a anatomia e o *stress* associado limitam as possibilidades de recolha de sangue. Nestes, a radiologia irá apresentar uma grande vantagem, principalmente se tivermos em conta que a patologia mais frequente nestas espécies afecta o tracto gastrointestinal e frequentemente são radiograficamente visíveis. Nas aves, além das análises sanguíneas e da radiografia, as provas genéticas são muito comuns, quer para pesquisa de vírus quer para sexagem, principalmente em papagaios, catatuas e araras. Nestas espécies as necrópsias assumem grande importância para a detecção de doenças infecciosas, nomeadamente zoonoses.

7 - Linfoma

O linfoma ou linfoma maligno, excluindo a doença de *Hodgkin*, é uma expansão clonal de células linfóides, podendo ter origem em qualquer tecido onde seja possível encontrar estas células. Podem ocorrer em praticamente todo o organismo, mas afectam com maior frequência os tecidos ricos em células linfóides como os linfonodos, o baço ou a medula óssea (Correia, 2005). Sendo uma neoplasia, pode definir-se como uma massa anormal de tecido cujo crescimento é independente dos normais mecanismos de controlo homeostático presentes nos tecidos e células do organismo em que se encontra. É um tumor maligno, uma vez que envolve a invasão de qualquer órgão ou linfonodo por linfócitos atípicos e/ou a presença de grande número de agregados de linfócitos normais ou anormais numa localização aberrante (Antinoff & Hahn, 2004).

O linfoma encontra-se descrito em quase todas as espécies de animais de companhia incluindo animais exóticos, embora nestes últimos o seu estudo ainda não esteja tão desenvolvido como em cães e gatos.

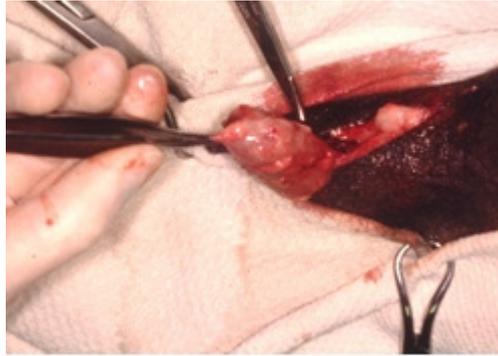
A sua etiologia é multifactorial pois pensa-se que coexista a influência de factores genéticos e ambientais, nomeadamente de agentes químicos e físicos, factores alimentares (Moore, 2007) e ainda vírus oncogénicos como é o caso dos gatos (FeLV) (Morrison, 2007) e dos galináceos (Vírus da leucose aviária) (Harrisson & Lightfoot, 2006).

Todos estes factores irão contribuir para que células normais se transformem em células neoplásicas através de um processo de carcinogénese. Durante este processo, os factores carcinogénicos vão originar danos genéticos nas células susceptíveis, resultando na activação de proto-oncogenes e/ou inactivação de genes supressores de tumores. Isto confere-lhes vantagens na sobrevivência, favorecendo o seu crescimento selectivo e iniciando o processo de expansão clonal (Camacho, 2003).

A carcinogénese engloba três fases: iniciação, promoção e progressão. A iniciação resulta de um dano genético irreversível causado pela exposição sub-letal da célula a um agente carcinogénico. Durante a promoção estas células irão sofrer uma expansão clonal selectiva na presença de um estímulo promotor, originando tumores benignos que não possuem ainda crescimento autónomo. A progressão é a conversão de uma neoplasia benigna em maligna, causada pela acumulação sucessiva de alterações genéticas, devidas à frequência de multiplicação celular (que torna as células geneticamente instáveis) e aos danos celulares oxidativos, que ocorrem desde a fase de promoção (Camacho, 2003).

O diagnóstico definitivo de linfoma poderá ser feito por punção aspirativa de agulha fina, uma vez que esta é mais fácil, rápida e económica (Kisseberth, 2003). No entanto, a biopsia excisional de um linfonodo constitui o *gold standard* para diagnóstico (figura nº 1). Utiliza-se preferencialmente o poplíteo, por ser aquele com o acesso cirúrgico mais fácil nos mamíferos (Moore, 2005).

Figura nº 1 – Biopsia excisional do linfonodo poplíteo (Moore & Frimberger, 2008)



O estadiamento da doença e a sua classificação são feitas com base no exame físico, hemograma, bioquímica sanguínea e urinária, mielograma e ainda avaliação imagiológica por radiografia e/ou ultrassonografia do tórax e abdómen (Moore, 2005). Idealmente também se deve realizar o doseamento do cálcio (Brewer, 2003) para verificar a existência de hipercalcémia, que constitui a síndrome paraneoplásica mais comum em mamíferos, nestes casos.

Em termos de classificação, encontramos vários critérios para classificar esta neoplasia nos mamíferos, sendo contudo os mais utilizados os critérios anatómicos e os histológicos/imunofenotípicos.

Dentro da classificação anatómica encontra-se:

- Linfoma multicêntrico: caracteriza-se por linfadenopatia generalizada e envolvimento hepático, esplênico ou da medula óssea, ou pela combinação destes (Smith, 2005).
- Linfoma mediastínico: caracterizado por linfadenopatia mediastínica com ou sem infiltração da medula óssea (Smith, 2005).
- Linfoma digestivo: quando há infiltração solitária, difusa ou multifocal do tracto gastrointestinal, com ou sem linfadenopatia abdominal (Smith, 2005).
- Linfoma periférico: quando há envolvimento de um ou vários linfonodos periféricos (Antinoff & Hahn, 2004).
- Linfoma extranodal: em casos onde qualquer órgão ou tecido é afectado, como por exemplo o sistema nervoso central, o olho ou o rim (Smith, 2005).
- Linfoma cutâneo: cuja característica é afectar a pele (Dobson & Lascelles, 2003) de forma solitária ou generalizada podendo ser epiteliotrópico ou não-epiteliotrópico (Simon, 2006).

As classificações histológicas e imunofenotípica partem do pressuposto, já referido, de que os linfomas nascem da expansão clonal de células linfóides com características morfológicas e imunofenotípicas distintas. São exemplos de sistemas de classificação histológica a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) e o sistema de classificação de Kiel (Dobson & Lascelles, 2003). No último, os tumores são classificados quanto ao grau de malignidade em:

- Baixo grau: têm células pequenas e com uma baixa taxa mitótica progredindo lentamente; a sua resposta à quimioterapia é baixa mas estão associados a maior tempo de sobrevivência (Dobson & Lascelles, 2003).
- Médio/ elevado grau: têm uma alta taxa mitótica que os faz progredir rapidamente mas têm maior probabilidade de responder à quimioterapia (Dobson & Lascelles, 2003).

Em termos de classificação imunofenotípica identificam-se linfomas:

- De células B
- De células T/NK
- Nulos (nem de células B nem de células T)

Estas últimas classificações podem ser importantes em termos de prognóstico em algumas espécies animais.

Se nos focarmos apenas na classificação anatómica observamos que pode existir dificuldade na realização de um diagnóstico precoce de algumas das formas de linfoma. Os animais com linfoma multicêntrico muitas vezes só são apresentados à consulta quando existe linfadenomegália generalizada, detectada pelos donos (Smith, 2005). Apesar desta apresentar geralmente um aparecimento agudo, a neoplasia poderá na realidade estar já num estadio mais ou menos avançado (Smith, 2005). Outros exemplos são os casos de linfoma cutâneo. Aqui, as suas manifestações são muitas vezes lesões dermatológicas secundárias que podem exigir um grande número de diagnósticos diferenciais a excluir até chegarmos a uma conclusão definitiva.

Quando o linfoma afecta outros órgãos, num grande número de casos, só existem manifestações clínicas quando grande parte do órgão se encontra já comprometida (fígado e rim por exemplo). Para que o diagnóstico seja precoce, este terá de partir de análises sanguíneas de rotina e estas devem demonstrar alterações de forma a que o clínico possa suspeitar desta patologia (Nelson & Couto, 2003). Mesmo através de radiografias e ecografias muitas vezes estas massas que afectam os órgãos internos são difíceis de detectar precocemente. Com efeito, os nódulos de metástases pulmonares por exemplo, só começam a ser visíveis na radiografia quando são compostas por um número igual ou superior a 2×10^8 células, o que equivale a cerca de 150 mg de peso de massa tumoral. Já um nódulo palpável de 1 cm terá 10^9 células tumorais e pesará 1 g (Nelson & Couto, 2003).

O estadiamento da doença faz-se após a obtenção do diagnóstico definitivo e vai constituir mais uma ajuda para estabelecer o prognóstico. O sistema de estadiamento da Organização Mundial de Saúde é o mais utilizado em mamíferos (tabela nº 1).

Tabela nº 1 – Sistema de estadiamento clínico para animais domésticos da OMS (Dobson & Lascelles, 2003).

Estádio	Descrição
I	Envolvimento limitado a um só linfonodo ou tecido linfóide de um só órgão *
II	Envolvimento de vários linfonodos numa determinada região, com ou sem envolvimento das tonsilas.
III	Envolvimento generalizado dos linfonodos.
IV	Envolvimento do fígado e/ou do baço, associado ou não às características do estágio III.
V	Manifestações no sangue e envolvimento da medula óssea e/ou outros sistemas de órgãos, com ou sem as características dos restantes estádios associadas
Subestadio	Descrição
a	Sem sinais sistémicos
b	Com sinais sistémicos

*Excluindo a medula óssea

O tratamento preconizado para o linfoma é a quimioterapia sistémica, visto que se trata de uma neoplasia sistémica. Dentro desta, encontramos protocolos quimioterapêuticos de um único agente, protocolos combinados (com mais do que um fármaco) e ainda protocolos quimioterapêuticos que utilizam fármacos em doses elevadas onde há necessidade de suportar a medula óssea com transplantes autólogos de medula (Moore, 2005).

Existem certos conceitos básicos que se devem ter em conta quando se inicia um protocolo quimioterapêutico. Para começar, é necessário que o paciente seja adequadamente avaliado com todos os exames já mencionados, estabilizado clinicamente e o tumor devidamente classificado para que o seu estadiamento seja determinado. De seguida, o cliente deverá ser informado acerca dos diferentes tipos de protocolo disponíveis, bem como dos efeitos respectivos sobre a sobrevivência e qualidade de vida do animal. É importante também que ele saiba quais os objectivos do tratamento, os efeitos tóxicos e os seus custos de forma a poder decidir-se pelo tipo de protocolo para tratar o seu animal. O cliente tem sempre de ser informado que o que se procura com um protocolo de quimioterapia não é a cura, mas sim uma melhoria da qualidade e um prolongamento do tempo de vida do seu animal (Legendre, 2003).

Sendo assim, o tratamento deste tipo de tumor envolve várias fases começando com a fase de remissão, na qual se pretende que todos os sinais clínicos causados pela neoplasia sejam controlados e se possível desapareçam (Nelson & Couto, 2003). Para se atingir esse objectivo devem ser utilizados fármacos que tenham um efeito rápido na diminuição das populações de células tumorais. A fase seguinte é a intensificação, na qual novos agentes

quimioterapêuticos podem ser introduzidos para eliminar as células tumorais ainda existentes após a fase de remissão (Valiñas, 2003). Na fase de manutenção pretende-se manter o paciente em remissão através da administração de fármacos diferentes ou de combinações diferentes dos primeiros fármacos. Nesta fase utilizam-se normalmente fármacos que possam ser dados por via oral quer isoladamente, quer em associação com injeções intermitentes de fármacos endovenosos, os quais podem ser continuados por meses ou anos (Morrison, 2007). Por fim existe ainda outra fase, a re-indução da remissão ou resgate. Esta última corresponde a uma segunda ou até terceira indução nos casos em que começa a existir resistência à terapêutica e a neoplasia recidiva em termos clínicos (Nelson & Couto, 2003).

A resistência a um determinado agente pode já existir ou desenvolver-se ao longo do tratamento. A hipótese de Goldie-Coldman diz que a possibilidade de pelo menos uma célula tumoral ser resistente a um agente quimioterapêutico no início do tratamento depende do tamanho do tumor (Kent, 2004). À medida que a multiplicação do tumor aumenta, aumenta com ela a probabilidade do tumor possuir células resistentes a quaisquer agentes quimioterapêuticos. Segundo este modelo matemático, quando existem 10^6 células (antes de uma neoplasia ser clinicamente detectável) existe pelo menos um clone resistente à quimioterapia devido a instabilidade genética. Vários genes podem conduzir à resistência à quimioterapia estando identificados o gene *multiple drug resistance* (MDR) e o gene *leucine-responsive regulatory protein* (LRP) (Kent, 2004).

Em qualquer tipo de neoplasia cujo tratamento passe pela utilização de quimioterapia não devemos esquecer que os efeitos benéficos desta são inversamente proporcionais à quantidade de células tumorais existentes no organismo. Tendo estes pressupostos em conta, as neoplasias deverão ser tratadas o mais precocemente possível, caso seja decidido avançar com a quimioterapia. A isto acresce a desvantagem de este tipo de tratamento possuir maior eficácia em tumores muito vascularizados e com grande número de células em mitose do que em tumores grandes, com zonas centrais hipóxicas e mal perfundidas e possuindo muitas células na fase de repouso (G_0). Esta característica permite também explicar o facto da quimioterapia ser tóxica para as células do epitélio intestinal e da medula óssea uma vez que estas são de rápida multiplicação (Legendre, 2003). Estas são também as razões pelas quais se deve monitorizar o hemograma do animal durante a utilização de quimioterapia. Se houver uma diminuição acentuada dos granulócitos é aconselhável colocar-se o paciente com terapêutica antibiótica adequada. Se existirem sinais gastrointestinais aconselha-se a realização de terapêutica de suporte com recurso a fluidoterapia e anti-eméticos, protectores gástricos ou antiácidos. Se ocorrerem efeitos adversos, devem ainda reduzir-se as doses de quimioterapia subsequentes em pelo menos 20%. Esta redução da dose vai diminuir o risco de toxicidade, mas tem o inconveniente de resultar numa redução da morte das células tumorais (Kent, 2004).

Para ajudar a minimizar as limitações dos fármacos referidas aconselha-se a utilização de protocolos combinados, em que se empreguem vários tipos de fármacos que destroem as células por diferentes mecanismos. Estes são por isso mais eficazes do que protocolos de um único agente (Legendre, 2003) conduzindo a menos resistências e menos efeitos adversos (Morrison, 2007). No entanto, os agentes quimioterapêuticos utilizados nos protocolos combinados deverão ser também eficazes se utilizados como agentes únicos no tratamento do tumor em causa. Uma outra regra básica será a escolha de fármacos cuja toxicidade não se sobreponha de forma a reduzir os efeitos tóxicos (Morrison, 2007). Mesmo assim será previsível que estes ocorram uma vez que os fármacos quimioterapêuticos vão ser dados na dose máxima tolerada e a margem entre a dose terapêutica máxima e a dose tóxica é muito ténue (Legendre, 2003).

A dose da maioria dos agentes quimioterapêuticos é determinada com base na área de superfície corporal (ASC) do animal, e não através do seu peso. Tal deve-se ao facto deste método parecer fornecer um parâmetro metabólico mais constante para comparar as doses entre espécies (Nelson & Couto, 2003).

A fórmula de cálculo da área de superfície corporal é:

$$ASC(m^2) = \frac{Peso(g)^{2/3} \times K}{10^4}, \text{ sendo a constante } K \text{ de } 10,1 \text{ para o cão e de } 10 \text{ para o gato}$$

(Nelson & Couto, 2003).

Em cães e gatos com menos de 5kg pode ser mais aconselhável determinar as doses de alguns fármacos com base no peso e não na área de superfície corporal para que não ocorram efeitos secundários (Nelson & Couto, 2003).

Em espécies de mamíferos mais pequenos os protocolos de quimioterapia são muitas vezes doseados de acordo com o peso. A razão para tal é a possibilidade de ocorrerem mais efeitos adversos se for usada a área de superfície corporal no cálculo da dose de fármaco a utilizar. Isto acontece principalmente porque as áreas de superfície corporal ainda não se encontram adequadamente determinadas com precisão para a maioria destas espécies animais. No caso dos animais exóticos, a principal dificuldade em utilizar fármacos quimioterapêuticos com a dose calculada em função da área de superfície corporal é que existe muito pouca informação acerca desta em espécies exóticas. Estão descritos casos em que foi utilizada a fórmula da área de um cilindro para estimar a área de superfície corporal de uma ave (Kent, 2004). Nos animais que não são mamíferos, a taxa metabólica poderá ser mais adequada para calcular a dose dos fármacos quimioterapêuticos, mas esta infelizmente não é uma informação que se encontre geralmente disponível (Kent, 2004).

Encontramos vários tipos de quimioterapia de acordo com o objectivo da terapêutica. A quimioterapia adjuvante consiste num protocolo que é administrado para tratar uma provável doença metastática sistémica clinicamente indetectável, após o tumor primário ter sido tratado definitivamente com cirurgia e/ou radioterapia. A quimioterapia neoadjuvante é

administrada antes de se tentar tratar definitivamente o tumor primário. A quimioterapia pode ainda ser usada isoladamente, como tratamento definitivo no caso do linfoma ou como medida terapêutica paliativa. Neste último caso, numa tentativa de aliviar os sinais clínicos ou diminuir o crescimento de um tumor primário ou metastático de grandes dimensões, quando este não responde a terapias mais definitivas (Kent, 2004).

Existem seis classes gerais de fármacos quimioterapêuticos classificadas de acordo com os seus mecanismos de acção. A maioria actua causando lesões no ácido desoxirribonucleico (ADN) que são conseguidas por uma grande variedade de mecanismos. Estes podem ser por ligação directa ao ADN, por inibição das enzimas essenciais para a sua replicação e transcrição, por substituição de bases nas cadeias de ADN ou por criação de radicais livres que quebram as referidas cadeias. Dependendo do tipo de fármaco, as células presentes em diferentes fases do ciclo celular podem ser mais ou menos susceptíveis aos efeitos de certos agentes quimioterapêuticos em particular. Há, no entanto, fármacos que dependem da fase do ciclo celular para actuar (Kent, 2004).

Os agentes alquilantes incluem a ciclofosfamida, clorambucil, melfalan, busulfan e ifosfamida. São derivados do gás mostarda e actuam formando ligações covalentes entre grupos alquilo e moléculas biológicas como o ADN, principalmente na posição N-7 da guanina. Podem ser mono ou bifuncionais dependendo do número de grupos reactivos que possuem. Os agentes bifuncionais fazem ligações cruzadas nas cadeias de ADN. Todos actuam durante a maior parte do ciclo celular, não sendo específicos de qualquer fase do mesmo, uma vez que se ligam directamente ao ADN. Foi detectada uma maior toxicidade aos agentes alquilantes para as células que apresentam os mecanismos de reparação do ADN deficientes (Kent, 2004). Na categoria dos agentes alquilantes incluem-se ainda as nitrosureias (lomustina e carmustina), as tetrazinas (dacarbamazina), as aziridinas (mitomicina C) e os agentes alquilantes não clássicos tais como a procarbazina e hexametilmelamina que actuam também pela formação de ligações covalentes cruzadas no ADN (Kitchell, 2005). Os efeitos secundários característicos dos agentes alquilantes são cistite hemorrágica estéril (ciclofosfamida), mielossupressão e toxicidade gastrointestinal (Kitchell, 2005). Os mecanismos de resistência aos agentes alquilantes incluem a diminuição do seu transporte através da membrana celular, o aumento da concentração de tiol intracelular, o aumento da destoxificação dos intermediários reactivos e as alterações nos mecanismos de reparação do ADN (Kent, 2004).

Os antimetabolitos actuam durante a fase S do ciclo celular, mimetizando as purinas e pirimidinas normais. Incluem-se nesta categoria o metotrexato e o 5-fluorouracil (antagonistas do ácido fólico); a azatioprina, a mercaptopurina e a 6-tioguanina (antagonistas das purinas); o citosina arabinósido e a gencitabina (antagonistas das pirimidinas). O mais recente agente deste grupo usado em Medicina Veterinária é a

gencitabina. Entre os efeitos tóxicos associados a este grupo incluem-se a mielossupressão e a toxicidade gastrointestinal, especialmente pelo metotrexato (Kitchell, 2005).

A L-asparaginase é um antimetabolito muito utilizado pois é uma enzima que não permite às células do linfoma obter asparagina, um amino-ácido pré-formado, que lhes é necessário. Desta forma mata selectivamente as células neoplásicas sem afectar as células normais, uma vez que estas são capazes de produzir a asparagina a partir de outros aminoácidos (Kitchell, 2005). A L-asparaginase é uma enzima que degrada o amino-ácido L-asparagina e também o seu isómero D (embora este em menor quantidade). A L-asparagina constitui a forma activa sendo requerida para a síntese de proteínas e do ADN. As células do linfoma frequentemente não possuem capacidade de produzir este amino-ácido utilizando fontes extracelulares. Em termos de toxicidade estão descritas reacções anafiláticas quando há administração repetida e pancreatite (Kent, 2004). A via de administração intraperitoneal está também associada a um risco aumentado de anafilaxia (Kent, 2004).

Os antibióticos anti-tumorais ou inibidores da topoisomerase incluem a doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, isarubicina, mitoxantrona e bleomicina. São fármacos muito potentes sendo a doxorubicina o agente mais utilizado em Medicina Veterinária. Normalmente são administrados por via endovenosa embora esteja também descrita a utilização de bleomicina intratumoral em cães e por via subcutânea em furões (Kent, 2004). A presença destes compostos dentro da estrutura do ADN vai induzir uma falha na replicação deste; também vai prejudicar a produção de proteínas através da interferência na transcrição de ácido desoxirribonucleico (ARN) mensageiro; e finalmente vai causar quebras nas cadeias cromossómicas por interferência com o enrolamento do ADN via topoisomerase (Kitchell, 2005). Este tipo de fármacos não é específico do ciclo celular sendo principalmente metabolizados no fígado, com excreção dos metabolitos obtidos através da biliar. Isto significa que poderá ser necessária uma redução da dose calculada em pacientes com disfunção hepática e/ou obstrução biliar (Kent, 2004). Quando são administrados podem levar a indução de mielossupressão, sinais gastrointestinais, toxicidade cardíaca (no caso da doxorubicina), toxicidade pulmonar (no caso da bleomicina), toxicidade renal (doxorubicina em gatos), anafilaxia, alopecia e necrose perivascular (Kitchell, 2005). A toxicidade cardíaca ocorre por lesões do retículo sarcoplasmático secundárias à formação de radicais livres nas células musculares. A doxorubicina pode ainda causar reacções anafiláticas em cães. Estas podem ser evitadas administrando previamente difenidramina ou corticoesteróides (Kent, 2004).

O grupo dos alcalóides vegetais inclui compostos que actuam nas fases M e G₂ da divisão celular. Podem actuar por serem tóxicos para o fuso acromático (alcalóides da vinca e taxanos) ou por interagirem com as topoisomerases (etoposido e teniposido). A vincristina e a vimblastina são os mais utilizados em Medicina Veterinária e derivam das plantas *Vinca rosea* e *Podophillum peltatum*. Os taxanos são derivados da planta *Taxus brevifolia*. Podem

estar associados a efeitos anafiláticos, sendo necessário fazer pré-medicação com esteróides e anti-histamínicos antes da sua administração (Kitchell, 2005). O seu metabolismo é efectuado principalmente no fígado, sendo os metabolitos inactivos excretados na bília e nas fezes (Kent, 2004). Os taxanos podem causar toxicidade gastrointestinal e mielossupressão. Já a vincristina apresenta uma toxicidade moderada, podendo causar sobretudo reacção perivascular com necrose. A vimblastina é mais mielossupressiva que a vincristina (Kitchell, 2005). Já foi descrita neurotoxicidade sob a forma de neuropatia periférica com a vincristina que se pensa que seja secundária a lesões dos microtúbulos axonais. Sabe-se também que esta está relacionada com a dose total administrada e a duração do tratamento (Kent, 2004). Os mecanismos de resistência associados a este grupo de quimioterapêuticos são o aumento da sua saída das células tumorais através da glicoproteína-p e pela proteína de resistência a múltiplas drogas (ambas bombas proteicas de membrana); diminuição da actividade da topoisomerase II não permitindo a interacção do fármaco com a mesma; aumento da conjugação dos fármacos, secundário aos níveis aumentados de glutathione nas células tumorais; aumento dos mecanismos de reparação do ADN celular e diminuição da apoptose (Kent, 2004).

Algumas hormonas são utilizadas como agentes paliativos para certos tumores humanos e animais. As mais utilizadas são os corticoesteróides, úteis no tratamento do linfoma, leucemias linfóides e mastocitomas. Pensa-se que os mecanismos pelos quais ocorre a lise das células tumorais sejam a alteração do transporte celular de nutrientes e a indução da apoptose e da diferenciação celular (Kitchell, 2005).

Os agentes platinados encontram-se em plena utilização em Medicina Veterinária. Tanto a cisplatina como a carboplatina parecem ser eficazes e bem toleradas pelos animais. Podem ser administrados por via endovenosa ou intratumoral (Kent, 2004). Actua fazendo ligações com o ADN, normalmente ao nível da guanina. A cisplatina é altamente nefrotóxica devendo por isso ser dada conjuntamente com fluidos endovenosos para estimular a diurese (Kitchell, 2005). Isto ocorre porque a sua excreção é feita maioritariamente na urina (Kent, 2004). Em gatos está contra-indicada uma vez que causa edema pulmonar fatal. A carboplatina não é nefrotóxica mas costuma ser excretada pelo rim. Como tal deverão ser tomados cuidados caso esta seja administrada em doentes com algum grau de falência renal (Kitchell, 2005). Deve ser dado um anti-emético como pré-medicação, caso seja administrada cisplatina uma vez que esta pode causar vómito (Kent, 2004).

Apesar de em Portugal não se efectuar radioterapia veterinária, esta está indicada para o tratamento do linfoma mediastínico, nasal e do sistema nervoso central, principalmente em gatos (Bergman, 2007).

Actualmente existem estudos que demonstram que a alimentação influencia o desenvolvimento dos tumores, o que evidencia que a dieta do paciente oncológico deva ser tida em conta (Ogilvie, 2006). De uma forma geral devem evitar-se alimentos ricos em

hidratos de carbono solúveis, aumentar os níveis de proteína ingerida bem como os níveis de ácidos gordos ómega-3 (Ogilvie, 2006). Tal deve-se ao facto de as células neoplásicas usarem preferencialmente os hidratos de carbono como fonte de energia e possuírem dificuldade em degradar os lípidos. Os ácidos gordos ómega-3 demonstraram também ser capazes de inibir o crescimento e a metastização de tumores (Ogilvie, 2006).

Tal como foi acima referido, existem síndromes paraneoplásicas associadas a tumores malignos como o linfoma. Estas síndromes não são mais do que os sinais clínicos que lhe estão associados mas que não estão directamente relacionados quer com o aumento do seu tamanho quer com a sua localização. Muitas vezes os sinais clínicos de síndrome paraneoplásica constituem a primeira indicação da presença de um tumor, podendo inclusivamente permitir o seu diagnóstico precoce e ainda contribuir para o estabelecimento de um prognóstico. Dependendo dos casos, estas síndromes podem constituir ainda uma ameaça mais grave à vida do animal do que o próprio tumor em si. As síndromes paraneoplásicas mais comuns são a hipercalcémia, a caquexia neoplásica, a anemia, a policitémia, a pancitopénia, a trombocitopénia, a hiper-histaminémia, as alterações de coagulação, a hiperviscosidade e a osteoartropatia hipertrófica (Teske, 2004). A hipercalcémia, a caquexia neoplásica, a anemia e a trombocitopénia são as mais comuns em animais com linfoma.

A caquexia paneoplásica é uma síndrome complexa e severa que consiste numa perda de peso profunda e involuntária apesar da ingestão de quantidades adequadas de nutrientes. Nos seres humanos esta síndrome conduz a uma diminuição da resposta à terapêutica, a uma diminuição da qualidade de vida e a uma diminuição do tempo de sobrevivência quando comparados com Humanos que tendo a mesma doença não padecem desta síndrome. O metabolismo dos hidratos de carbono vai alterar-se porque, embora as células cancerígenas tenham capacidade de metabolizar glucose aerobicamente, por razões que se desconhecem, usam a glicólise anaeróbica, produzindo o lactato como produto final (Antinoff & Hahn, 2004). Este deverá ser convertido numa forma utilizável, o que irá requerer energia ao hospedeiro. Assim o tumor ganha energia enquanto o paciente sofre uma perda severa da mesma (Antinoff & Hahn, 2004). Foi ainda encontrada uma certa resistência à insulina nos pacientes com neoplasia o que é explicado por um defeito no receptor da insulina ou numa anomalia no sinal transmitido após a ligação da insulina com o receptor. O resultado é uma intolerância à glucose que aparece antes dos outros sintomas da caquexia paraneoplásica estarem presentes. Estas alterações metabólicas ocorrem muitas vezes antes dos sinais clínicos serem evidentes pelo que a intervenção a nível nutricional deverá começar o mais cedo possível e manter-se durante o tratamento (Graham, Kent & Théon, 2004). Por vezes elas persistem mesmo após a resolução completa da neoplasia (Antinoff & Hahn, 2004).

Nas restantes espécies de animais de companhia estas síndromes não se encontram ainda tão bem estudadas, mas sabe-se que não são tão frequentes noutros mamíferos como em cães e gatos.

Existem inúmeros factores de prognóstico para os animais com linfoma, começando pelo estadio em que se encontra, a classificação anatómica, histológica e imunofenotípica do tumor, medicações prévias (Legendre, 2003), as síndromes paraneoplásicas existentes, a patologia concomitante e o estado geral do animal.

A morbidade e mortalidade associadas às neoplasias são causadas pela perda de parênquima normal de órgãos, por substituição ou compressão pelo tecido neoplásico (tumor primário ou metástases) levando a ausência de parênquima suficiente para que os órgãos realizem as suas funções normais e pela formação de lesões tumorais primárias ou secundárias, que interferem com a função do órgão (Mayer, 2005). Tal pode ser por as neoplasias também se encontrarem em sítios críticos, como por exemplo o encéfalo ou a medula espinhal. Finalmente a morte pode ainda ocorrer em consequência de síndromes paraneoplásicas.

As causas de morte mais comuns em animais com neoplasia são as infecções secundárias, as lesões de órgãos críticos como o encéfalo, as anomalias metabólicas associadas a disfunções orgânicas ou síndromes paraneoplásicas e ainda as complicações terapêuticas.

8 - Linfoma canino

De todas as espécies animais que serão abordadas neste trabalho, a espécie canina é aquela em que o estudo do linfoma está mais desenvolvido.

O linfoma constitui, no cão, a terceira neoplasia mais comum (Bergman, 2007) e a neoplasia maligna hematológica mais comum (Kisseberth, 2003).

8.1 - Etiologia e epidemiologia

A etiologia do linfoma é considerada multifactorial. Animais que vivem em ambientes urbanos encontram-se em maior risco (Moore, 2007). A utilização de químicos pelos donos, como herbicidas derivados do ácido fenoxiacético, tintas, amianto ou solventes orgânicos, assim como a exposição a radiação e campos electromagnéticos fortes também aumentam o risco de linfoma (Moore, 2007).

Sabe-se que existe maior predisposição por contrair a doença de certas raças puras, o que indica um possível componente genético. A prevalência de linfoma encontra-se aumentada em Boxers, Golden Retrievers, Cocker Spaniels, Rottweillers, São Bernardos, Scottish Terriers, Basset Hounds e Bulldogs Ingleses (Smith, 2005). Com os avanços efectuados nos últimos anos em termos de estudo do genoma canino, foi possível formular algumas hipóteses acerca dos mecanismos genéticos que estão na origem do linfoma em cães. Alguns estudos sugerem que possa existir um erro aquando da divisão cromossómica em alguns cães o que poderá influenciar o processo de transformação maligna (Morrison, 2007). Segundo Morrison (2007) o gene MCY canino tem a mesma organização estrutural que o MCY humano e existe um elevado grau de homologia com outros genes entre as duas espécies como o BCL2 canino. Foi demonstrado que a activação de genes MYC e BCL2 por translocações cromossómicas constitui uma via de desenvolvimento de linfoma non-Hodgkin em humanos (Morrison, 2007). É possível que, dadas as semelhanças existentes entre os genes caninos e os genes humanos, um mecanismo semelhante possa contribuir para o desenvolvimento de linfoma canino. Por outro lado, Brunker e Hoover (2007) descreveram mutações no gene p53 em tumores caninos, um gene supressor de tumores em várias espécies, que pode estar relacionado com a predisposição de certas raças para o cancro.

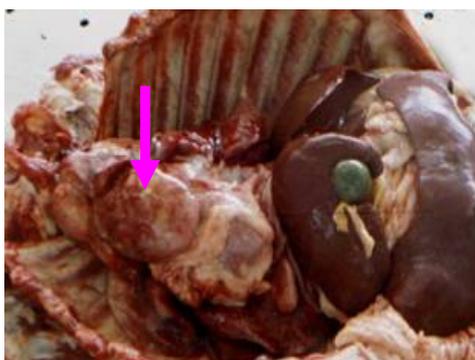
O linfoma é normalmente diagnosticado em cães de meia-idade, entre os 6 e os 9 anos (Bergman, 2007), embora possa ocorrer em qualquer idade (Smith, 2005).

Em termos de sexo não se encontra demonstrada qualquer predisposição específica embora um estudo de Sözman *et al* (2005) tenha descrito uma menor incidência de linfoma das células B em fêmeas (37,5%) do que em machos (62,5%).

8.2 - Classificação anatômica

Nos cães, a utilização de classificação anatômica permite dividir os linfomas em várias categorias: multicêntricos (80-85% dos casos), digestivos (7% dos casos), cutâneos (6% dos casos), mediastínicos (3% dos casos) (figura nº 2) e extranodais (menos de 3% dos casos) (Dobson e Lascelles, 2003), tendo cada um as características previamente descritas.

Figura nº 2 – Forma mediastínico de linfoma maligno. Pode observar-se uma massa neoplásica de grandes dimensões no mediastino anterior, cobrindo parcialmente o coração (Faculdade de Medicina Veterinária (FMV), 2008)



8.3 - Características clínicas

Os sinais clínicos com que os animais são apresentados à consulta irão depender do tipo anatômico de linfoma como se pode observar na tabela nº 2. A linfadenopatia é um dos sinais mais comuns (figura nº 3).

Tabela nº 2 – Sinais clínicos associados ao linfoma de acordo com a sua classificação anatômica

Classificação anatômica	Sinais clínicos
Multicêntrico	<ul style="list-style-type: none">▪ Linfadenopatia aguda em 1 ou mais linfonodos periféricos (volume aumentado em média 5 a 10 vezes) (Day, 2004) Vômito▪ Letargia▪ Anorexia▪ Perda de peso▪ Febre (Smith, 2005)▪ Esplenomegália▪ Hepatomegália (Dobson & Lascelles, 2003)

Tabela nº 2 (continuação) – Sinais clínicos associados ao linfoma de acordo com a sua classificação anatômica

Classificação anatômica	Sinais clínicos
Digestivo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vômito ▪ Diarreia ▪ Anorexia ▪ Perda de peso ▪ Melena (Smith, 2005) ▪ Massa abdominal ▪ Espessamento das ansas intestinais (Dobson & Lascelles, 2003)
Cutâneo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nódulos cutâneos ▪ Placas ▪ Úlceras cutâneas não cicatrizantes (Smith, 2005) ▪ Prurido (Dobson & Lascelles, 2003)
Mediastínico	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dispneia ▪ Tosse ▪ Regurgitação ▪ Disfagia ▪ Intolerância ao exercício (Smith, 2005) ▪ Síndrome da veia cava cranial (edema da cabeça, pescoço e membros anteriores) (Dobson & Lascelles, 2003)
Extranodal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Perda de peso ▪ Anorexia ▪ Letargia (Smith, 2005) ▪ Sinais neurológicos ▪ Sinais oculares (cegueira, fotofobia, uveíte, galucoma) ▪ Sinais cardíacos (Dobson & Lascelles, 2003)

Muitos destes sinais não são evidentes numa fase inicial da doença o que torna difícil o diagnóstico precoce.

Quando o animal é apresentado à consulta com algum destes sinais e existe a suspeita de que a patologia possa ser linfoma deverem realizar-se exames complementares para chegar ao diagnóstico definitivo. Deve-se começar com um hemograma (Smith, 2005). Alterações hematológicas incluem anemia ou policitemia, embora a segunda seja rara, surgindo ambas como síndromes paraneoplásicas (Teske, 2004).

Figura nº 3 – Cão com linfadenopatia submandibular causada por linfoma (Moore & Frimberger, 2008)



A anemia, como síndrome paraneoplásica do linfoma, pode ser de vários tipos:

- Anemia de doença crónica por diminuição do tempo de vida dos eritrócitos, de 120 para 60 a 90 dias. É uma anemia normocítica, normocrómica e não-regenerativa. As suas causas não são conhecidas mas as lesões causadas nos eritrócitos pelas estruturas vasculares anormais, a inflamação ou os imunocomplexos podem resultar num aumento da fagocitose pelo sistema mononuclear fagocitário destes eritrócitos deficientes. O metabolismo anormal do ferro também poderá contribuir para esta anemia (Teske, 2004);
- Anemia causada por mielotísica, ou seja, a infiltração da medula óssea por células tumorais suprime a produção de células normais da medula. Isto ocorre geralmente nos últimos estadios da doença neoplásica (Teske, 2004);
- Anemia hemolítica imuno-mediada associada principalmente a tumores hematopoiéticos (Teske, 2004);
- Anemia hemolítica microangiopática associada a tumores microvasculares na qual pode ocorrer fragmentação de eritrócitos. Tanto os eritrócitos fragmentados como as plaquetas fragmentadas são o resultado dos danos intravasculares causados pelos filamentos de fibrina formados no decurso da coagulação intravascular disseminada. Esta ocorre ou associada a estruturas vasculares anormais com depósitos de fibrina ou pela proliferação da íntima nos vasos pulmonares após o embolismo pelo tumor (Teske, 2004).

No hemograma podemos igualmente encontrar leucocitose (25 a 40% dos casos) ou linfocitose (20% dos casos) (Rutley & Macdonald, 2007).

A contagem de plaquetas poderá evidenciar trombocitopenia. É mais uma síndrome paraneoplásica e uma das anomalias hemostáticas mais comuns em pacientes com cancro, podendo ser encontrada em 30 a 50% dos cães com linfoma (Rutley & MacDonald, 2007). Uma contagem inferior a 75000/ μ l poderá originar sinais clínicos (Teske, 2004) mas tal constitui uma situação rara.

As causas para esta trombocitopenia podem ser:

- Diminuição do tempo de vida das plaquetas devida a ligação ao endotélio alterado ou activado dos vasos sanguíneos; ou por remoção acelerada da circulação sanguínea quer

por microagregação estimulada pelo tumor quer devido ao revestimento das plaquetas por proteínas tumorais.

- Trombocitopénia imuno-mediada devido à presença de anticorpos anti-plaquetas produzidos pelo tumor, por reactividade cruzada entre os antígenos tumorais e os antígenos plaquetários e pela ligação de complexos antígeno-anticorpo às plaquetas (Teske, 2004).

É recomendado efectuar-se um painel bioquímico para avaliar a função dos órgãos internos que podem estar afectados mesmo sem sinais clínicos aparentes (Smith, 2005). As alterações bioquímicas estão associadas à infiltração dos órgãos ou produção de substâncias pela neoplasia como por exemplo proteínas, que causam hiperproteinémia (Chun, 2004).

A análise urinária permite detectar infecções do tracto urinário ou outras afecções que possam interferir com o tratamento (Chun, 2004).

Caso os animais apresentem sinais de poliúria/polidipsia, fraqueza muscular, letargia, perda de peso e depressão do sistema nervoso central (Rutley & Macdonald, 2007) devemos averiguar a presença de hipercalcémia associada a tumores malignos. Esta constitui uma das formas mais comuns de hipercalcémia em cães e gatos e deve ser diagnosticada através do doseamento de cálcio no sangue.

A hipercalcémia é rara nos linfomas indolentes, ao contrário dos de alto grau de malignidade onde tem uma prevalência de cerca de 40% (Lorimier, 2007).

Em cães e gatos foram identificados vários mecanismos que podem estar na origem desta hipercalcémia:

- A hipercalcémia maligna na qual o tumor produz factores com efeitos no osso, rim e tracto gastrointestinal. Um exemplo é o péptido relacionado com a paratormona (PRPTH) que partilha diversas características com esta, sendo diferente apenas a nível imunológico. O PRPTH encontra-se em pequenas quantidades nos tecidos embora seja produzido em grandes quantidades pelos linfomas e carcinomas dos sacos anais (Teske, 2004). Citoquinas como a interleucina-1 (IL-1), a interleucina-6 (IL-6) e o factor de necrose tumoral alfa (TNF- α) levam à reabsorção osteoclástica sem lesões ósseas radiograficamente visíveis, podendo levar à hipercalcémia (Fan, 2007).
- Metástases ósseas de tumores que causam a destruição do osso. Ocorrem especialmente nos carcinomas mamários (Teske, 2004).
- Tumores malignos hematológicos que promovem a reabsorção óssea local (por exemplo o mieloma múltiplo) (Neiger, 2005)
- Produção da forma activa da vitamina D pelas células que exprimem a α -1-hidroxilase, o que irá aumentar a absorção intestinal de cálcio (Fan, 2007).

8.4 - Meios de diagnóstico

O diagnóstico definitivo de linfoma poderá ser feito a partir da avaliação citológica de uma amostra obtida por punção aspirativa de agulha fina (PAAF) (figura nº 4) de um linfonodo (Rutley & MacDonald, 2007) ou órgão afectado. Devemos evitar fazer punção dos linfonodos submandibulares visto que estes drenam uma área reactiva podendo levar a citologias com diagnóstico duvidoso (Dobson & Lascelles, 2003). Por vezes existe também um grande número de células lisadas na lâmina enviada para o patologista uma vez que os linfócitos neoplásicos são muito frágeis e podem sofrer lise durante a preparação da amostra. Por este motivo e por poderem existir diferenças entre as lâminas de citologia de um mesmo linfonodo é conveniente enviar mais do que uma lâmina para análise, de forma estabelecer-se um diagnóstico definitivo. Quando o animal tem mais do que um linfonodo afectado aconselha-se o envio de amostras recolhidas de mais do que um linfonodo pois os esfregaços de cada um dos linfonodos afectados podem não parecer semelhantes (Wellman, 2007).

Figura nº 4 - Punção aspirativa de agulha fina (PAAF) de um linfonodo em linfoma canino (Suzano, Sequeira & Rocha, 2008)



O diagnóstico citológico de neoplasia linfóide é mais difícil se houver um envolvimento incompleto do linfonodo, se houver hiperplasia benigna atípica, se o linfoma tiver linfócitos pequenos e/ou atípicos ou se este for um tipo de linfoma em que haja também proliferação de células não neoplásicas. Em todos estes casos é aconselhada uma avaliação histológica que pode ser feita a partir da biópsia excisional de um linfonodo periférico que esteja aumentado de volume (Wellman, 2007).

Sejam ou não detectadas alterações nos linfonodos periféricos será necessário fazer-se a avaliação radiográfica do tórax e abdómen do paciente, para tentar descobrir envolvimento de órgãos internos. As alterações radiográficas visíveis em animais com linfoma multicêntrico incluem linfadenopatia esternal e/ou traqueobrônquica; infiltrados pulmonares intersticiais, broncoalveolares ou mistos, derrame pleural (raramente), linfadenopatia intra-abdominal (mesentérica ou ilíaca); hepatomegália; esplenomegália; renomegália; no entanto a presença de massas intra-abdominais e lesões ósseas líticas ou proliferativas raramente podem ser identificadas adequadamente por este método (Nelson & Couto, 2003).

Se o linfoma for mediastínico as alterações radiográficas limitam-se muitas vezes à presença de uma massa mediastínica anterior, associada ou não a derrame pleural (Nelson & Couto, 2003).

No caso de linfoma digestivo, só em menos de 50% dos casos vai ser possível detectarem-se alterações num exame radiológico abdominal simples. Estas, quando presentes são também de aspecto variável, incluindo hepatomegália, esplenomegália e massas no abdómen médio. Já a radiografia de contraste positivo do tracto gastrointestinal superior pode revelar alterações como irregularidades da mucosa, defeitos do preenchimento luminal e espessamento irregular da parede, sugerindo doença mural infiltrativa (Nelson & Couto, 2003). Para obter amostras para análise histológica caso haja suspeita de linfoma que afecta o tracto gastrointestinal podemos ainda recorrer à endoscopia.

Em alternativa ou adicionalmente à radiologia, pode completar-se o estadiamento através de ecografia torácica e abdominal (Rutley & Macdonald, 2007). Este método permite detectar alterações de ecogenicidade nos órgãos parenquimatosos que reflectem, na maior parte das vezes, alterações na textura orgânica secundárias a infiltração neoplásica. Muitas vezes é possível detectar, em casos de linfoma da cavidade abdominal, alterações no tamanho e/ou na ecogenicidade do fígado e baço (ecogenicidade mista ou áreas hipoecóicas múltiplas), linfadenopatia, massas esplénicas, derrame abdominal (Nelson & Couto, 2003) ou alterações no tamanho ou ecogenicidade do rim.

Existem ainda outros métodos imagiológicos que podem ser utilizados caso se encontrem disponíveis como a tomografia axial computadorizada (TAC) ou a ressonância magnética.

Nos casos em que se detectam alterações imagiológicas está aconselhado efectuar-se PAAF ecoguiada do baço, fígado ou de massas mediastínicas e/ou abdominais observadas para verificar a existência de células neoplásicas (Smith, 2005). A PAAF do baço possui algumas desvantagens, nomeadamente o facto de não ser muito sensível e de possuir contra-indicações, designadamente em animais com coagulopatias.

Outra opção é fazer-se uma biópsia das estruturas alteradas diagnosticadas no abdómen por palpação ou por métodos imagiológicos.

Uma punção de medula óssea é fundamental para avaliar o seu grau de envolvimento e associada à avaliação imagiológica e citológica/histopatológica permitirá fazer um estadiamento mais preciso da doença. A infiltração severa por células malignas pode causar mielotísica, que se irá manifestar através de citopénias periféricas ou leucemia linfóide (Chun, 2004).

Após o diagnóstico de linfoma ter sido efectuado deverá ser determinado o estadio da doença com base no sistema de estadiamento clínico para animais domésticos da OMS (Dobson & Lascelles, 2003) acima referido (páginas 9 e 10).

8.5 - Classificação citológica e histológica

Além da classificação anatômica já referida neste texto, existem ainda outros tipos de classificações para os linfomas baseadas em dados citológicos e histológicos.

A classificação citológica baseia-se no aspecto citológico das células neoplásicas, nomeadamente nas suas características nucleares tais como tamanho do núcleo, a sua forma, o padrão de cromatina, o número e o tamanho dos nucléolos. Esta classificação é suficiente para reconhecer os tipos celulares mais comuns encontrados no linfoma embora não permita ver a arquitectura do tecido e a taxa mitótica tal como é possível com a análise histológica (Wellman, 2007).

Para diagnosticar linfoma através da citologia de um linfonodo obtida por PAAF, os linfoblastos imaturos devem constituir a população celular predominante. É necessária a presença de mais de 50% de células linfoblásticas no esfregaço para que o diagnóstico seja considerado fiável. Os linfoblastos caracterizam-se por possuírem um núcleo com tamanho de 2 a 5 vezes o diâmetro de um eritrócito, com padrão de cromatina mais pálido e difuso que o de um linfócito bem diferenciado e por possuírem um nucléolo frequentemente visível. O seu citoplasma é muito basofílico e mais abundante que o dos linfócitos de diferenciação intermédia (Alleman, 2003).

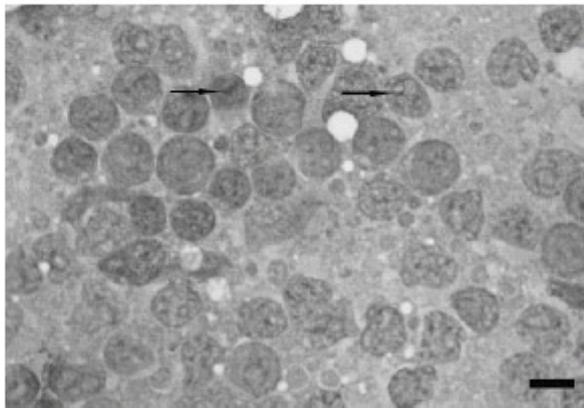
O diagnóstico citológico de neoplasias linfóides torna-se difícil quando: o envolvimento tumoral do linfonodo é incompleto; existe hiperplasia benigna atípica; o linfoma se caracteriza por linfócitos pequenos ou atípicos; se trata de linfomas em que existe proliferação de células não neoplásicas. Nestes casos aconselha-se a avaliação histológica para se obter um diagnóstico definitivo (Wellman, 2007).

A partir da classificação citológica podemos também ter indicações acerca do grau de malignidade, do potencial de resposta à quimioterapia e da probabilidade de ocorrência de síndromes paraneoplásicas. Uma das classificações, segundo Alleman (2003), descreve três tipos:

- Linfoma imunoblástico em que os linfoblastos apresentam aspecto plasmocitóide, com núcleo localizado excentricamente e uma zona perinuclear clara. Geralmente o núcleo possui um nucléolo único e proeminente. Trata-se de um linfoma de células B que costuma responder bem à quimioterapia inicialmente mas que recidiva com elevada frequência.
- Linfoma pequeno e não segmentado cujos linfoblastos apresentam núcleo redondo, com 1,5 a 2,5 vezes o tamanho de um eritrócito e com posição central no citoplasma. Tem múltiplos nucléolos pequenos e proeminentes. Pode tratar-se de um linfoma com origem em células B ou T e que não responde tão bem à quimioterapia como o imunoblástico.
- Linfoblástico (figuras nº 5 e 6) com núcleos característicos, por vezes segmentados ou convolutos. Os nucléolos estão muitas vezes ausentes; quando estes estão

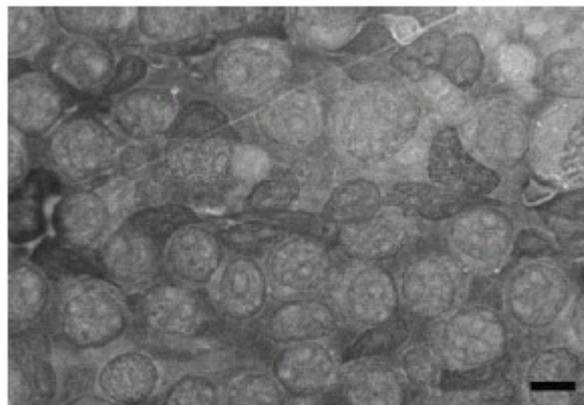
presentes são normalmente pequenos e obscuros e o citoplasma é escasso. Este é geralmente um linfoma das células T (figura nº 4), muitas vezes associado a hipercalcemia. É provavelmente o que menos responde à quimioterapia e a presença de hipercalcemia com a falência renal associada piora o prognóstico. Muitos linfomas tímicos são deste tipo, tendo origem em células T.

Figura nº 5 – Fotografia microscópica de uma amostra histológica de linfoma linfoblástico de células B. Células pequenas com cromatina irregular aglomerada, múltiplos nucléolos e espessamento perinucleolar (setas) e um fino halo basofílico no citoplasma. Corado com May-Grunwald-Giemsa. (Sözmen *et al*, 2005)



Barra no canto inferior direito = 5 μ m

Figura nº 6 – Fotografia microscópica de uma amostra histológica de linfoma linfoblástico de células T. Células de tamanho médio com núcleos redondos e irregulares e múltiplos nucléolos proeminentes. O citoplasma é escasso e altamente basofílico. Corado com May-Grunwald-Giemsa. (Sözmen *et al*, 2005)



Barra no canto inferior direito = 5 μ m

A Classificação de Kiel-Lennert modificada pode ser utilizadas para análises histológicas e divide os linfomas em alto e baixo grau de malignidade (Correia, 2005). Os linfomas de baixo grau de malignidade ou linfomas indolentes constituem um subgrupo com

particularidades únicas que se pode comportar de forma muito diferente dos típicos linfomas de elevado grau de malignidade (Lorimier, 2007). Os linfomas indolentes podem ser classificados separadamente de acordo com o tipo celular, por imunofenotipo e em subtipos específicos por anatomopatologistas experientes. As variantes mais comuns são o linfoma folicular de baixo grau, das zonas marginais e das células do manto, todos de células do tipo B e o linfoma da zona T que é de células do tipo T (Lorimier, 2007). Estudos recentes demonstram que os linfomas indolentes não são tão raros como se pensava, sendo provável que muitos dos casos permaneçam subdiagnosticados (Valli, Vernau, Lorimier, Graham & Moore, 2006). Isto pode acontecer provavelmente porque a citologia pode não ser suficiente para estabelecer o diagnóstico definitivo. Nestes casos será necessário efectuar-se uma biópsia do linfonodo ou órgão afectado, o que nem sempre é realizado. Não é raro, por isso, que nestes casos exista uma citologia anteriormente realizada em que tenha sido diagnosticada hiperplasia linfóide. Tal acontece porque ou se falhou o diagnóstico ou porque, em alguns casos, o verdadeiro linfoma indolente pode aparecer em zonas de hiperplasia crónica que acabam por sofrer transformação maligna posteriormente. Nalguns casos como por exemplo na variante de linfoma folicular e de linfoma da zona marginal pode haver apenas envolvimento de um ou dois linfonodos enquanto que o linfoma das células do manto e o linfoma da zona marginal podem ser primários do baço. Estas situações podem também conduzir a falsos negativos no diagnóstico de linfoma se só um linfonodo for avaliado. Um exemplo extremo é o linfoma da zona T, que se apresenta inúmeras vezes com uma história de linfadenopatia multicêntrica de progressão lenta (meses a anos) (Lorimier, 2007), constituindo estas situações mais difíceis de detectar do que aqueles com sintomatologia mais aguda e portanto mais exuberante. Aquele tipo de linfoma tem uma progressão clínica lenta e uma taxa mitótica baixa (Valli *et al*, 2006).

8.6 - Classificação imunofenotípica

Para complementar a informação dada pelo exame citológico/histológico existe, hoje em dia, a possibilidade de distinguir imunofenotipos através métodos imunocitoquímicos recorrendo por exemplo à técnica de citometria de fluxo (Raskin, 2006). Neste método utilizam-se anticorpos marcados com fluorocromos, específicos para as moléculas expressas à superfície das células (Raskin, 2006) podendo ser realizada em preparações citológicas. Nesta técnica a amostra é misturada com os anticorpos marcados com fluorocromo e depois, quando esta é observada, podem quantificar-se as proporções relativas dos diferentes tipos de células de acordo com a quantidade de fluorescência emitida. A citometria de fluxo pode ainda ajudar na distinção entre neoplasias maligna linfóides ou histiocitárias envolvendo o tecido linfóide (Wellman, 2007).

Outro método bastante utilizado para distinguir imunofenotipos é a imunohistoquímica realizada em amostras de biópsia fixadas em formalina ou em peças incluídas em parafina

ou de preparações citológicas (Kisseberth, 2003).

Ambos os métodos possibilitam a distinção de linfomas de células B e de células T através da aplicação de diferentes painéis de anticorpos monoclonais nos espécimes examinados. A sua aplicação conduz a diferentes padrões de expressão permitindo identificar e classificar as células. Esta abordagem está também na origem da denominação de antígenos de superfície linfocitários em *cluster designation* ou antígenos CD (tabela nº 3) (Morrison, 2007).

Tabela nº 3 – Lista de anticorpos utilizados em análises imunofenotípicas de cães e gatos e tipo de células com que reagem (Raskin, 2006)

Antígeno	Célula com que reage
CD1	Células dendríticas
CD3/ CD3ε	Células T maduras
CD4	Células T helper
CD8α	Células T citotóxicas ou supressoras
CD18	Granulócitos e fagócitos mononucleares
CD21	Células B maduras e células dendríticas foliculares
CD45RA (só em cães)	Células B e algumas células T helper
CD79a	Células B
BLA36	Células B

Tendo determinado o imunofenotipo, podemos correlacionar esta informação com a apresentação anatómica da doença e as características citológicas e histológicas das células linfóides de forma a classificar-se o linfoma em uma das categorias propostas pela OMS (tabela nº 4) (Raskin, 2006).

Tabela nº 4 – Esquema de classificação da OMS para as neoplasias linfóides malignas caninas (Valli, Jacobs, Parodi, Vernau & Moore, 2002)

Neoplasias de precursores de células B	Neoplasias de precursores de células T
Leucemia/ linfoma linfoblástico	Leucemia/ linfoma linfoblástico
Neoplasias de células B maduras	Neoplasias de células T/NK maduras
Leucemia/linfoma linfocítico crónico	Linfoma intestinal de células T
Linfoma linfocítico de tipo intermédio	Linfoma anaplásico de células grandes
Linfoma linfoplasmocítico	Linfoma angioimunoblático
Linfoma extranodal da zona marginal do tecido linfóide associado às mucosas	Linfoma/leucemia de células adultas semelhantes a células T
Linfomas foliculares:	Distúrbios linfoproliferativos de células grandes e granulares:
– Linfoma das células do manto	– Leucemia linfocítica crónica
– Linfoma folicular de células centrais do tipo I, II ou III	– Linfoma/ leucemia linfoproliferativa de células T grandes granulares
– Linfoma nodal das zonas marginais	– Leucemia linfocítica crónica de célula NK
– Linfoma esplénico das zonas marginais	
Linfomas de células B grandes:	Neoplasias cutâneas de células T:
– Linfoma de células B rico em células T	– Linfoma cutâneo epiteliotrópico
– Linfoma imunoblástico de células grandes	– Linfoma cutâneo não-epiteliotrópico
– Linfoma difuso	
– Linfoma tímico	
– Linfoma intravasacular	
Linfoma de <i>Burkitt</i> :	Linfoma de células T extranodal/periférico:
– Linfoma de células B de alto grau de malignidade, semelhante a <i>Burkitt</i>	– Do tipo linfóide misto
	– Do tipo inflamatório misto
Leucemia de <i>hairy cells</i>	

O linfoma canino apresenta uma distribuição assimétrica em termos de tipos tumores com origem nas células T ou B. Ao analisar os resultados de diversos estudos vemos que a percentagem de linfomas de tipo B é muito elevada e varia entre os 57,6 e os 91,7% (Correia, 2005). Já a percentagem de linfomas do tipo T está descrita como sendo mais baixa e variando entre 10 e 38% (Correia, 2005).

Um estudo em cães (Sözmen *et al*, 2005) determinou que cerca de 36% dos linfomas são de células T e 64% dos linfomas são de células B o que se inclui no intervalo anteriormente descrito.

Nas poucas situações em que a citologia ou histologia não conseguem confirmar o diagnóstico podemos fazê-lo recorrendo a novas técnicas moleculares que são também úteis como complemento das primeiras. Por exemplo a técnica de PCR amplifica sequências de ADN específicas, incluindo ADN de células tumorais confirmando a presença de multiplicação clonal de linfócitos, que ocorre nas doenças linfoproliferativas neoplásicas (Wellman, 2007). Em Medicina Humana esta técnica pode ser utilizada tanto para diagnosticar linfoma em geral, como para distinguir diferentes tipos de linfoma através genes codificadores de imunoglobulinas (Amara *et al*, 2006).

8.7 - Tratamento

Como doença sistémica que é, o linfoma maligno deverá ser tratado sistemicamente (Chun, 2004). Utilizam-se para tal diferentes protocolos de quimioterapia quer com recurso a agentes únicos quer com recurso a múltiplos agentes. É uma doença muito gratificante de tratar porque as taxas de resposta ao tratamento com remissão completa variam de 65 a 90%, ocorrendo esta nas primeiras semanas da quimioterapia (Chun, 2006). Apesar disso a cura raramente se obtém, uma vez que a resistência à quimioterapia é inevitável. O mecanismo mais comum de resistência é através da indução da glicoproteína p, uma proteína ligada à membrana que remove as toxinas (incluindo fármacos quimioterapêuticos) do citoplasma celular, através de transporte activo. É ela a causa da resistência aos medicamentos mais utilizados na quimioterapia e a principal causa de falha da terapia nos doentes com linfoma (Chun, 2006). Existem ainda mecanismos mais específicos, como o aumento da inactivação do fármaco por enzimas; aumento das concentrações do alvo da reacção enzimática (p.e. asparagina quando o tratamento é feito com L-asparaginase); alterações na afinidade do fármaco com o alvo (p.e. alterações na tubulina que resultam em resistência à vincristina); aumento da reparação do ADN (que é especialmente importante com drogas alquilantes); aumento das vias metabólicas alternativas que fazem *bypass* à inibição por fármacos; e finalmente a alteração da ligação dos fármacos à topoisomerase II (Milner, 2003). Para reduzir ou abrandar o aparecimento desta resistência podemos aplicar certos princípios básicos da quimioterapia.

Os principais objectivos da quimioterapia são induzir uma remissão clínica durável (> 6 meses) e reinduzir ou conseguir uma segunda remissão após uma ou mais recaídas (Rutley & MacDonald, 2007).

Ao dono do animal deverão ser dadas informações quanto às diferentes opções de protocolo, a sua toxicidade, a sua duração, o seu preço, assim como os objectivos que esperamos atingir com cada um dos protocolos para que aquele possa decidir de forma informada sobre o que pretende fazer com o seu animal. É essencial que o dono saiba que um animal que não seja tratado irá falecer em 4 a 6 semanas após o diagnóstico (Rutley & MacDonald, 2007).

Se a decisão do dono for positiva em relação ao protocolo de quimioterapia devemos fornecer-lhe uma cópia do protocolo a ser administrado, com os diferentes tratamentos, reavaliações e hemogramas agendados para o ajudar a lembrar as idas à clínica/hospital. Além disso devemos avisá-lo quanto às possíveis toxicidades esperadas, dando-lhe critérios para que saiba distinguir os efeitos secundários sem gravidade daqueles que possam ameaçar a vida do animal. Actualmente tem havido uma tentativa de se desenvolver protocolos que necessitem de um menor número de visitas à clínica, que sejam menos dispendiosos e menos tóxicos (Moore, 2005) de forma a aumentar a adesão ao protocolo por parte dos donos.

Existem cerca de 40 protocolos de quimioterapia publicados para o linfoma, entre os de agente único e os que combinam vários agentes (Hahn, 2003). Como não existe nenhum que seja considerado ideal, devemos escolher aquele que melhor se adapta ao caso que pretendemos tratar e com o qual nos sentimos à vontade para trabalhar (Hahn, 2003).

8.7.1 - Protocolos de quimioterapia de agente único

Como tratamento de agente único temos: prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina ou mitoxantrona. A remissão completa é conseguida em 50% dos casos tratados com os três primeiros fármacos atingindo-se um tempo médio de remissão/sobrevivência de 1 a 6 meses (Chun, 2006). Estes protocolos são considerados quando o objectivo é fazer um tratamento paliativo, e não tanto quando se pretende que o animal tenha uma remissão prolongada (Chun, 2006).

A prednisona como agente único é muito utilizada por ser o protocolo mais barato e mais fácil de realizar, uma vez que poderá ser feito pelo dono em casa. A dose usual é 2mg/kg *per os* uma vez por dia durante 7 dias, seguida de 1,5 mg/kg *per os* uma vez por dia durante 7 dias e por fim de 1 mg/kg, *per os* uma vez por dia indefinidamente. Por vezes poderá ser necessária uma dose de manutenção mais elevada (Chun, 2006). Com este tratamento consegue-se uma remissão completa ou parcial em 50% dos casos (Morrison, 2007), remissão esta que apresenta uma duração média de 1 a 2 meses. Isto significa que não há aumento do tempo de sobrevivência em relação aos pacientes não tratados (Morrison, 2007). Além disso, simultaneamente existe um aumento do risco de resistência a outros fármacos, o que trará problemas se mais tarde o cliente decidir iniciar um tratamento mais agressivo (Rutley & MacDonald, 2007). As vantagens deste protocolo são o facto de não ser necessária uma monitorização do hemograma, o baixo preço e o facto de os pacientes falecerem da própria neoplasia, antes dos efeitos secundários dos glucocorticóides se fazerem sentir (Morrison, 2007).

A doxorubicina como agente único é administrada numa dose de 30 mg/m² de área de superfície corporal, por via endovenosa, de 14 em 14 dias ou de 21 em 21 dias, num total de 5 tratamentos. Cães com menos de 10 kg deverão ser tratados com a dose de 1 mg/kg

(Chun, 2006). Esta dose permite um tempo de remissão/sobrevivência de 6 a 8 meses em 65 a 70% dos casos (Smith, 2005), tem a vantagem de ser mais económico e não requerer tantas idas ao Médico Veterinário (Kisseberth, 2003). A doxorubicina é tão eficaz que alguns oncologistas consideram que os protocolos contendo este fármaco constituem o tratamento mais adequado para o linfoma, visto serem associados aos maiores intervalos de remissão (Chun, 2006). Uma das grandes desvantagens que este protocolo apresenta é a toxicidade cardíaca associada à doxorubicina. Como tal, encontra-se recomendada uma avaliação cardíaca com electro ou ecocardiogramas antes do primeiro tratamento, com repetições destes sempre que necessário ao longo do protocolo. O ecocardiograma deverá ser sempre realizado em animais em que se detectem anomalias cardíacas no exame físico ou que pertençam a raças com predisposição para cardiomiopatia (Dobermans, Rottweilers, e Boxers) (Kisseberth, 2003). A dose máxima cumulativa que deverá ser administrada é de 180 a 240 mg/m² sendo que doses acima este limite aumentam a probabilidade de falha cardíaca (Kisseberth, 2003).

A epirubicina é uma alternativa à doxorubicina pois são fármacos análogos. Existe apenas uma diferença num grupo hidroxilo, o que é suficiente para diminuir a toxicidade cardíaca em cães (Morrisson, 2007). Um estudo recente revelou uma resposta semelhante à terapêutica e uma duração da remissão e um tempo de sobrevivência semelhantes com ambos os fármacos. A epirubicina tem como única desvantagem o seu preço elevado (Morrisson, 2007).

A ciclofosfamida também poderá ser usada em protocolos de agente único, na dose de 50 mg/m² de área de superfície corporal, *per os* em dias alternados, não excedendo as 8 semanas de tratamento em cães. Esta terapêutica oral intermitente e com dose baixa minimiza a mielossupressão, a toxicidade gastrointestinal e o risco de cistite hemorrágica estéril (Kitchell, 2005).

O uso da vincristina como agente único na quimioterapia está descrito, numa dose de 0,5 mg/m² de área de superfície corporal por via endovenosa, uma vez por semana. Podemos ir aumentando gradualmente a dose até um máximo de 0,75 mg/m² de área de superfície corporal em cães grandes se estes a tolerarem. Os sinais de toxicidade gastrointestinal são o factor limitante assim como a mielossupressão notadas nas doses mais elevadas (Kitchell, 2005).

Existe ainda a mitoxantrona que poderá ser utilizada como agente único de quimioterapia para linfomas que tenham ou não sido previamente tratados. A taxa de remissão completa é de apenas de 26% e o tempo de remissão cerca de 3 meses, tornando-a menos eficaz do que a doxorubicina. Mesmo assim poderá ser utilizada como substituto da última em cães com predisposição para doenças cardíacas (Morrisson, 2007)

8.7.2 - Protocolos de quimioterapia de múltiplos agentes

Na literatura encontramos numerosos protocolos que utilizam múltiplos agentes e designadas genericamente por COP (Cyclophosphamide, Oncovin®, Prednisone) e CHOP (Cyclophosphamide, Hydroxydaunarubicin®, Oncovin®, Prednisone) (Kissberth, 2003).

No geral, os protocolos múltiplos implicam mais tempo e dinheiro despendido do que os tratamentos com um só fármaco, mas alcançam maiores taxas de remissão, uma primeira remissão mais duradoura e um maior tempo de sobrevivência (Kissberth, 2003).

Para que sejam eficazes os fármacos que os constituem deverão ter diferentes mecanismos de acção, ter demonstrado a sua eficácia como agentes únicos contra o tumor que se pretende tratar, ser utilizados em horários correctos e compatíveis e não possuir toxicidades sobrepostas (Morrison, 2007).

Dos protocolos tipo COP fazem parte a ciclofosfamida, a vincristina e a prednisona. É um protocolo relativamente pouco tóxico e pouco dispendioso. Normalmente proporciona uma remissão completa em 70% dos cães afectados, com esta a ter uma duração média de 130 dias (Moore, 2005). O COP é recomendado em linfomas de baixo grau de malignidade por não serem protocolos muito agressivos (Morrison, 2007).

Uma das múltiplas versões de COP apresenta um protocolo de indução de seis semanas (tabela nº 5) com as seguintes doses (Hahn, 2004):

- Ciclofosfamida: 50 mg/m² PO SID
- Vincristina: 0,5 a 0,7 mg/m² IV SID
- Prednisona: 20 mg/m² PO SID

Tabela nº 5 – Protocolo de quimioterapia COP semanal para a fase de indução (Hahn, 2004).

Medicamentos	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5	Dia 6	Dia 7
Vincristina	X						
Ciclofosfamida				X	X	X	X
Prednisona	X	X	X	X	X	X	X

Seguem-se uma fase de manutenção, que dura também seis semanas (tabela nº 6). Nesta existe uma alteração dos fármacos e doses utilizadas (Hahn, 2004):

- Metotrexato: 5 mg/m² PO SID
- Ciclofosfamida: 100 mg/m² PO SID
- Prednisona: 20 mg/m² PO q48h

Tabela nº 6 – Protocolo de quimioterapia COP semanal para a fase de manutenção (Hahn, 2004).

Medicamento	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5	Dia 6	Dia 7
Metotrexato	X				X		
Ciclofosfamida			X				
Prednisona	X		X		X		X

Este ciclo repete-se durante um ano usando seis semanas de manutenção seguidas por uma semana de indução e assim sucessivamente. Recomenda-se a realização de um hemograma uma semana após cada dose de ciclofosfamida para assegurar que não existe uma mielossupressão severa e verificar se existe necessidade de se ajustarem as doses.

Os protocolos baseados no CHOP incluem a ciclofosfamida, a vincristina, a prednisona e a doxorubicina. Existem por exemplo o COPA, o ACOPA e o ACOPA-1. Podem ou não incluir a L-asparaginase e neste caso temos como exemplos o L-CHOP, o COPLA, o de Wisconsin-Madison ou o VELCAP (longo ou curto) (Ogilvie, 2006). Este tipo de protocolos induz uma remissão clínica em 80 a 90% dos casos (Rutley & MacDonald, 2007) com a duração desta a ser cerca de nove meses. Alguns cães ainda estão vivos um ano depois, conforme demonstrado por alguns estudos (Moore, 2005). A sua toxicidade tende a ser maior que a dos protocolos COP. Aliás a presença de toxicidade foi responsável pela redução da dose dos fármacos em 40% dos cães num estudo de Moore (2005). Apesar disso as taxas de hospitalização descritas são baixas (10% ou menos) (Kisseberth, 2003).

Um exemplo deste tipo de protocolo é o da Universidade de Wisconsin-Madison (tabela nº 7) referido por Chun (2006) onde se utilizam:

- Vincristina: 0,5- 0,7 mg/m² IV
- Ciclofosfamida: 250 mg/m² PO ou IV
- Doxorubicina: 30 mg/m² IV. Caso o animal tenha cardiomiopatia no momento do diagnóstico devemos substituir por actinomicina D na dose de 0,75 mg/m² IV ou mitoxantrona na dose de 5,5 mg/m² IV.
- Prednisona: 2 mg/kg PO SID durante 7 dias;
 1,5 mg/kg PO SID durante 7 dias;
 1 mg/kg PO SID durante 7 dias;
 0,5 mg/kg PO SID durante 7 dias;
 Parar.

Tabela nº 7 – Protocolo de quimioterapia da Universidade de Wisconsin-Madison para a fase de indução (Chun, 2006).

Medicamento	Sem 1	Sem 2	Sem 3	Sem 4	Sem 5	Sem 6	Sem 7	Sem 8	Sem 9
Vincristina	X		X			X		X	
Prednisona	X	X	X	X					
Ciclofosfamida		X					X		X
Doxorubicina				X					

Sem = Semana

Se na semana 9 o animal estiver em remissão completa devemos passar ao protocolo da tabela que se segue.

Tabela nº 8 – Protocolo de quimioterapia da Universidade de Wisconsin-Madison (versão longa) para a fase de manutenção (Chun, 2006).

Medicamento	Sem 11	Sem 13	Sem 15	Sem 17	Sem 19	Sem 21	Sem 23	Sem 25
Vincristina	X		X		X		X	
Ciclofosfamida		X				X		
Doxorubicina				X				X

Sem = semana

Se o animal estiver em remissão completa na 25ª semana parar a quimioterapia e monitorizar mensalmente para verificar a existência de recaídas.

Este protocolo pode ser encurtado para 19 semanas de modo a tornar a logística mais fácil para o cliente, sendo as primeiras 9 semanas iguais e havendo alterações da semana 11 à 19 (tabela nº 9).

Tabela nº 9 – Protocolo de quimioterapia da Universidade de Wisconsin-Madison (versão curta) para a fase de manutenção (Chun, 2006).

Medicamento	Sem 11	Sem 12	Sem 13	Sem 14	Sem 16	Sem 17	Sem 18	Sem 19
Vincristina	X		X		X		X	
Ciclofosfamida		X				X		
Doxorubicina				X				X

Sem = semana

Se for utilizada esta opção para a segunda parte do protocolo devemos descontinuar toda a terapia a partir da 19ª semana se o animal estiver em remissão completa e devemos monitorizar mensalmente o animal para detectar precocemente alguma recaída (Chun, 2006).

Existem outras versões com diferentes tempos de duração. Na versão longa, utilizam-se os mesmos protocolos das tabelas nº 7 e nº 8 mas a partir da 25ª semana continuamos a manutenção. Esta consistirá na repetição do protocolo das semanas 11 a 17, a cada 3 semanas. A partir da semana 49 o mesmo tratamento é feito a cada 4 semanas (Ogilvie, 2006).

Existem versões do protocolo da Universidade de Wisconsin-Madison que incluem a L-asparaginase nas duas primeiras semanas do tratamento, na dose de 400 UI/kg por via intramuscular. A inclusão da L-asparaginase neste protocolo foi posta em causa, uma vez que foi descrito que não existia diferença entre a taxa de resposta e o tempo de sobrevivência entre os cães tratados e não tratados com a mesma (Chun, 2006). Em qualquer das versões, o tempo médio de sobrevivência descrito foi de 13 meses, com aproximadamente 25% dos animais a conseguirem sobreviver por dois anos ou mais (Rutley & MacDonald, 2007).

Foi também demonstrado que a fase de manutenção, em qualquer das versões deste protocolo, não parece trazer qualquer benefício clínico. Assim no momento que os pacientes acabem a fase de indução, não deverá ser administrada mais quimioterapia até existir uma recaída (Kisseberth, 2003). As exceções a esta abordagem incluem os linfomas indolentes em que existe alguma vantagem em prolongar-se a terapêutica.

Um estudo que propôs testar um protocolo de quimioterapia de seis meses para o linfoma sem manutenção posterior veio reforçar os benefícios da abordagem (Bergman, 2007). O estudo pretendia comparar dois protocolos baseados no CHOP com um a incluir a fase de manutenção e outro não. O protocolo de seis meses foi baseado no de Wisconsin-Madison e obteve 92,3% de remissão completa e 1,9% de remissão parcial. Em termos de tempo de vida os resultados obtidos foram semelhantes nos dois protocolos comparados. Daqui se conclui que o protocolo CHOP de seis meses, sem fase de manutenção, providencia um tempo médio de sobrevivência e um tempo médio de remissão semelhantes ao do protocolo padrão com inclusão de fase de manutenção, com menos custos e efeitos secundários.

Um outro exemplo é o protocolo COPA (tabela nº 10) com as seguintes doses:

- Ciclofosfamida: 250 mg/m² PO
- Doxorubicina: 30 mg/m² IV
- Vincristina: 0,75 mg/m² IV
- Prednisona: 30 mg/m² PO q24h durante os primeiros 21 dias e depois q48h.

Tabela nº 10 – Protocolo de quimioterapia COPA para cães por semanas para a fase de indução e manutenção (Ogilvie, 2004).

Medicamento	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	52
Ciclofosfamida	X		X						X			X		
Doxorubicina							X						X	
Vincristina	X	X	X	X			X							X
Prednisona	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Na fase de manutenção a doxorubicina é dada a cada dois tratamentos com uma dose cumulativa total de 250 mg/m². Com este protocolo foi conseguida uma taxa de remissão completa de 84% e 7% de remissão parcial. Em 22% dos casos, os cães mantiveram-se em remissão após um ano de tratamento (Ogilvie, 2004).

O protocolo ACOPA-1 é semelhante ao COPA aqui apresentado, com a diferença de incluir L-asparaginase que é dada em simultâneo com a vincristina nas primeiras quatro semanas de indução. Com esta modificação conseguimos uma taxa de remissão completa de 76% e uma taxa de remissão parcial de 12% nos cães, alcançando-se um tempo médio de sobrevivência de um ano ou 3 meses para cada um dos tipos de remissão respectivamente (Morrison, 2007). Apesar dos bons resultados que se obtiveram nos estudos, o protocolo ACOPA-1 é bastante tóxico provocando efeitos secundários (vómito, diarreia, anorexia, letargia ou pirexia) em 37% dos cães tratados (Morrison, 2007). Houve mesmo alguns casos de mortes agudas e animais que necessitaram de internamento durante as primeiras quatro semanas de tratamento (Morrison, 2007).

Nos linfomas das células T, o uso de protocolos de quimioterapia contendo agentes alquilantes, como o VELCAP-SC (vincristina, L-asparaginase, ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona) da Universidade de Tufts é aconselhado (Ogilvie, 2006). Este protocolo descontínuo dura 21 semanas. Usa os agentes descritos na fase de indução, seguindo-se uma fase de manutenção com agentes alquilantes (lomustina, mecloretamina, e procarbazina). Este protocolo teve uma taxa de remissão completa de 70% num estudo que incluía animais no estadio V da doença e com linfoma das células T confirmado por métodos imunohistoquímicos (Moore & Frimberger, 2008). O tempo médio de sobrevivência no geral foi de 43 semanas (Moore & Frimberger, 2008).

Encontra-se ainda à disposição um protocolo que combina clorambucil na dose de 4 mg/m² PO q48h e prednisona na dose de 20 mg/m² PO q48h que revelou ser eficaz no tratamento de linfomas de baixo grau de malignidade (Morrison, 2007). Deverá ser efectuado um hemograma a cada duas ou três semanas para assegurar-se que não existe mielossupressão (Ogilvie, 2006). Este protocolo, tal como o COP, permite uma diminuição dos linfonodos e reduz a severidade dos sinais clínicos mas acima de tudo o animal volta a ter uma postura de animal são (Morrison, 2007).

Uma outra opção de tratamento passa pela quimioterapia em doses altas associada a transplantes de medula óssea, tal é utilizado no protocolo VELCAP-HDC (vincristina, L-asparaginase, ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona com alta dose de ciclofosfamida) (Moore & Frimberger, 2008). Este tratamento baseia-se no pressuposto de que a maioria dos fármacos utilizados nos protocolos de quimioterapia apresentam uma relação directa entre a dose utilizada e a resposta terapêutica obtida. Como tal espera-se que um aumento da dose aumente significativamente a eficácia da terapêutica. A única limitação ao aumento das doses é a toxicidade dos fármacos, nomeadamente a nível da medula óssea, o que faz com que estes protocolos sejam pouco utilizados. Ora sabe-se que os protocolos mieloablativos testados oferecem taxa de cura significativamente mais elevada que a dos protocolos tradicionais (Olgivie, 2006). Uma forma de conseguirmos conjugar a mieloablação obtendo-se a dose máxima terapêutica é através da utilização de transplantes de medula óssea. Como tal encontra-se em estudo, o transplante de células estaminais com o objectivo de se conseguir aumentar a dose tolerada de agentes quimioterapêuticos de forma a permitir aos pacientes receber a dose mais alta possível de quimioterapia preservando a melhor qualidade de vida possível e com o menor risco de complicações. Já foi testado um protocolo composto pelos cinco fármacos acima referidos administrados durante 12 semanas com um aumento da dose de ciclofosfamida para 500 mg/m^2 , ou seja, até 2,5 vezes a dose normal, associado a um transplante autólogo de medula óssea no final do tratamento (Olgivie, 2006). Este protocolo não foi mais tóxico do que os tratamentos com doses padrão. O mesmo protocolo demonstrou um aumento estatisticamente significativo do tempo de remissão em cães com linfoma para um ano, comparado com os cinco meses obtidos no protocolo de doze semanas com doses padrão de quimioterapêuticos (Moore, 2005).

Os resultados obtidos nos estudos realizados utilizando protocolos com altas doses de fármacos quimioterapêuticos abrem horizontes para a sua futura utilização. Uma vez que esteja completamente ultrapassada a limitação posta pela toxicidade estes serão provavelmente os tratamentos mais utilizados no futuro permitindo, eventualmente o desenvolvimento de um tratamento curativo para a doença.

8.7.3 - Outros tratamentos

Encontra-se descrita a possibilidade de se fazer radioterapia em linfomas mais localizados, por exemplo nos linfonodos mandibulares (Meleo, 2003) ou no linfoma cutâneo, mas são casos muito esporádicos e no nosso país não é possível fazê-la. A utilização de radioterapia apresenta a vantagem de não induzir resistência e de actuar sobre células que não estão em fase de multiplicação (Meleo, 2003)

Um maior conhecimento da biologia das neoplasias e suas metástases permitiu também o início do desenvolvimento de novas formas de tratamento alternativas ou complementares

da quimioterapia tradicional. Entre as novas opções para o tratamento de neoplasias encontramos a imunoterapia. Esta baseia-se no reconhecimento de que diferentes neoplasias apresentam diferente sensibilidade em termos de reconhecimento e destruição pelo sistema imunitário; os determinantes para esse reconhecimento são específicos de cada neoplasia; as neoplasias escapam a esse reconhecimento por diversos mecanismos; a resposta imunitária mediada por células é importante para a promoção desse mesmo reconhecimento; a imunoterapia tem maior probabilidade de ser eficaz contra pequenas massas tumorais (Khanna, 2005).

Com uma maior compreensão acerca da imunobiologia tumoral novas estratégias terapêuticas foram desenvolvidas, baseando-se na manipulação do sistema imunitário.

Dentro destas temos as abordagens que se seguem:

- Imunoterapia não específica em que se utilizam agentes bacterianos (BCG, *Corynebacterium parvum*), produtos naturais (*Acemannan*), compostos sintéticos (muramyl tripéptido), agentes químicos e outros para estimular a resposta imunitária. Nesta abordagem o alvo do reconhecimento imunitário da neoplasia não é conhecido. O muramyl tripéptido constitui o agente mais estudado da imunoterapia não específica em Medicina Veterinária, principalmente no tratamento do osteossarcoma (Khanna, 2005).
- Imunoterapia específica que tenta gerar respostas imunitárias específicas contra um antígeno tumoral conhecido ou desconhecido (alvo). As vacinas tumorais são a forma mais comum de imunoterapia específica e o conhecimento da resposta imune contra o cancro sugere que as mais eficazes estimulam as respostas imunes mediadas por células. Nos Estados Unidos têm sido feitos testes usando vacinas contra o melanoma, osteossarcoma e hemangiossarcoma canino (Khanna, 2005).
- Imunoterapia adoptiva, que se refere à administração de componentes selectivos do sistema imunitário a um paciente. Os anticorpos monoclonais criados contra neoplasias são imunoterapia humoral adoptiva. Este tipo de imunoterapia ainda não é aplicado em animais pois os anticorpos existentes para Medicina Humana, quando utilizados em animais, vão provavelmente levar ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes contra estas proteínas (Khanna, 2005).
- Imunoterapia com citocinas onde se administram produtos do sistema imunitário (citocinas) para estimular ou direccionar respostas imunitárias anti-tumorais. As citocinas normalmente são libertadas pelos leucócitos tendo funções de activação e regulação da resposta imunitária. Algumas destas demonstram possuir propriedades anti-tumorais. A interleucina-2 (IL-2) foi utilizada para induzir respostas imunes anti-tumorais significativas tendo sido obtida uma resposta objectiva em cães com osteossarcoma (Khanna, 2005). No entanto não é esperado que a utilização de citocinas constitua uma alternativa sob a forma de terapêutica única contra o

cancro, mas antes que se torne parte de uma abordagem imunoterapêutica (Khanna, 2005), integrada em outras terapias.

No campo das novas abordagens terapêuticas uma das que se apresenta mais promissora é a que engloba fármacos dirigidos para os vasos sanguíneos e não para as células tumorais. Tal é possível devido às diferenças existentes entre as células endoteliais associadas a tumores e células endoteliais normais. Estes novos agentes podem actuar prevenindo a formação de novos vasos sanguíneos ou impedindo a sobrevivência dos vasos formados (agentes antiangiogénicos); ou afectando especificamente vasos sanguíneos associados a tumores (agentes vasculares) (Khanna, 2005). Estudos recentes em que se utilizou um péptido antiangiogénico denominado Trombospondina-I (TSP-I) demonstraram regressões objectivas em neoplasias metastáticas com uma grande diversidade histológica. Neste estudo, em cães com linfoma verificou-se um aumento significativo do tempo de remissão quando a trombospondina foi combinada com quimioterapia (Khanna, 2005). Actualmente encontram-se a decorrer ensaios com este mesmo agente nos Estados Unidos, para que possam ser confirmados os resultados obtidos (Khanna, 2005).

8.8 - Abordagem aquando da recidiva

As recaídas são causadas pela manifestação e proliferação de clones celulares resistentes à quimioterapia quer de forma adquirida, quer de forma intrínseca (Milner, 2003). A resistência adquirida acontece devido: a mutações espontâneas que ocorrem naturalmente e independentemente da presença dos fármacos. Estes no entanto vão promover um processo de selecção favorecendo os clones celulares resistentes à sua actuação. Também pode ocorrer devido a uma amplificação de genes, o que acontece muitas vezes por causa dos fármacos que param o ciclo celular na fase M (Milner, 2003).

Para tratar recaídas do linfoma temos outros protocolos disponíveis, utilizando-se um ou múltiplos fármacos. Para escolher entre as diferentes hipóteses de tratamento existentes, devemos ter em conta factores como o facto de o animal ainda se encontrar em tratamento, qual o protocolo inicial utilizado, o protocolo que está a ser utilizado aquando da recidiva, o que poderá diminuir o número de fármacos disponíveis para a reindução; em que fase do protocolo é que a recaída ocorreu (uma vez que as recaídas na fase de indução apresentam pior prognóstico em todos os aspectos) (Milner, 2003); se já ocorreu a utilização de doxorubicina e, em caso afirmativo, torna-se obrigatório determinar se já foi atingida ou não a dose tóxica máxima desta de forma a determinar se esta ainda constituirá uma opção; qual o último fármaco administrado ao animal, para que este possa ser substituído por outro com acção semelhante no protocolo adoptado para reindução; se os sinais clínicos são ou não iguais à primeira apresentação clínica de forma a se adaptar a terapêutica aos sinais actuais; a existência actual de toxicidade uma vez que este é um critério determinante para influenciar a escolha dos fármacos usados.

A lomustina constitui uma das hipóteses para promover a remissão. Quando utilizada como agente único, a sua dose é de 70 a 90 mg/m² PO cada 21 dias num total de 5 tratamentos (Chun, 2006). Apesar de não ser muito eficaz como tratamento inicial, existem relatos que descrevem a sua eficácia como tratamento de resgate. Pode associar-se a mielossupressão severa pelo que os pacientes devem fazer um hemograma inicialmente. Após a terceira dose a trombocitopenia torna-se o principal factor limitante da dose. Alguns cães podem ainda desenvolver hepatotoxicidade, evidenciada pela elevação das enzimas hepáticas ou pela falha hepática. Neste caso a lomustina deverá ser descontinuada e instituído um tratamento de suporte (Chun, 2006).

A mitoxantrona constitui outra opção, numa dose de 5,5 a 6 mg/m² IV dada de três em três semanas (Meleo, 2003). A taxa de remissão média é cerca de 36% sendo o tempo máximo de sobrevivência de 4 meses. A desvantagem é o seu custo elevado (Meleo, 2003).

Apesar de poder ter resistências cruzadas com a doxorrubicina e de não existirem de momento muitos estudos que descrevam a sua utilização, a actimomicina-D é uma opção possível para este tipo de tratamento. A dose utilizada é de 0,5 a 0,8 mg/m² IV a cada duas ou três semanas (Meleo, 2003).

Em termos de protocolos com múltiplos agentes temos o MOPP em que são administradas mecloretamina, vincristina, procarbazona e prednisona (Chun, 2006). Este protocolo foi aplicado durante 28 dias em animais com recaídas de linfoma. As doses utilizadas foram (Chun, 2006):

- Mecloretamina: 3 mg/m² IV no 1º e 7º dias.
- Vincristina; 0,7 mg/m² IV no 1º e 7º dia.
- Procarbazona: 50 mg/m² PO SID até ao dia 14.
- Prednisona: 30 mg/m² PO SID até ao dia 14.

Entre os dias 15 e 28 não é administrado nenhum fármaco quimioterapêutico, sendo o protocolo repetido na 4ª semana.

Com este protocolo existiu remissão completa em 36% dos animais e remissão parcial em 40% com um tempo médio de remissão de 61 e 47 dias nos casos de remissão completa e parcial respectivamente (Meleo, 2003). Uma grande desvantagem demonstrada por este protocolo foi a elevada taxa de mielossupressão associada, complicada inclusive por casos de sépsis (Meleo, 2003).

Uma outra opção de protocolo de resgate é o ADIC, uma combinação de doxorubicina na dose de 30 mg/m² IV no primeiro dia e depois a cada 21 dias associado à dacarbazona em dois diferentes protocolos, com uma dose alta e uma dose baixa. A dacarbazona é sempre administrada por via endovenosa. Na dose de 200 mg/m², a sua administração deve feita de forma lenta nos dias 1 e 5 do tratamento e posteriormente repetida em 21 dias. Na dose de 700 a 1000 mg/m² a administração deverá ser feita durante 6 a 8 horas em cada dia começando no dia 1 e repetindo 21 dias depois (Meleo, 2003). Este protocolo de resgate

pode ser uma opção para pacientes com resistência à doxorubicina, apresentando 30% de remissão completa com um tempo médio de remissão de 45 dias (Meleo, 2003).

Existe ainda o protocolo D-MAC (vinblastina, cisplatina e radioterapia), que usa fármacos diferentes (Milner, 2003). Neste protocolo existe a possibilidade de utilizar a fase de indução do protocolo que já estava a ser administrado antes, se este estiver de acordo com os pressupostos atrás referidos relativamente à quimioterapia usada na reindução. De seguida usamos o protocolo D-MAC para a fase de manutenção.

8.9 – Tratamento das síndromes paraneoplásicas

No tratamento do linfoma está ainda incluído o tratamento das síndromes paraneoplásicas a ele associadas, como a hipercalcémia. O tratamento da hipercalcémia passa primeiro pela eliminação do tumor que lhe deu origem. Nos casos em que este ainda não tenha sido devidamente diagnosticado ou a terapia dirigida ainda não tenha produzido os efeitos desejados ou ainda se os níveis sanguíneos de cálcio forem muito elevados apresentando-se o animal com uma urgência médica, devemos começar imediatamente a fluidoterapia com uma solução salina isotónica de cloreto de sódio a 0,9% para diminuir a desidratação que acompanha esta condição e diluir o cálcio sérico (Fan, 2007). Nestes casos não é aconselhável usar-se solução de lactato de Ringer uma vez que nos animais com linfoma os níveis sanguíneos de lactato estão geralmente aumentados devido às alterações metabólicas causadas pelo tumor. Além disso o lactato de Ringer contém cálcio o que agravaria a hipercalcémia. Uma vez que a hidratação esteja assegurada, deverá ser administrado um diurético de ansa como a furosemida em infusão contínua para aumentar a excreção de cálcio no ramo ascendente da ansa de Henle (Fan, 2007). Podem ainda ser administrada calcitonina e prednisolona.

8.10 – Maneio nutricional

Como já foi referido existem estudos que sugerem que algumas alterações na alimentação habitual do animal podem constituir uma mais valia para o tratamento de patologias como esta. De facto, pensa-se que existam alterações metabólicas em animais com linfoma, que levam a um aumento dos níveis de insulina e lactato basais, tornando desaconselhada a ingestão de hidratos de carbono simples (Ogilvie, 2006).

Acredita-se ainda que as alterações do metabolismo proteico vão diminuir significativamente a quantidade de alguns amino-ácidos, pelo que será benéfico para o animal ter uma fonte de proteína de alta qualidade e biodisponibilidade. A alimentação deverá conter proteína equivalente a cerca de 30 a 45% de matéria seca (Davenport, 2006). Os amino-ácidos mais importantes num paciente oncológico são a glutamina, a cisteína e a arginina. A glutamina pode aumentar a eficácia da quimioterapia ao mesmo tempo que reduz efeitos adversos a nível gastrointestinal, neurológico e cardíaco de alguns fármacos. A cisteína é importante

em alguns sistemas antioxidantes, além de ter mostrado actividade anticarcinogénica, por indução da glicoproteína p53 e inibição da neoangiogénese. A arginina promove a cura das feridas, tem efeitos imunomoduladores e influencia a produção de citocinas pró-inflamatórias. É o único precursor do monóxido de azoto que parece influenciar: a iniciação, promoção e progressão do tumor, a adesão das células tumorais, a apoptose, a diferenciação, a sensibilidade aos agentes quimioterapêuticos e a imunossupressão induzida pelo tumor (Ogilvie, 2006).

Em termos de metabolismo de lípidos verifica-se uma diminuição das lipoproteínas de alta densidade. As dietas com ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa, tal como o ácido decosahexaenóico (DHA) e ácido cicosapentaenóico (EPA) podem funcionar como terapias adjuvantes aumentando o efeito da quimioterapia (Ogilvie, 2006). Em alguns estudos demonstrou-se mesmo uma correlação positiva significativa entre o nível sérico de ácidos gordos polinsaturados n-3 e o intervalo de remissão do doente sem terem sido demonstrados efeitos nefastos com a sua adição à alimentação (Ogilvie, 2006). Por outro lado foi verificado também que a vitamina E inibe os efeitos benéficos do DHA, provavelmente porque medeia o dano oxidativo causado aos lípidos peroxidáveis (Ogilvie, 2006). Deste modo a vitamina E não deverá ser utilizada em simultâneo com o DHA de forma a que não diminua o efeito benéfico deste (Ogilvie, 2006).

Actualmente encontra-se disponível uma dieta comercial para pacientes oncológicos que tem em conta os estudos descritos acima na sua formulação, a *Prescription Diet Canine n/d* da *Hill's Pet nutrition*.

8.11 - Prognóstico

Em termos de prognóstico admite-se a influência negativa de um grande número de factores, nomeadamente a presença de hipercalcémia; o envolvimento de linfonodos mediastínicos, do sistema nervoso central, do olho ou da medula óssea; os linfomas cutâneos; a existência de sinais clínicos sistémicos; o imunofenótipo do tipo T e certas classificações anatomopatológicas (Smith, 2005). Alguns estudos também consideram o sexo masculino como um mau factor de prognóstico (Brewer, 2003).

Os linfomas que se originam a partir de células T estão associados a uma maior taxa de recaída e tempos de vida significativamente menores (Sözmen *et al*, 2005).

Os animais tratados com corticosteróides antes de iniciar a quimioterapia apresentam também uma menor resposta a esta do que aqueles que não receberam tratamento (Mealey, 2003).

9 - Linfoma em furões

O furão doméstico (*Mustela putorius furo*) tem aumentado de popularidade como animal de companhia nos últimos anos e com esta verifica-se uma maior vontade dos donos em obter cuidados de saúde mais avançados para esta espécie. Estando os donos cada vez melhor informados, os Médicos Veterinários são obrigados a providenciar-lhes um leque maior de opções quer em termos de diagnóstico quer em termos de tratamento. Felizmente os avanços da Medicina Veterinária têm permitido dar resposta a esta demanda tornando o diagnóstico e tratamento das doenças mais seguros e eficazes nesta espécie.

A soma de todos estes factores contribuiu para que actualmente se encontrem descritos um maior número de tumores nesta espécie do que os que eram descritos há 15 anos atrás. Apesar de não existirem estatísticas sobre a incidência de neoplasias nos furões estas patologias encontram-se amplamente descritas na literatura (Antinoff & Hahn, 2004). Os furões podem desenvolver qualquer tipo de tumor que tenha sido descrito noutras espécies podendo inclusivamente ocorrer simultaneamente múltiplos tipos de neoplasia num mesmo furão (Antinoff & Hahn, 2004).

As neoplasias malignas mais comumente descritas em furões são os tumores endócrinos com uma incidência combinada de 39,7% e 53%, de acordo com dois estudos efectuados na América do Norte (Antinoff & Hahn, 2004). A seguir encontramos as neoplasias linfóides com uma incidência de 11,9% num outro estudo (Antinoff & Hahn, 2004). O linfoma é uma neoplasia maligna sólida do sistema imunitário extremamente complexa sendo, de longe, a neoplasia hematopoiética mais comum nos furões (Antinoff & Hahn, 2004).

9.1 – Etiologia e epidemiologia

A sua etiologia é multifactorial, acreditando-se que factores genéticos e ambientais concorram para contribuir para o seu aparecimento. Pode ainda existir uma etiologia infecciosa, já que surtos da doença foram descritos em colónias de furões e em furões domésticos (Antinoff & Hahn, 2004).

Existem vários estudos que levantam suspeitas acerca da existência de etiologia infecciosa do linfoma em furões. Num estudo foi testada a possibilidade de transmissão horizontal por inoculação de furões receptores com inóculos contendo ou não células de um furão com linfoma. Todos os furões inoculados desenvolveram provas clínicas de terem linfoma embora não tenha sido identificado nenhum agente infeccioso causador da doença (Antinoff & Hahn, 2004). Num outro estudo, o linfoma foi induzido experimentalmente em furões pela inoculação do fluído sobrenadante de culturas de tecidos, contendo ou não células com linfoma de furão (Saunders & Thomsen, 2006). As células cultivadas de furões afectados por linfoma demonstraram possuir actividade de transcriptase reversa e partículas semelhantes a retrovírus, o que suporta a hipótese do linfoma em furões ter etiologia viral (Saunders &

Thomsen, 2006). Por outro lado, nas investigações feitas sobre o vírus da leucemia felina e da doença de Aleutian, estes não revelaram estar associados ao desenvolvimento de linfoma em furões (Antinoff & Hahn, 2004). Já a infecção com *Helicobacter mustelae* pelo contrário foi implicada no linfoma gástrico destes animais (Saunders & Thomsen, 2006).

O linfoma pode aparecer em furões de qualquer idade, estando descrito em animais desde os 2 meses (Antinoff & Hahn, 2004) até mais de 5 anos de idade (Williams, 2003).

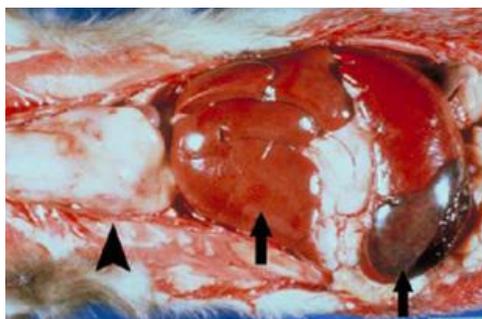
Em termos de sexo ou padrão de cor não foi reconhecida qualquer predisposição (Antinoff & Hahn, 2004).

9.2 - Características clínicas

Em alguns casos estudados, verificou-se que os animais com menos de 2-3 anos de idade apresentam uma tendência aumentada de manifestar a forma aguda da doença (figura nº 7), com desenvolvimento de massas mediastínicas, infiltração de órgãos, linfocitose (muitas vezes correspondente a leucemia linfoblástica) (Mayer, 2006) e linfadenopatia multicêntrica. A hepato e esplenomegália podem também estar presentes devido à infiltração massiva destes órgãos (Hernandez-Divers, 2005). Esta forma de doença é altamente maligna, caracterizando-se por ter linfócitos anaplásicos altamente indiferenciados (Hines, 2006).

Já os furões mais idosos geralmente desenvolvem uma forma crônica de linfoma, com linfopénia e linfadenopatias mesentérica e periférica, com um curso caracterizado por remissões e exacerbações crônicas (Antinoff & Hahn, 2004). Apesar de possuir um desenvolvimento mais lento, os linfócitos acabam por infiltrar diferentes órgãos, causando a morte em estados avançados, geralmente por falência orgânica (Mayer, 2005). A polpa branca esplénica pode encontrar-se muito aumentada e visível a olho nu ao corte transversal do órgão. Nos estadios finais, nódulos brancos e firmes podem ser vistos em vários órgãos incluindo o rim e o fígado (Hernandez-Divers, 2005).

Figura nº 7 – Furão com apresentação típica de linfoma juvenil: massa mediastínica (seta da esquerda), hepatomegália (seta central) e esplenomegália (seta direita). A zona mais escura do baço corresponde a um enfarte esplénico (Williams, 2003).



Encontra-se descrita uma terceira forma, menos comum, que pode incluir linfadenopatia periférica e neoplasia visceral. Nesta as células neoplásicas normalmente são linfoblastos grandes e atípicos. Esta forma é também chamada variante polimórfica imunoblástica (Hernandez-Divers, 2005).

Num estudo efectuado por Antinoff e Hahn (2004), 33% dos furões apresentavam linfadenopatia periférica, 17% foram afectados pela doença na zona torácica e 71% estavam afectados por linfoma abdominal, independentemente da idade e da apresentação da doença.

9.3 – Meios de diagnóstico

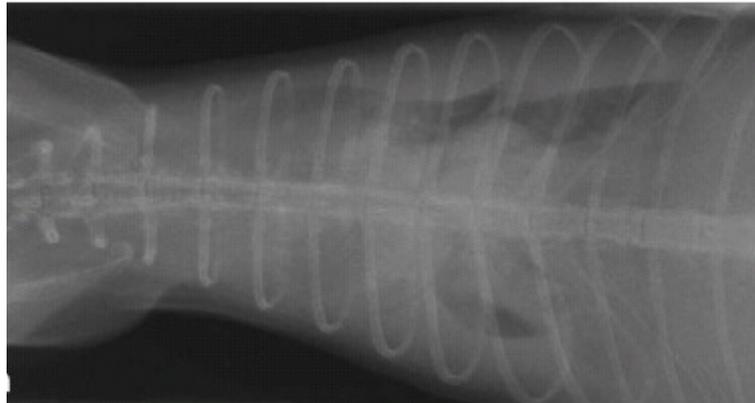
Não existe nenhum conjunto de sinais clínicos característicos desta patologia já que estes variam de acordo com o estadio e com os órgãos afectados. As inúmeras manifestações descritas em furões resultam de afecção de quase todos os sistemas de órgãos, nomeadamente linfonodos, baço, fígado, timo, medula óssea, rins, pulmões, sistema gastrointestinal e mais raramente na pele e sistema nervoso central (Kim, Tarpley, Sousa & Latimer, 2005). Existem casos em que os animais se apresentam assintomáticos, com a doença a ser detectada numa consulta de rotina anual ou durante uma cirurgia para tratar outra patologia (Antinoff & Hahn, 2004). Dada a predisposição destes animais para apresentarem patologias concorrentes está aconselhada a observação dos órgãos abdominais sempre que se realize uma cirurgia abdominal de forma a tentar detectar estadios subclínicos da doença (Mayer, 2006).

Quando existem massas mediastínicas o animal pode apresentar-se dispneico, por vezes com tosse e nalguns casos pode mesmo ocorrer derrame pleural (figuras nº 8 e 9). Mesmo na ausência de massas visíveis podem existir alterações pulmonares radiograficamente evidentes (Antinoff & Hahn, 2004). Animais que apresentam um grande aumento do timo podem correr risco de vida, devido à compressão pulmonar que interfere com a ventilação (Williams, 2003). Esta ocorre mais frequentemente na apresentação juvenil da doença (Mayer, 2006).

Figura nº 8 – Radiografia torácica na projecção laterolateral esquerda de um furão com derrame pleural causada por uma massa mediastínica diagnosticada como linfoma (Antinoff & Hahn, 2004).



Figura nº 9 – Radiografia torácica na projecção dorsoventral de um furão com derrame pleural causada por uma massa mediastinal diagnosticada como linfoma (Antinoff & Hahn, 2004).

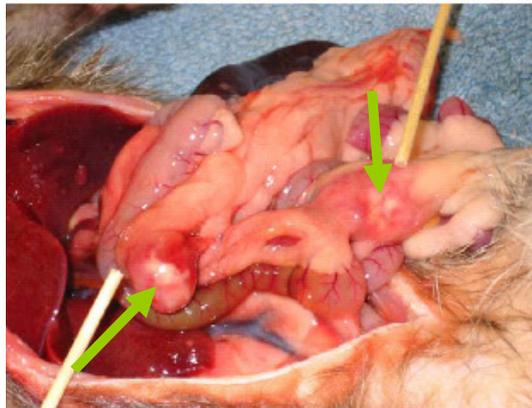


Os casos com envolvimento intestinal apresentam sinais gastrointestinais tais como diminuição do apetite, vômito, diarreia, perda de peso, letargia e má digestão dos alimentos, o que pode ser visível nas fezes. Os mais severos chegam mesmo a desenvolver obstrução intestinal devida à neoplasia. A linfadenopatia sublombar pode também ser responsável por compressão intestinal e obstrução, sendo facilmente palpável (Antinoff & Hahn, 2004). Existem ainda casos em que o linfoma causa perfuração intestinal que só é visível *post mortem* (Mayer, 2006).

Quando existe invasão do sistema nervoso o animal pode sofrer paralisia (Hines, 2006) ou outros sinais neurológicos.

A linfadenopatia mesentérica (figura nº 10) pode não originar quaisquer sinais ou estar apenas associada a períodos intermitentes de letargia e inapetência. Já o envolvimento esplênico ou hepático pode causar anemia, icterícia e letargia (Antinoff & Hahn, 2004). Os sinais clínicos mencionados não são específicos, especialmente a linfadenopatia mesentérica já que esta poderá ser causada por qualquer doença gastrointestinal ou processo inflamatório. Como tal a interpretação de amostras de biópsia retiradas dos linfonodos mesentéricos deverá ser feita cuidadosamente. O linfonodo gástrico normalmente reage a qualquer processo com origem gastrointestinal, pelo que a sua biópsia deverá ser sempre evitada caso exista outro linfonodo susceptível de ser biopsado (Antinoff & Hahn, 2004).

Figura nº 10 – Furão com linfoma que afecta os linfonodos mesentéricos aumentando o seu volume (setas) (Antinoff & Hahn, 2004).



Para se chegar ao diagnóstico de linfoma devemos começar por realizar um exame clínico completo onde se podem detectar várias alterações, dependentes do sistema que possa ser afectado. A presença de linfadenopatia periférica (figura nº 11) nem sempre é sinónimo de linfoma, uma vez que os furões mais velhos e/ou tendo excesso de peso podem depositar quantidades consideráveis de gordura nos linfonodos periféricos mimetizando uma linfadenopatia. Aconselha-se uma interpretação cuidadosa dos resultados da palpação destas zonas. No entanto, se palparmos uma massa bem definida, firme e não dolorosa, existe maior probabilidade de ser causada por um linfoma, enquanto que no caso de existir um aumento de volume do linfonodo, sem definição e mole à palpação trata-se, mais provavelmente de deposição de gordura (Antinoff & Hahn, 2004).

Figura nº 11 – Furão com linfoma afectando o olho e o linfonodo mandibular direito aumentado de volume (seta) (Fisher, 2005)



A esplenomegália (figura nº 12) e hepatomegália podem também encontrar-se presentes embora a esplenomegália seja comum em outras doenças que afectam esta espécie. Como tal só podemos interpretá-la como sendo causada por linfoma se existiram outros testes de

confirmação (Antinoff & Hahn, 2004). Nas análises histológicas de amostras de baço afectado com linfoma é comum observar-se uma população monomórfica de células com núcleos grandes, nucléolos proeminentes e sem percursos hematopoiéticos evidentes (Raskin, 2006).

Figura nº 12 – Baço de um furão com linfoma infiltrativo (Antinoff & Hahn, 2004).



As alterações de análises laboratoriais dependem do tipo de órgão afectado. Em casos em que o fígado e o rim estão envolvidos, é comum encontrarem-se alterações nas enzimas e outros parâmetros bioquímicos característicos destes órgãos. Já se existir envolvimento da medula óssea poderão existir estados leucémicos com leucocitose ou leucopénia, anomalias das linhas linfocitárias e por vezes eritrocitárias. Contagens de leucócitos com valores acima de 20000/ μ L estão geralmente associadas a linfoma nesta espécie, embora elevações acima de 3500/ μ L já possam ser consideradas sugestivas (Antinoff & Hahn, 2004). No entanto, aumentos moderados nos leucócitos deverão ser interpretados com cuidado uma vez que podem ser causados por infecções por *Helicobacter sp.* ou outras doenças gastrointestinais (Antinoff & Hahn, 2004).

A hipercalcémia constitui um achado pouco frequente em furões e, quando aparece, está normalmente associada a linfomas das células T (Antinoff & Hahn, 2004).

Os meios imagiológicos são utilizados de forma a confirmar-se os achados do exame físico e das análises laboratoriais. As radiografias abdominais podem demonstrar a presença de hepatomegália, esplenomegália e aumento do tamanho da silhueta renal. Nas radiografias torácicas (figuras nº 13, 14, 15 e 16) podemos encontrar derrame pleural (Antinoff & Hahn, 2004), aumento de volume do timo (Mayer, 2006), linfadenopatias torácicas e/ou padrões pulmonares (intersticial por exemplo).

Figura nº 13 – Radiografia torácica em projecção laterolateral esquerda de um furão de oito anos com aumento de volume de múltiplos linfonodos torácicos (Antinoff & Hahn, 2004).

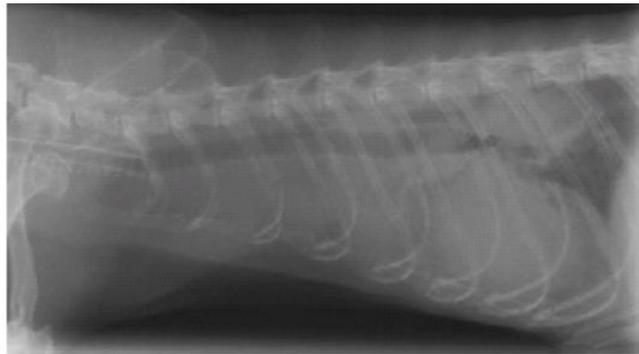


Figura nº 14 – Radiografia torácica em projecção dorsoventral de um furão de oito anos com aumento do volume de múltiplos linfonodos torácicos (Antinoff & Hahn, 2004).

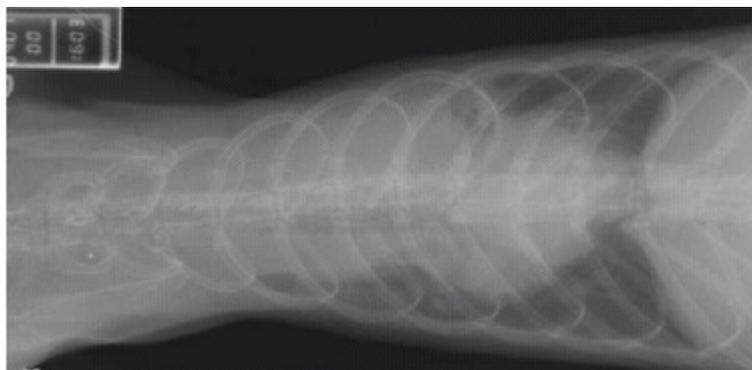


Figura nº 15 – Radiografia torácica em projecção laterolateral esquerda de um furão com linfomatose pulmonar, uma forma rara de linfoma nesta espécie (Antinoff & Hahn, 2004).

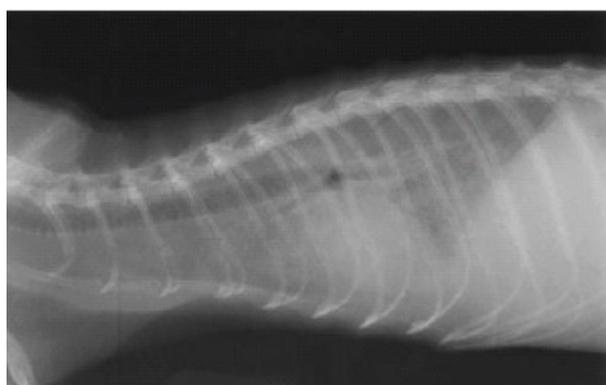
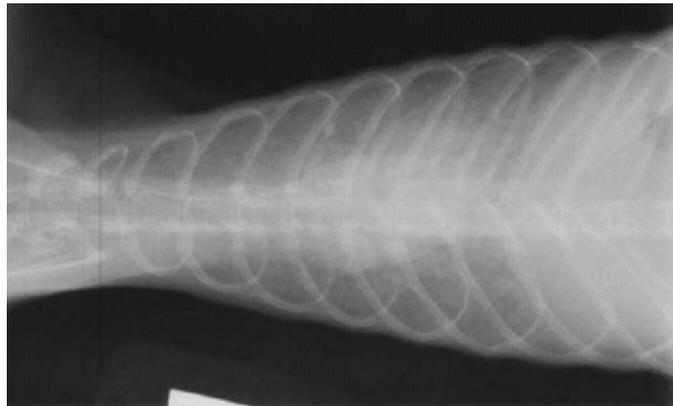


Figura nº 16 – Radiografia torácica em projecção dorsoventral de um furão com linfomatose pulmonar, uma forma rara de linfoma nesta espécie (Antinoff & Hahn, 2004).



A ecografia (figura nº 17), por sua vez, pode demonstrar presença de doença infiltrativa em múltiplos órgãos, através das informações que fornece acerca da arquitectura dos tecidos moles e do tamanho dos órgãos. Pode ser mais sensível que as radiografias simples, nomeadamente na avaliação de alterações estruturais intraparenquimatosas. No entanto, em alguns casos, apesar do animal se encontrar afectado podemos não detectar quaisquer mudanças da ecogenicidade ou ecoestrutura (Antinoff & Hahn, 2004). Além da detecção de alterações dos órgãos abdominais, a ecografia permite também detectar linfadenopatia mesentérica e também a realização de punções ecoguiadas de órgãos ou linfonodos que se suspeite estarem afectados (Antinoff & Hahn, 2004).

Figura nº 17 – Imagem ecográfica do baço de um furão com linfoma (Antinoff & Hahn, 2004).



Poderá também ser benéfica a realização de uma punção de medula óssea com a respectiva análise citológica para averiguar-se a existência de linfoma na medula óssea. Este procedimento é efectuado quando ocorre uma alteração hematológica que faça suspeitar de infiltração medular pela neoplasia (Antinoff & Hahn, 2004).

Em qualquer destes últimos casos será sempre necessário uma análise citológica e/ou histopatológica dos linfonodos ou órgãos afectados para se obter uma confirmação

definitiva. A biópsia apresenta a vantagem de permitir observar não só a morfologia celular mas também a arquitectura dos tecidos (Kim, Tarpley, Sousa & Latimer, 2005). A obtenção de amostras nesta espécie deverá ser realizada da mesma forma que a descrita para cães, podendo a biópsia ser incisional, excisional ou realizada com um punch de biópsia (Graham, Kent & Théon, 2004). Quando não é possível com a biópsia chegar-se à confirmação do diagnóstico, podemos complementar esta com o auxílio de técnicas imunohistoquímicas (Antinoff & Hahn, 2004).

9.4 – Estadiamento e classificação

O estadiamento do linfoma é importante, para a monitorização da resposta à terapêutica e para o prognóstico (Antinoff & Hahn, 2004). O esquema de classificação mais usado no linfoma em furões é baseado no sistema de estadiamento clínico para animais domésticos da OMS (Antinoff & Hahn, 2004), dividindo-se em vários estadios:

- Estadio 1: envolvimento de um só local (linfonodo ou outro local único).
- Estadio 2: dois ou mais locais não contíguos do mesmo lado do diafragma.
- Estadio 3: múltiplos órgãos linfáticos dos dois lados do diafragma (baço, linfonodos).
- Estadio 4: múltiplos locais dos dois lados do diafragma, incluindo tecidos não linfáticos e com envolvimento da medula óssea.

Um sistema de estadiamento secundário, baseado na localização anatómica da doença, poderá ser útil como subclassificação e para fins de monitorização da terapêutica. Este inclui as classificações de linfoma mediastínico, linfoma digestivo, linfoma periférico e linfoma multicêntrico (Antinoff & Hahn, 2004), como foi referido para mamíferos (página 8).

As técnicas de imunohistoquímica permitem a classificação em linfomas de células B e de células T nos furões, tal como em outras espécies (Antinoff & Hahn, 2004). Neste caso utilizam-se os anticorpos anti-CD3 como marcadores de células T (figura nº 18) e os anticorpos anti-CD79a (figura nº 19) como marcadores das células B. Esta técnica não é muito utilizada embora possa ser útil nos casos de linfadenopatia mesentérica de origem desconhecida, de forma a obter-se a confirmação do diagnóstico de linfoma sem necessidade de recorrer a uma cirurgia abdominal invasiva (Antinoff & Hahn, 2004). A técnica poderá ainda ser utilizada para detectar a presença de proteínas codificadas por genes que causam resistência aos agentes quimioterapêuticos, ajudando no prognóstico e evitando tratamentos debilitantes e desnecessários ao paciente (Antinoff & Hahn, 2004). A imunohistoquímica apresenta a vantagem de poder ser realizada tanto em lâminas de citologia como em amostras histopatológicas (Antinoff & Hahn, 2004). No entanto os seus resultados tornam-se menos fiáveis quando existe um armazenamento prolongado da amostra em formalina ou na presença de autólise tecidular, devida a uma fixação inadequada ou demorada. Um estudo feito por Hammer, Williams, Dietz e Hamilton-Dutoit (2007) em que se procedeu à classificação de linfomas de furões com métodos

imunohistoquímicos obteve como resultado 37,2% de linfomas das células B e 58,2% de linfomas das células T. A maioria de casos de linfoma de células T (62,8%) possuía linhagens celulares de alta malignidade. No mesmo estudo, em 4,6% dos linfomas não foi identificado o imunofenotipo, provavelmente devido à degradação das amostras.

Figura nº 18 – Linfócitos neoplásicos que mostram forte coloração imunohistoquímica com antígeno CD3 (Furão, linfonodo mandibular, coloração imunohistoquímica CD3 com contraste de hematoxilina) (Kim, Tarpley, Sousa & Latimer, 2005).

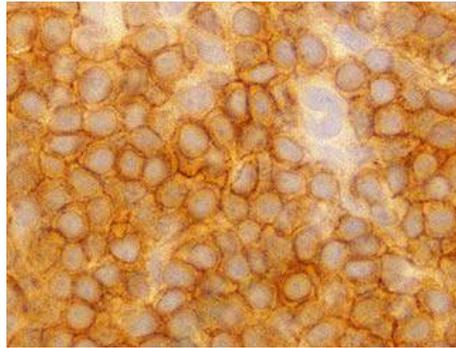
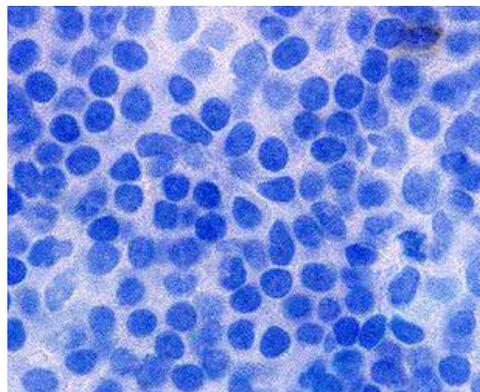


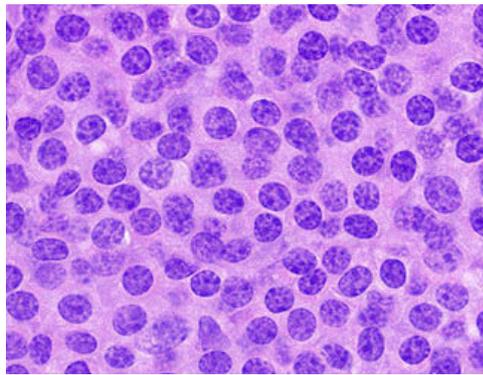
Figura nº 19 – Linfócitos neoplásicos que não reagiram a uma coloração imunohistoquímica com antígeno CD79, o que demonstra que têm origem em células B (Furão, linfonodo mandibular, coloração imunohistoquímica CD79 com contraste de hematoxilina) (Kim, Tarpley, Sousa & Latimer, 2005).



O tamanho das células neoplásicas também constitui a base de uma outra classificação dos linfomas em furões. Dentro desta classificação temos (Antinoff & Hahn, 2004):

- Linfoma de células pequenas (figura nº 20), com células cujo diâmetro nuclear é igual ao diâmetro de um eritrócito.
- Linfoma de células médias que tem células com diâmetro igual ao diâmetro de dois glóbulos vermelhos.
- Linfoma de células grandes cujas células têm o diâmetros de três ou mais eritrócitos.

Figura nº 20 – População homogênea de linfócitos pequenos (Furão, fragmento de linfonodo mandibular extraído por biópsia, HE) (Kim, Tarpley, Sousa & Latimer, 2005).



Uma outra hipótese é a classificação por índice mitótico, com as seguintes classes (Antinoff & Hahn, 2004):

- Baixo índice mitótico: menos de três mitoses por campo de 400x.
- Índice mitótico intermédio: três a oito mitoses por campo de 400x.
- Elevado índice mitótico: mais de oito mitoses por campo de 400x.

Por fim, está descrita na literatura uma classificação que divide os linfomas de furões em três categorias, incluindo: polimórficos imunoblásticos, de células pequenas não segmentadas e imunoblásticos de células grandes (Antinoff & Hahn, 2004). Os últimos são considerados de alto grau de malignidade enquanto que os linfomas linfocíticos pequenos e difusos têm baixo grau de malignidade (Kim, Tarpley, Sousa & Latimer, 2005).

9.5 - Tratamento

Tal como para os cães existem muitas possibilidades de tratamento sobretudo com base na quimioterapia, mas também podem ser utilizadas a radioterapia (Antinoff & Hahn, 2004) e a cirurgia.

9.5.1 – Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico do linfoma está indicado no caso da neoplasia ser localizada, uma vez que nestes casos é possível fazer a ressecção do órgão ou tecido afectado (Kim, Tarpley, Sousa & Latimer, 2005).

Os animais que apresentam esplenomegália podem ser candidatos a uma esplenectomia caso o órgão ocupe mais de 50% do volume da cavidade abdominal (Brenda, 2004). A cirurgia pode ainda ser recomendada em animais com linfoma cutâneo, uma vez que este afecta apenas as camadas superiores da pele e apresenta crescimento lento (Williams, 2003).

9.5.2 – Tratamento quimioterapêutico

Para a escolha do protocolo de quimioterapia mais indicado deveremos seguir os mesmos critérios já utilizados em cães, ou seja, devem-se determinar o estadió da doença, os sistemas ou órgãos afectados, o tipo de células presentes, a possibilidade de se cumprir o tratamento, o estado geral do animal e os recursos do dono, quer financeiros quer em termos de tempo. O dono deverá ser alertado desde o início, que infelizmente, nos furões, a resposta à quimioterapia é baixa (menos de 10%) (Williams, 2003). Com os tempos de sobrevivência a serem curtos, na maior parte dos casos (Williams, 2003). Muitas vezes os animais acabam por ser eutanasiados devido a uma diminuição rápida da qualidade de vida (Mayer, 2006). Não podemos esquecer que, animais que estejam a ser tratados com prednisona devido a outras doenças, poderão também possuir uma resposta diminuída à quimioterapia (Antinoff & Hahn, 2004).

Se o dono recusar de todo fazer quimioterapia, recomenda-se um tratamento paliativo com prednisona *per os* numa dose que pode ir de 0,45 mg/kg a 2,25 mg/kg (Mayer, 2006). Com este tratamento consegue obter-se uma diminuição da carga tumoral, uma diminuição rápida do tamanho dos linfonodos e órgãos afectados e uma melhoria significativa, embora temporária, da qualidade de vida (Williams, 2003). Na maior parte das vezes ocorre recidiva em poucos meses e nessa fase o linfoma já será resistente a múltiplos fármacos. Em qualquer dos casos, esta terapêutica só deverá ser iniciada após o diagnóstico definitivo estar estabelecido, de forma a não impedir o diagnóstico ou conduzir a um diagnóstico falsamente negativo (Mayer, 2006).

Independentemente do protocolo escolhido deverá ser realizado um hemograma antes da administração de qualquer agente quimioterapêutico. No caso de ser detectada neutropénia com valores inferiores a 1000 neutrófilos/mm³ a quimioterapia deverá ser adiada por 5 a 7 dias. Além disso é necessário estabelecer-se os parâmetros normais de leucócitos para o indivíduo a tratar uma vez que, nos furões, as contagens de leucócitos podem apresentar uma variação muito grande em termos de valores que sejam considerados normais (2000 a 9800 leucócitos/ μ L). Também deverá ser tido em conta que a leucopénia e a leucocitose são raras nesta espécie animal (Antinoff & Hahn, 2004).

Em termos de protocolos de quimioterapia de agente único utilizam-se a doxorubicina e a vincristina. Ambos os agentes são cáusticos para os tecidos e por isso devem ser administrados por via endovenosa de forma cuidadosa e lenta. Como o acesso venoso é muito difícil nestes animais, poderá ser necessário anestésiar o animal com isoflurano para fazer o tratamento com o fármaco quimioterapêutico. Se ocorrer extravasamento o animal poderá automutilar-se na zona ferida resultando em danos severos (Mayer, 2006).

Tabela nº 11 – Agentes quimioterapêuticos utilizados para o tratamento de linfoma em furões, respectivos medicamentos e dosagens (Antinoff & Hahn, 2004)

Medicamento	Dose	Notas
Vincristina	0,75 mg/m ² IV 2 mg/m ² IV 0,12 mg/m ² IV 0,2 g/m ² IV	Mielossupressão mínima Protocolo de resgate
Ciclofosfamida ^a	200 mg/m ² PO ou SC 10 mg/m ² PO	Dose usada em animais selvagens
L-asparaginase	400 UI/kg SC ou IM	
Clorambucil	1 mg/kg PO	
Doxorubicina	20 mg/m ² IV 2 mg/kg IV	
Metotrexato	0,5 mg/kg IV	
Bleomicina	10 U/m ² SC	Doses repetidas podem causar fibrose pulmonar

^a A ciclofosfamida injectável pode ser administrada oralmente na mesma dose que a injectável, mas pode requerer diluição em propilenoglicol para ser adequadamente doseada. Deverá ser administrada no hospital para que exista o mínimo de contacto humano.

Se a ciclofosfamida for o fármaco escolhido, deve optar-se por utilizar a dose mais alta em dias alternados em vez da dose mais baixa diariamente, uma vez que a primeira é mais eficaz e menos imunossupressora. (Antinoff & Hahn, 2004).

O COP constitui o protocolo mais comum caso se pretenda utilizar mais do que um agente quimioterapêutico, uma vez que a combinação dos vários fármacos é mais eficaz do que a utilização de cada um deles de forma isolada. Neste caso o ideal é começar todos os fármacos com alguns dias de intervalo entre eles.

O protocolo mais agressivo é o COP modificado (tabela nº 12), utilizado para se atingir o maior grau possível de remissão. Este é composto pelos fármacos que se seguem, nas seguintes doses (Antinoff & Hahn, 2004):

- L-asparaginase: 400 UI/kg SC com pré-medicação com difenidramina.
- Vincristina: 0,12 mg/kg IV.
- Ciclofosfamida: 10 mg/kg PO
- Prednisona: 1 mg/kg PO SID continuamente durante toda a terapia.

Tabela nº 12 – Protocolo de quimioterapia COP modificado para linfoma em furões para as fases de indução e de manutenção (Antinoff & Hahn, 2004)

Medicamento	Dia -3	Sem 1	Sem 2	Sem 3	Sem 4	Sem 7	Sem 10	Sem 13
L-asparaginase	X							
Vincristina		X	X	X	X	X	X	X
Ciclofosfamida		X			X	X	X	X
Prednisona		X	X	X	X	X	X	X

Sem = semana

A fase de indução corresponde ao protocolo da tabela nº 12 e a fase de manutenção será constituído pelo mesmo protocolo da semana 1.

Este ciclo deverá ser repetido de três em três semanas durante um ano para manter a remissão. O hemograma deverá ser efectuado antes de cada sessão de quimioterapia e em caso de leucopénia, esta deverá ser adiada 5 a 7 dias tal como antes foi referido. Se o tratamento for consecutivamente adiado, deveremos prolongar o intervalo administração de ciclofosfamida para quatro semanas. Caso ocorram efeitos adversos ou leucopénia devido a algum fármaco a sua dose deverá ser reduzida em 25%. Se ocorrerem efeitos secundários indesejáveis com a combinação de vincristina e ciclofosfamida no mesmo dia, estes fármacos deverão administrar-se com dez dias de intervalo, mantendo-se o ciclo de três semanas para cada um deles. Após um ano com o protocolo de manutenção e caso não exista recidiva, o intervalo entre tratamentos deverá ser consecutivamente aumentado para 4 a 6 semanas, mantendo-se o protocolo por mais seis meses (Antinoff & Hahn, 2004).

A utilização do COP modificado demonstrou conduzir a melhorias clínicas em 85% dos furões tratados (Antinoff e Hahn, 2004). Os mesmos autores descreveram melhorias na qualidade de vida dos furões e diminuição dos sinais clínicos, mesmo quando a remissão não era completa.

Pode utilizar-se outro protocolo COP que corresponde a uma modificação do descrito anteriormente e tem fins puramente paliativos. Este consiste em prednisona administrada por via oral, diariamente associada à ciclofosfamida, também administrada por via oral, porém de duas em duas ou de quatro em quatro semanas (Antinoff & Hahn, 2004).

Um outro protocolo proposto por Plumb (2005) combina os seguintes fármacos:

- Vincristina: 0,07 mg/kg IV.
- Ciclofosfamida: 10 mg/kg PO.
- Metotrexato: 0,5 mg/kg SC.

Tabela nº 13 – Protocolo para quimioterapia de linfoma em furões (Plumb, 2005)

Medicamento	Sem 1	Sem 2	Sem 3	Sem 4	Sem 5	Sem 6	Sem 7	Sem 8
Vincristina	X		X		X		X	
Ciclofosfamida		X				X		
Metotrexato				X				X

Sem = semana

Após a 7ª semana deverá ser utilizado o mesmo protocolo mas os tratamentos deverão ser efectuados a cada duas semanas em vez de semanalmente. A cada uma ou duas semanas deverá ser feito um hemograma para avaliação do estado da medula óssea do animal.

Recentemente encontra-se em estudo na *Tufts Cummings School of Veterinary Medicine* um novo protocolo que, inclui apenas medicamentos administrados por via subcutânea ou oral de forma a evitar-se a cateterização semanal e os procedimentos cirúrgicos. Utiliza a prednisolona, a L-asparaginase, a ciclofosfamida, a citarabina, o metotrexato, o clorambucil e a procarbamazina (Mayer, 2006). Apesar dos bons resultados demonstrados ao longo dos 3 anos de testes, apresenta no entanto a pequena desvantagem de se prolongar por 26 semanas. Os estudos determinaram serem necessárias 19 visitas ao veterinário e a realização de, no mínimo, 7 hemogramas, de forma a proceder-se à monitorização os efeitos das drogas mielossupressoras neste novo protocolo (Mayer, 2006), o que não acontece nos protocolos cujos fármacos podem ser administrados em casa.

Outro protocolo proposto por Harrington (tabelas nº 14 e 15), da mesma Universidade do protocolo anterior, também não utiliza fármacos administrados por via endovenosa. Os fármacos que nele constam são os mesmos nas doses que se seguem (Hernandez-Divers, 2005):

- Prednisona: 40 mg/32kg PO q24h na primeira semana e depois passar para q48h, na mesma dosagem.
- L-asparaginase: 10000 UI/32kg SC.
- Ciclofosfamida: 250 mg/32kg PO.
- Citarabina: 300 mg/32kg SC durante dois dias.
- Metotrexato: 0,8 mg/kg IM.
- Clorambucil: 1 mg/furão PO durante dois dias.

Tabela nº 14 – Protocolo de Harrington para quimioterapia de linfoma em furões até à 11ª semana (Hernandez-Divers, 2005)

Medicamento	Sem 1	Sem 2	Sem 3	Sem 5	Sem 7	Sem 9	Sem 11	Sem 13
Prednisona	X	X	X	X	X	X	X	
L-asparaginase	X	X						
Ciclofosfamida	X			X		X		X
Citarabina			X				X	
Metotrexato					X			
Clorambucil							X	

Sem = semana

Tabela nº 15 – Protocolo de Harrington para quimioterapia de linfoma em furões da 11ª à 31ª semana (Hernandez-Divers, 2005)

Medicamento	Sem 15	Sem 17	Sem 19	Sem 22	Sem 25	Sem 28	Sem 31
Prednisona	X	X	X	X	X	X	X
L-asparaginase							
Ciclofosfamida		X		X		X	
Citarabina			X				X
Metotrexato	X				X		
Clorambucil			X				X

Sem = semana

Deverão ser realizados hemogramas para verificar a presença de mielossupressão na 2ª, 4ª, 8ª e 12ª semanas. Se estes revelarem indícios de mielossupressão, as doses do tratamento deverão ser reduzidas em 25%.

Carpenter (2004) propôs mais um protocolo (tabela nº 16) diferente que inclui:

- Vincristina: 0,25 mg/kg IV.
- L-asparaginase: 400 UI/kg IP.
- Ciclofosfamida: 10 mg/kg SC.
- Doxorubicina: 1 mg/kg IV.
- Metotrexato: 0,5 mg/kg IV.
- Prednisona: 1 mg/kg PO q24h durante todo o protocolo.

Tabela nº 16 – Protocolo para quimioterapia de linfoma em furões para as fases de indução e manutenção (Carpenter, 2004)

Medicamento	Sem 1	Sem 2	Sem 3	Sem 8	Sem 10	Sem 12	Sem 14
Vincristina	X			X		X	
L-asparaginase	X						
Ciclofosfamida		X			X		
Doxorubicina			X				
Metotrexato							X
Prednisona	X	X	X	X	X	X	X

Sem = semana

Neste protocolo os tratamentos das semanas 1 a 3 são repetidos pela mesma ordem nas semanas 4 a 6, com exceção de não recorrer à L-asparaginase. Esta fase corresponde à indução, começando a fase de manutenção na semana 8. Após a semana 14 o protocolo deverá ser continuado na mesma sequência, mas com intervalo de duas semanas entre tratamentos para se tornar menos intensivo (Carpenter, 2004).

A principal desvantagem que este protocolo apresenta é o elevado número de fármacos que requerem administração por via endovenosa. Para a sua administração será necessário anestesiá-lo várias vezes, o que torna os seus custos mais elevados do que os de outros protocolos que não requerem administração de fármacos por esta via.

Apesar de não existirem estudos suficientes acerca dos efeitos secundários da quimioterapia nos furões, deveremos assumir que serão os mesmos que nas outras espécies (Antinoff & Hahn, 2004). Assim os agentes quimioterapêuticos imunossupressores podem induzir leucopénia, anemia e/ou pancitopénia, podendo mesmo levar a sépsis. Conhecer o nadir de leucócitos induzido pelo fármaco noutras espécies ajuda a estabelecer a frequência de realização de hemogramas de controlo para detectar estas alterações importantes (Antinoff & Hahn, 2004).

Se em qualquer altura da quimioterapia o furão se encontrar febril ou neutropénico deverá ser imediatamente iniciada terapêutica antimicrobiana associada a tratamento de suporte. As doses subsequentes de quimioterapêuticos deverão ser reduzidas em 25% e o paciente cuidadosamente monitorizado para casos recorrentes. A cistite foi descrita num furão tratado com ciclofosfamida e esta apenas se resolveu quando o fármaco foi descontinuado, reaparecendo quando este foi novamente administrado (Antinoff & Hahn, 2004).

Outros efeitos secundários descritos por Antinoff e Hahn (2004) incluem alopecia, iniciando-se com perda de vibrissas (figura nº 21), anorexia, letargia, diarreia, poliúria/polidipsia e ganho de peso. Os dois últimos pensa-se que estejam relacionados com a administração de corticoesteróides. Na generalidade, segundo as observações dos donos, a incidência de

efeitos secundários é baixa e estes quando presentes são moderados, transitórios e facilmente controlados com terapêutica adjuvante (Antinoff & Hahn, 2004).

Figura nº 21 – Furão com perda de vibrissas devida à administração de quimioterapia. Isto geralmente ocorre entre as 4 e as 8 semanas após o início do tratamento. (Antinoff & Hahn, 2004)



9.5.3 – Abordagem aquando das recidivas

A terapêutica utilizada nas recidivas é normalmente baseado na doxorubicina na dose de 1 a 2 mg/kg por via endovenosa em infusão lenta com pré-medicação de difemidramina (1 a 2 mg/kg) 30 minutos antes da administração do tratamento, de forma a prevenir-se reacções anafiláticas (Antinoff & Hahn, 2004). Pode ser utilizado outro fármaco a que o paciente não tenha sido exposto ou mesmo a radioterapia (Antinoff & Hahn, 2004).

Em linfomas cutâneos das células T existe a possibilidade de fazer um tratamento paliativo com retinóides. Estes podem associar-se ao interferon- α pois possuem efeito sinérgico (Graham, Kent & Théon, 2004). Os primeiros actuam activando ou inibindo a transcrição de genes levando à diminuição da formação de células neoplásicas e promovendo a maturação e diferenciação de células normais (Antinoff & Hahn, 2004). O interferon- α é uma molécula natural com grande efeito anti-tumoral (Graham, Kent & Théon, 2004) através dos sua acção imunomoduladora sobre certos antigénios tumorais (Antinoff & Hahn, 2004).

9.5.4 – Tratamento com radioterapia

Em Portugal não é possível realizar-se radioterapia. Nos países em que esta é utilizada existem duas aplicações: radioterapia total, sobre uma metade do corpo de cada vez, com um mês de intervalo entre tratamentos, ou radioterapia focal, nos linfomas mais localizados (Antinoff & Hahn, 2004). A primeira não é muito aconselhada pois implica necessidade de hospitalização para tratamento com fluidoterapia endovenosa agressiva de forma a promover a diurese, terapêutica antimicrobiana e fármacos protectores gastrointestinais de

forma a minimizar os possíveis efeitos secundários (Antinoff & Hahn, 2004). A radioterapia focal mostrou ser eficaz para diminuir o volume das massas tumorais, sem grandes efeitos adversos, mesmo quando utilizada por períodos prolongados (Antinoff & Hahn, 2004).

9.6 – Maneio nutricional

O suporte nutricional é necessário nesta espécie da mesma forma que o é noutros mamíferos. As necessidades nutricionais basais do animal deverão ser satisfeitas ou mesmo ultrapassadas durante o período de tratamento para ajudar na resposta a terapia, uma vez que num estado de depleção nutricional o metabolismo encontra-se diminuído. Como muitos fármacos quimioterapêuticos dependem da multiplicação das células, a falta de nutrientes pode diminuir a eficácia e atrasar a excreção dos medicamentos (Antinoff & Hahn, 2004).

A caquexia constitui uma síndrome paraneoplásica grave e complexa. O metabolismo dos hidratos de carbono está profundamente alterado e as alterações no metabolismo dos lípidos podem causar imunossupressão.

Como algumas células tumorais não conseguem utilizar os lípidos de forma adequada como fonte de energia, uma dieta rica em gorduras e com poucos hidratos de carbono pode resultar em maiores hipóteses de remissão e maior tempo de sobrevivência nos furões com linfoma (Antinoff & Hahn, 2004).

A manutenção da quantidade de proteína e dos aminoácidos necessários melhora a resposta imunitária, a função gastrointestinal e a cura das feridas cirúrgicas melhorando as probabilidades de remissão do paciente (Antinoff & Hahn, 2004). Adicionalmente, os ácidos gordos ómega-3 demonstraram inibir a tumorigénese em modelos animais (Antinoff & Hahn, 2004).

A maioria das dietas para furões já é ideal uma vez que possuem um conteúdo elevado de gordura e proteína (Antinoff & Hahn, 2004). Suplementos como a vitamina E estão recomendados em pacientes que sejam sujeitos a radioterapia pois têm benefícios para a pele nesta espécie animal (Antinoff & Hahn, 2004).

O suporte nutricional raramente representa um problema em furões pois estes podem ser facilmente encorajados a comer ou alimentados contra vontade. Podemos recorrer a tubos esofágicos ou de faringostomia que se colocam sem dificuldade, com os primeiros a serem preferidos (Antinoff & Hahn, 2004). Caso esta não seja possível temos a opção de utilizar a nutrição parentérica total ou parcial sobretudo se o tracto gastrointestinal se encontrar severamente afectado pela doença (Antinoff & Hahn, 2004).

9.7 - Prognóstico

Em termos de prognóstico sabe-se que os linfomas classificados em elevado grau de malignidade se encontram estatisticamente associados a um tempo de sobrevivência mais curto do que os de baixo grau de malignidade (Kim, Tarpley, Sousa & Latimer, 2005).

A classificação imunohistoquímica também permite estabelecer um prognóstico clínico, pois temos conhecimento, tal como nos cães, que nos linfomas de células B o prognóstico é melhor que nos de células T (Kim, Tarpley, Sousa & Latimer, 2005). Apesar disso, existem poucos estudos que nos permitam estabelecer uma ligação entre o imunofenótipo, o grau de classificação e a sua resposta ao tratamento (Kim, Tarpley, Sousa & Latimer, 2005).

A idade do animal no momento do diagnóstico poderá também ter interferência no prognóstico. Por exemplo os casos de linfoma juvenil possuem um prognóstico reservado (Kim, Tarpley, Sousa & Latimer, 2005). Já os animais mais velhos poderão ter um período de sobrevivência de meses a anos caso atinjam a remissão durante o tratamento (Kim, Tarpley, Sousa & Latimer, 2005).

Os casos tratados por Antinoff e Hahn (2004) apresentaram uma taxa de sobrevivência média de 6 meses para os linfomas de alto grau de malignidade e 10,6 meses para os outros tipos de linfoma, nos animais que foram tratados com protocolo quimioterapêutico. Alguns animais morreram no espaço de uma semana após o diagnóstico, provavelmente devido ao estado avançado da doença ou por se encontrarem demasiado debilitados para responder ao tratamento.

9. 8 – Linfoma em furões vs linfoma canino

Existem muitas semelhanças entre o linfoma em cada uma destas espécies, nomeadamente no facto de esta neoplasia ser das mais comuns em ambas.

Apesar da etiologia do linfoma não estar completamente estudada em nenhuma das espécies, existem causas comuns a ambas. No entanto, nos furões a possibilidade do linfoma se encontrar associado a uma infecção viral encontra-se activamente sob investigação, o mesmo não se passando com o linfoma no cão. Os estudos acerca dos factores genéticos associados ao aparecimento desta neoplasia não se encontram muito desenvolvidos nos furões, contrariamente ao que decorre neste momento em canídeos.

Relativamente ao diagnóstico e características clínicas existe um grande número de semelhanças entre o linfoma canino e o linfoma em furões. Em ambas as espécies esta neoplasia pode afectar a maioria dos órgãos e tecidos. No entanto, algumas diferenças são evidentes, por exemplo: clinicamente o linfoma canino manifesta-se mais comumente por linfadenopatia periférica enquanto nos furões existe normalmente organomegália e linfadenopatia torácica e/ou abdominal. Nos furões existem também características clínicas que diferem de acordo com a idade do animal, com a doença na forma aguda a afectar animais jovens e nos furões idosos a ter um carácter mais crónico. Tal distribuição não é tão evidente em cães.

Os resultados do hemograma são muito variáveis em ambas as espécies, não se podendo definir um padrão, mas a anemia e trombocitopénia estão descritas como síndromes paraneoplásicas nos cães.

Os métodos usados para efectuar o diagnóstico são os mesmos nas duas espécies, bem como os exames complementares a realizar para o estadiamento.

As classificações anatómica, histológica, citológica e imunofenotípica são semelhantes uma vez que as que se usam nos furões são baseadas nas dos canídeos.

A distribuição do linfoma de acordo com a classificação anatómica indica-nos que nos furões a maior percentagem de linfomas é abdominal enquanto que nos cães é mais frequente o linfoma multicêntrico.

Para se efectuar a classificação imunofenotípica o método imunohistoquímico pode usado em ambas as espécies embora sejam mais utilizados em cães. Nos furões esta classificação é ainda pouco utilizada, o que se reflecte também a nível do número de marcadores específicos de células linfóides existentes para cães e furões. Os linfomas de células B são os mais comuns em cães, ao passo que em furões são os das células T.

As síndromes paraneoplásicas existem em ambas as espécies, sendo a caquexia comum tanto em cães como em furões. A hipercalemia paraneoplásica ocorre com alguma frequência na espécie canina mas em furões é rara.

Em termos de tratamento, existem protocolos quimioterapêuticos de agente único e de múltiplos agentes disponíveis para ambas as espécies. Tal reflecte o facto de alguns dos protocolos quimioterapêuticos utilizados para o tratamento de furões serem adaptados de protocolos previamente existentes para cães. Apesar de também demonstrarem eficácia em furões, alguns fármacos com administração endovenosa apresentam dificuldade em ser administrados, devido quer às particularidades anatómicas (pele muito espessa) quer comportamentais dos furões (requerem anestesia para cateterização de vasos e recolha de sangue). Por estas mesmas razões, será de evitar, nesta espécie, tanto quanto possível a administração de doxorubicina, vincristina e metotrexato. Além do aumento do tempo de remissão e da diminuição da toxicidade, a via de administração é outro critério utilizado na escolha de um protocolo para furões, dando-se preferência a fármacos que possam ser administrados por outras vias que não a endovenosa.

Outra diferença existente consiste na forma de calcular da dose dos fármacos utilizados na quimioterapia, com esta a ser baseada no peso corporal para os furões e na área de superfície corporal para os cães com mais de 5kg.

Quanto ao tempo de remissão induzido pela quimioterapia existem grandes diferenças entre cães e furões. Nos primeiros a resposta à quimioterapia é geralmente boa e conseguem-se tempos de remissão que vão desde 1 mês até cerca de 2 anos. Nos furões, a resposta à quimioterapia é muito pobre e os tempos de sobrevivência vão de 6 a 10 meses.

A radioterapia, realizada em ambas as espécies de forma idêntica e com indicações semelhantes, demonstrou maior eficácia em furões do que em cães.

Nos furões existe ainda a hipótese de se realizar tratamento cirúrgico caso a doença possua uma apresentação mais localizada. Nos cães este tratamento não é considerado na maior parte dos casos.

Quando se fala de alimentação para pacientes com linfoma, os princípios são muito semelhantes para as duas espécies em causa, diferindo apenas no facto da administração da vitamina E em conjunto com ácidos gordos ómega-3 ser actualmente desaconselhada em cães, contrariamente aos furões com linfomas cutâneos, nos quais tal combinação é aconselhada.

O prognóstico é semelhante se tivermos em conta as classificações imunohistoquímicas, sendo pior no caso do linfoma das células T. Nos furões a idade é considerada um factor de prognóstico enquanto que nos cães isto não acontece. Este facto é explicado por esta neoplasia ter diferentes apresentações em furões jovens e idosos, sendo que nos últimos o curso da doença é mais lento.

10 - Linfoma em aves ornamentais

Em Portugal, as aves constituem um animal doméstico muito comum, com os psitacídeos a constituírem um dos géneros mais representados. Os donos destes animais encontram-se também cada vez mais sensibilizados para as doenças que estes possam vir a sofrer e por isso cada vez mais procuram os Médicos Veterinários em busca de respostas para os problemas que estes apresentam. Neste contexto as doenças neoplásicas são diagnosticadas com uma frequência cada vez maior, sobretudo *ante-mortem*, à medida que existe aumento da qualidade da Medicina. Esta expectativa, por parte dos donos, de obter melhores cuidados de saúde exige cada vez melhores medidas de diagnóstico e de terapêutica bem como uma melhor informação em relação ao prognóstico. Infelizmente o conhecimento em relação à terapêutica e prognóstico das doenças neoplásicas continua a ser muito limitada quando se fala de aves.

10.1 – Etiologia e epidemiologia

Em relação aos tumores malignos, a ordem dos psitacídeos apresenta uma maior prevalência de neoplasias do que as restantes ordens de aves (Garner, 2006). As neoplasias linfóides encontram-se descritas nas catatuas, papagaios cinzentos, agarponis, loris, araras, caturras, roselas, papagaios amazonas, entre muitos outros (Reavill, 2004). O linfoma ou linfoma maligno é encontrado nas aves, tal como nos outros animais, constituindo-se como um dos tumores mais frequentes segundo um estudo retrospectivo de Garner (2006).

Um outro estudo demonstra que a idade média de diagnóstico de linfoma em aves é de 8 anos, embora existam também casos diagnosticados entre os 5 meses e os 30 anos (Reavill, 2004).

Apesar de não existir muita informação sobre os factores predisponentes e a etiologia, suspeita-se de etiologia viral no aparecimento do linfoma (Harrisson & Lightfoot, 2006). Sabe-se por exemplo que o herpesvírus implicado na doença de Marek, pode estar associado ao aparecimento do linfoma renal em aves (Harrisson & Lightfoot, 2006).

Existe ainda a possibilidade de haver influência de factores genéticos uma vez que o ser humano, através dos cruzamentos efectuados entre aves de linhagens genéticas semelhantes mantidas em cativeiro produziu uma forte selecção artificial.

10.2 – Características clínicas

Os órgãos e tecidos que geralmente se apresentam infiltrados pelas células neoplásicas do linfoma em aves são: o fígado, o baço, os rins, a pele, o tecido ósseo, o tracto gastrointestinal, a tiróide, o oviducto, os pulmões, os seios, o timo, os testículos, o cérebro, o mesentério, a traqueia, a gordura, os músculos periorbitais e o pâncreas (Reavill, 2004). A

apresentação mais comum de linfoma em aves é a visceral com o fígado, o baço e o rim a serem afectados, demonstrando um aumento de volume e uma cor pálida à inspecção (figura nº 22) (Reavill, 2004). Existem outras doenças em aves que se podem assemelhar ao linfoma visceral, com o qual constituem um diagnóstico diferencial, tais como a amiloidose, a síndrome do fígado gordo, a atoxoplasmose (em canários), a hepatite, a micobacteriose sistémica e outras formas de neoplasia (Reavill, 2004).

Figura nº 22 – Fotografia de necrópsia de um papagaio cinzento (*Psittacus erithacus*) com linfoma afectando o parênquima hepático (Harrisson & Lightfoot, 2006)



Os sinais clínicos mais frequentemente associados ao linfoma de uma forma geral são tumefacção periorbital ou cutâneo, depressão, anorexia, perda de peso, paralisia, claudicação, aumento do volume abdominal, diarreia, cegueira, escassez de excrementos, dispneia, polidipsia, regurgitação, perda de penas e foliculite (Reavill, 2004). Quando esta neoplasia afecta o rim das aves, pode causar fraqueza nos membros posteriores, uni ou bilateral e ligeira ataxia devido a compressão dos nervos ciáticos.

Os canários em particular, apresentam geralmente aumento do volume abdominal, dispneia e perda da capacidade de cantar (Reavill, 2004).

Em papagaios Amazonas, a apresentação mais comum do linfoma é sob a forma de massas nas coanas (Reavill, 2004).

A exoftalmia, sobretudo em papagaios cinzentos jovens, é causada muitas vezes por linfoma retrobulbar (figura nº 23) (Harrisson & Lightfoot, 2006).

Figura nº 23 – Linfoma retrobulbar num papagaio cinzento (*Psittacus erithacus*) jovem (Harrisson & Lightfoot, 2006)



O linfoma maligno cutâneo afecta sobretudo a cabeça e o pescoço das aves (Reavill, 2004). As lesões são tipicamente formações amarelo-acinzentadas, sob a forma de espessamentos multifocais ou difusos, os quais devem ser diferenciados de xantomas e lesões inflamatórias (Reavill, 2004). As lesões cutâneas podem eventualmente progredir para linfoma com envolvimento multiorgânico (Reavill, 2004). Alguns padrões de apresentação específicos incluem massas periorbitais nos papagaios cinzentos e massas cutâneas nodulares múltiplas nas catatuas (Reavill, 2004).

Existem lesões de pseudolinfoma cutâneo que na realidade consistem em proliferações linfocíticas nodulares confinadas à derme (Reavill, 2004). O único caso de pseudolinfoma cutâneo foi descrito numa arara (*Ara ararauna*), com o animal com oito meses a apresentar pápulas cutâneas eritematosas na pele das patas e face (Reavill, 2004). Esta patologia deverá ser tida em conta quando se pensa nos diagnósticos diferenciais e também na interpretação da citologia e biópsia que se efectua de lesões cutâneas (Reavill, 2004).

10.3 – Meios de diagnóstico

Em termos de análises laboratoriais podemos encontrar de forma frequente a anemia, com hematócrito inferior a 35% (Reavill, 2004). Pode ainda encontrar-se leucocitose e linfocitose, sobretudo em canários. Já nos psitacídeos com neoplasias linfóides, normalmente não existe um perfil característico de linfoma em termos de hemograma (Reavill, 2004).

Os exames imagiológicos como a radiografia convencional, a ecografia, a tomografia axial computadorizada e mesmo a ressonância magnética poderão ser utilizados em aves, para avaliar a extensão local do tumor ou a sua metastização. Podem ainda ser utilizados para o estadiamento do tumor, com a radiografia e a ecografia a revelarem-se os mais úteis (Graham, Kent & Théon, 2004).

Os exames radiográficos permitem verificar se existe aumento de volume dos órgãos, que possa levantar a suspeita de uma possível infiltração dos mesmos. Como tal é aconselhada a realização de radiografias como parte do exame clínico de rotina com o animal saudável de forma a que se possa obter um termo de comparação com as radiografias tiradas durante

a doença, para melhor determinar o aumento de volume dos órgãos (Graham, Kent & Théon, 2004).

Podem ainda efectuar-se ecografia, endoscopia com biópsia ou laparotomia exploratória para determinar a extensão dos tecidos afectados e recolher amostras de biópsia (Harrison & Lightfoot, 2006).

O diagnóstico definitivo de linfoma baseia-se na citologia feita a partir de PAAF ou biópsia das zonas ou órgãos afectados. A última pode ser obtida por endoscopia abdominal, com endoscópio rígido ou flexível. A biópsia pode ser feita por incisão, excisão ou com *punch* (Graham, Kent & Théon, 2004).

Se existir suspeita de envolvimento da medula óssea, como ocorre no caso da forma multicêntrica de linfoma, esta deverá ser avaliada (Reavill, 2004).

10.4 – Classificação

Segundo a classificação anatómica, a forma multicêntrica de linfoma é aquela em que a neoplasia se encontra disseminada por todo o organismo inclusive a medula óssea (Reavill, 2004). Esta forma de linfoma é uma das neoplasias linfóides mais comuns nos psitacídeos e passeriformes (Reavill, 2004).

Em termos histológicos, o linfoma das aves domésticas pode apresentar-se sob duas formas, a difusa e a nodular, (Reavill, 2004).

Já as apresentações cutâneas da doença apresentam uma população celular mais pleomórfica incluindo linfoblastos de grandes dimensões, linfócitos pequenos bem diferenciados e plasmócitos distribuídos de forma difusa (Reavill, 2004).

10.5 - Tratamento

O tratamento do linfoma em aves não se encontra ainda bem definido, uma vez que os casos descritos são limitados e apresentam muitas vezes um carácter experimental. Mesmo assim a utilização da quimioterapia como tratamento tem aumentado nas últimas duas décadas (Filippich & Charles, 2004). Vários agentes quimioterápicos que demonstraram ser eficazes no tratamento de cães foram também utilizados empiricamente em aves, embora com diferentes resultados (Filippich & Charles, 2004).

As doses utilizadas foram baseadas em doses utilizadas em mamíferos uma vez que as informações sobre farmacocinética nas aves são ainda muito limitadas (Filippich & Charles, 2004). Uma das razões para tal é que as análises farmacocinéticas em aves são muito difíceis de realizar uma vez que a quantidade de sangue e o número de amostras que se podem retirar nestas espécies é muito limitado (Filippich & Charles, 2004).

Para corrigir as diferenças metabólicas existentes entre as espécies, existem fórmulas de correcção que permitem a extrapolação de dosagens dos medicamentos de um grupo animal para outro (Filippich & Charles, 2004). Estas partem do princípio de que a dose

necessária para se atingir determinados níveis terapêuticos se encontra relacionada com a taxa metabólica da espécie e que a sua absorção, distribuição, metabolismo e excreção são as mesmas (Filippich & Charles, 2004). No entanto, entre as aves e os mamíferos as diferenças de anatomia e função do sistema gastrointestinal podem alterar a absorção dos medicamentos. Além disso, a maioria dos medicamentos tem eliminação hepática ou renal, bem como diferente ligação às proteínas plasmáticas. Como as diferença entre mamíferos e aves no que respeita à anatomia e função renal, actividade do citocromo P450 hepático e os níveis de proteínas plasmáticas não são desprezíveis, este tipo de extrapolação poderá não ser a mais correcta (Filippich & Charles, 2004).

Apesar das limitações, se seguirmos os princípios gerais da quimioterapia aplicada noutras espécies podem obter-se algumas linhas gerais para o tratamento do linfoma em aves. Uma vez estas estabelecidas, uma melhor definição sobre quais os medicamentos que apresentam maior eficácia, quais os que têm mais efeitos adversos, pode ser obtida à medida que vão sendo aplicadas (Harrisson & Lightfoot, 2006).

O tratamento destes animais, tal como em outras espécies, é composto por quimioterapia sistémica uma vez que esta é a melhor opção para tratar esta neoplasia na sua forma sistémica (Harrisson & Lightfoot, 2006).

A radioterapia foi utilizada com sucesso em casos de linfoma solitário como o linfoma periocular (Harrisson & Lightfoot, 2006).

A quimioterapia combinada foi usada em linfoma cutâneo associado a leucose numa catatua num protocolo que inclui prednisona, vincristina, clorambucil, ciclofosfamida, doxorubicina, L-asparaginase e interferão- α (IF- α), associados a difenidramina e dexametasona de forma a minimizar-se as reacções anafiláticas (Reavill, 2004). A estes pode ainda ser associada a radioterapia (Reavill, 2004). As doses e vias de administração são 1 mg/kg de clorambucil *per os*, 60 mg/m² de doxorubicina por via endovenosa e 0,75 mg/m² de vincristina por via endovenosa (Kent, 2004).

O uso de corticosteróides deve ser efectuado com cuidado pois com estes fármacos as aves ficam muito susceptíveis à imunossupressão e infecções secundárias (Graham, Kent & Théon, 2004). Deverão ser tomados cuidados com a utilização de outros fármacos quimioterapêuticos pois pode ser necessária terapêutica profilática com antibióticos e anti-fúngicos durante a sua administração (Graham, Kent & Théon, 2004). Os papagaios cinzentos podem também sofrer complicações causadas pela administração de anti-fúngicos, nomeadamente o itraconazole nestes casos (Graham, Kent & Théon, 2004).

Um dos poucos casos descritos de tratamento de um animal com linfoma e leucemia linfocítica foi o de um pato no qual a vincristina foi administrada na primeira semana na dose de 0,5 mg/m² e nas três semanas seguintes na dose de 0,75 mg/m² (Kent, 2004). A esta associou-se prednisona na dose de 2,2 mg/kg duas vezes por dia e o clorambucil na dose de 1 mg duas vezes por semana, ambos por via oral. Estes medicamentos pareceram ser

bem tolerados nestas doses e durante a primeira semana de tratamento o animal demonstrou melhorias clínicas. Um mês após o início do tratamento o pato apresentou dificuldades respiratórias e sinais de hemorragias espontâneas devido a progressiva trombocitopenia acabando por falecer (Kent, 2004).

Para o manejo da dor, relacionada com a doença em si ou com o tratamento, podem ser usado anti-inflamatórios não esteróides ou opióides (Graham, Kent & Théon, 2004). Nos papagaios cinzentos as investigações feitas sugerem que o butorfanol é mais eficaz do que a buprenorfina para este fim (Graham, Kent & Théon, 2004).

Com qualquer um dos tratamentos descritos o número de aves com resposta favorável foi muito reduzido (Reavill, 2004).

Independentemente dos agentes que se escolham para a quimioterapia, a ave deverá ser monitorizada cuidadosamente uma vez que a maioria dos fármacos está associada a episódios de vômito, diarreia e supressão da medula óssea (Harrisson & Lightfoot, 2006). É importante verificar se não existe desidratação ou sinais de infecção secundária. Além disso deve verificar-se ocorrência de outras toxicidades descritas em mamíferos, de acordo com o fármaco utilizado, uma vez que de momento a sua ocorrência em aves é desconhecida (Harrisson & Lightfoot, 2006). Em termos nutricionais, devemos tentar que o animal continue a ingerir a quantidade adequada de alimento diariamente e nos casos em que este não o faça é aconselhável a alimentação por tubo de esofagostomia, com papas nutritivas adequadas às aves (Graham, Kent & Théon, 2004).

10.6 – Prognóstico

O prognóstico para as aves com linfoma renal é mau, tal como nos restantes tumores malignos do rim. Com efeito foi descrito um tempo de sobrevivência médio de três meses após o diagnóstico (Harrisson & Lightfoot, 2006).

A morte das aves afectada ocorre geralmente devido à disfunção orgânica causada pela doença infiltrativa (Harrisson & Lightfoot, 2006).

10.7 – Linfoma em aves vs mamíferos

Nas aves, tal como nos mamíferos o linfoma é uma das neoplasias mais frequentes.

Apesar de algumas espécies de aves poderem ter uma longevidade muito maior do que os cães ou os furões, a idade média de diagnóstico de linfoma em aves é semelhante à dos cães.

A etiologia viral é bem conhecida nas aves ao contrário dos furões e dos cães, onde ainda se encontra sob investigação. Apesar de não existirem estudos, a predisposição genética para esta neoplasia nas aves é uma possibilidade tal como para os outros animais aqui abordados.

O linfoma pode afectar todos os órgãos ou tecidos, embora nas aves a forma de linfoma visceral ser a mais comum. Nas aves são frequentes os linfomas retrobulbares e linfoma das coanas mas as apresentações de linfoma que lhes correspondem nos mamíferos são raras.

Os sinais clínicos são bastante inespecíficos nas aves tal como nos mamíferos, variando de acordo com os órgãos afectados.

Em aves existe uma patologia semelhante ao linfoma cutâneo que dá pelo nome de pseudolinfoma cutâneo, a qual não se encontra descrita em mamíferos.

O diagnóstico de linfoma nas aves é feito por PAAF ou biópsia de órgãos afectados. Em mamíferos utilizam-se os mesmos métodos mas normalmente os métodos são aplicados aos linfonodos. A biópsia poderá ser feita por laparotomia ou endoscopia em todos os animais referidos.

A classificação do linfoma nas aves resume-se a anatómica e histológica e mesmo estas estão muito menos desenvolvidas do que nos mamíferos.

O tratamento em aves encontra-se ainda em fase muito experimental. Os protocolos quimioterapêuticos utilizados são baseados nos dos mamíferos, tendo por isso algumas semelhanças. Nas aves as doses são maioritariamente calculadas com base no peso tal como nos furões pois não foram estudadas fórmulas que permitam o cálculo da superfície corporal.

As aves possuem ainda a particularidade de serem muito sensíveis aos corticosteróides o que limita ainda mais as possibilidades terapêuticas relativamente aos mamíferos.

A radioterapia é uma alternativa para o tratamento do linfoma em aves, tal como nos mamíferos mas nas primeiras é apenas usada para linfomas solitários, não se fazendo radioterapia em metade do corpo como nos mamíferos.

Relativamente à resposta ao tratamento, esta é extremamente reduzida em aves, sendo pior do que a descrita para os furões.

Nestes animais a morte ocorre geralmente por disfunção orgânica causada pela infiltração da neoplasia, não havendo muitos donos a recorrer à eutanásia, ao contrário do que está descrito em furões.

11 - Casos clínicos

11.1 - Caso clínico nº 1

Foi avaliado na Clínica Veterinária de Telheiras um cão inteiro, de raça Golden Retriever (figura nº 24), com 8 anos de idade e 39,8 kg de peso corporal, devido a prurido intenso nos membros posteriores. O estado vacinal do animal era adequado.

Figura nº 24 – Cão de raça
Golden Retriever



História clínica

O animal apresentava análises de pesquisa de anticorpos anti-Leishmaniose positivas, datadas de 2002, seguidas de análises negativas datadas de 2005 sem nunca ter efectuado tratamento específico. Apresenta também história de dermatites recorrentes.

Exame físico e dermatológico

Ao exame físico o animal apresentava-se alerta e com uma condição corporal adequada. A sua temperatura era normal, tal como outros achados com excepção de linfadenopatia generalizada. No exame dermatológico foi detectada a presença de pulgas e seborreia seca intensa.

Diagnóstico diferencial

Os diagnósticos diferenciais para as lesões cutâneas incluíam doença alérgica à picada da pulga, leishmaniose, parasitas externos, alergia alimentar e dermatite atópica.

Os diagnósticos diferenciais para a linfadenopatia generalizada incluíam hiperplasia reactiva, linfadenite primária ou secundária, hemorragia, enfarte ou edema do linfonodo, linfoma, rickettsiose ou outras doenças causadas por hemoparasitas.

Exames complementares

Foi realizado apenas um hemograma uma vez que o dono estava limitado em termos de tempo. As alterações detectadas no hemograma incluíram anemia ligeira (hematócrito 33,6%; limites de referência = 35 a 55%)

Diagnósticos diferenciais

Os diagnósticos diferenciais para a anemia incluíam anemia secundária a infecção ou inflamação, alterações associadas à medula óssea, infestação maciça por pulgas ou neoplasias.

Tratamento inicial e seguimento

Visto que no exame físico se encontraram pulgas o animal foi tratado para a doença alérgica à picada da pulga com uma administração de 0,03 mg/kg de fosfato de dexametasona 1 mg/ml por via intramuscular; 4 ml de imidaclopride e permetrina *spot on* uma vez por mês; 4 ml de fitoesfingosina 0,02 % *spot on* por semana; 3 cápsulas de ácidos gordos essenciais ómega-3, vitamina A, E, C, zinco e enxofre *per os* por dia durante duas semanas; um banho semanal com champô contendo ácido salicílico 2% e lavagem local da zona afectada por seborreia duas vezes por semana com Oleobam derma[®].

Como o dono ia ausentar-se para férias, os exames complementares suplementares foram adiados para mais tarde.

Duas semanas mais tarde o cão foi reavaliado e já não apresentava seborreia nem prurido. Havia uma perda de peso acentuada, com o cão a apresentar 35,8kg de peso vivo. O dono afirmava que o animal apresentava anorexia, prostração e perda de peso. Os achados do exame clínico eram normais à excepção da palpação onde se observou uma exacerbação da linfadenopatia generalizada (figura nº 25). O cão apresentava respiração abdominal e conjuntivite bilateral.

Figura nº 25 – Cão com linfadenopatia submandibular (Mills, 2006)



Exames complementares

Foram realizados um novo hemograma e um perfil bioquímico geral. No hemograma existia hemoglobina baixa e linfocitose (tabela nº 17). As alterações encontradas no perfil analítico sérico foram um ligeiro aumento nos valores da alanina aminotransferase (97,1 UI/L; limites de referência < 90 UI/L), estando a fosfatase alcalina sérica, a ureia e a creatinina normais.

Tabela nº 17 – Parâmetros alterados no hemograma de dia 1/09/2007

Parâmetro	Valor observado	Unidade	Intervalo de referência
Hemoglobina	11,9	g/dL	12 - 18
Linfócitos	77,08	$\times 10^3/\mu\text{L}$	12 - 30

Procedimentos de diagnóstico adicionais

Para verificar se existiam mais órgãos ou linfonodos afectados foi realizada uma radiografia torácica laterolateral simples que mostrava um desvio dorsal da traqueia, uma massa na base do coração e um padrão pulmonar misto. Para diferenciar entre os possíveis diagnósticos de linfadenopatia realizou-se, dois dias depois, uma biópsia incisional do linfonodo pré-escapular esquerdo sob anestesia (acepromazina (Calmivet ®) 2 UI/kg IV e ketamina (Imalgéne 1000 ®) + diazepam (Valium ®) em mistura de 1:1 da qual se administrou 0,1 ml/kg IV). Ao mesmo tempo foi realizada uma punção de medula óssea para averiguar uma possível infiltração medular por células neoplásicas e esclarecer melhor o diagnóstico de anemia.

Exame histológico

Dez dias após a biópsia foi recebido o seguinte resultado (anexo 1 e 2): a análise microscópica do tecido proveniente do linfonodo mostrava infiltração celular difusa e densa do tecido que alterava completamente a sua arquitectura não existindo definição de córtex e medula e observando-se infiltração capsular. A amostra continha uma população de células linfoblásticas grandes, com índice mitótico elevado (maior que 5 na ampliação de 400x) e foram observadas figuras mitóticas atípicas. Esta imagem correspondia a uma proliferação neoplásica maligna de células linfóides imaturas que alterava completamente a arquitectura do linfonodo (infiltração difusa). O diagnóstico final foi linfoma.

O mielograma (anexo 3) feito a partir da amostra de medula óssea não apresentava quaisquer alterações.

Tratamento e seguimento

O cão foi tratado para a conjuntivite com um colírio de gentamicina na dose de 2 gotas, duas vezes por dia em cada olho. Para o tratamento da ferida cirúrgica foi prescrita amoxicilina + ácido clavulânico na dose de 14 mg/kg por via oral de 12 em 12 horas durante dez dias. Para o tratamento do linfoma foi prescrita prednisona na dose de 1 mg/kg por via oral de 12 em 12 horas, dez dias após a cirurgia. Seis dias depois de instituído o tratamento, o animal foi referenciado para uma consulta com o Dr. Joaquim Henriques, Médico Veterinário com interesse especial em Oncologia, onde se observou que apesar de já ter sido iniciado o tratamento, continuava a existir perda de peso (34,3 kg). Os restantes achados do exame clínico eram normais, à excepção da palpação dos linfonodos. O dono afirmava que o animal tinha polidipsia.

Testes de diagnóstico

No novo hemograma (tabela nº 18) realizado já na clínica do Dr. Joaquim Henriques detectou-se anemia regenerativa, macrocitose, anisocitose, leucocitose ligeira, neutrofilia ligeira e linfopénia.

Tabela nº 18 – Parâmetros alterados no hemograma de dia 20/09/2007

Parâmetro	Valor Observado	Unidades	Intervalo de Referência
Hemácias	3,99	Milhões/ μ l	5,7-8,9
Volume Corpuscular Médio	75,6	fl	42-53
Hemoglobina Corpuscular Média	25,3	pg	19-25
<i>Red cell Distribution Width</i> (RDW)	16,2	%	10-14
Leucócitos	19,1	Milhões	6,0-18,7
Neutrófilos	79,4	%	40-75
Linfócitos	14,7	%	19-50
<i>Platelet Distribution Width</i> (PDW)	16,1	%	26-57

O tratamento foi iniciado dois dias depois com um protocolo COP por ser mais simples, ter menos potencial tóxico e não ter um preço muito elevado, apesar de exigir um grande número de visitas à Clínica Veterinária. Para prevenir problemas cardíacos ou renais que pudessem ser causados por algum dos fármacos quimioterápicos administrados o animal foi tratado com 0,5 mg/kg de enalapril PO q24h. O protocolo quimioterápico COP administrado (tabela nº 19) utilizava:

- Vincristina: 0,5 mg/m² IV.
- Ciclofosfamida: 50 mg PO q48h
- Prednisona: 2 mg/kg PO q24h durante as semanas 1 e 2.
1 mg/kg PO q24h a partir da semana 3.

Tabela nº 19 – Protocolo quimioterápico COP implementado na semana 1, por dias.

Medicamento	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5	Dia 6	Dia 7
Vincristina	X				X		
Ciclofosfamida	X		X		X		X
Prednisona	X	X	X	X	X	X	X

A partir desta semana a vincristina foi administrada semanalmente durante mais 5 semanas. No 5º dia do protocolo quimioterápico o dono afirmava que o animal se encontrava bem disposto, que comia e defecava normalmente mas que houve um episódio de sangue nas fezes.

No 7º dia do protocolo quimioterápico foi realizado um hemograma de controlo (tabela nº 20) que apresentou anemia regenerativa, macrocitose, hipercromia, anisocitose, neutrofilia e linfocitose ligeiras. Verificou-se um aumento na quantidade de hemácias, um aumento na percentagem de linfócitos e que os leucócitos baixaram para valores normais relativamente ao hemograma anterior.

Tabela nº 20 – Parâmetros alterados no hemograma de dia 29/9/2007

Parâmetro	Valor Observado	Unidades	Intervalo de Referência
Hemácias	4,25	Milhões/ μ l	5,7-8,9
Volume Corpuscular Médio	75,4	fl	42-53
Hemoglobina Corpuscular Média	28,9	pg	19-25
Concentração Corpuscular Média de Hemoglobina	38,4	g/dl	28-35
RDW	15,5	%	10-14
Neutrófilos	79,1	%	40-75
Linfócitos	17,1	%	19 - 50
PDW	16,2	%	26-57

No 15º dia do protocolo quimioterápico o animal apresentava-se em remissão total. O dono afirmava que o cão se encontrava bem disposto e que brincava. Foi realizado novo hemograma de controlo (tabela nº 21) que apresentou anemia regenerativa, macrocitose, hipercromia, anisocitose e leucocitose ligeira. Neste hemograma a percentagem de linfócitos e de neutrófilos já estava dentro do intervalo de referência para a espécie, mas a percentagem de leucócitos tinha diminuído novamente

Tabela nº 21 – Parâmetros alterados no hemograma de dia 6/10/2007

Parâmetro	Valor Observado	Unidades	Intervalo de Referência
Hemácias	4,25	Milhões/ μ l	5,7-8,9
Volume Corpuscular Médio	72,5	fl	42-53
Hemoglobina Corpuscular Média	27,8	pg	19-25
Concentração Corpuscular Média de Hemoglobina	38,4	g/dl	28-35
RDW	15	%	10-14
Leucócitos	5,7	Milhões	6,0-18,7
PDW	15,6	%	26-57

No início da 4ª semana de quimioterapia o animal mantinha-se em remissão. Foi realizado um hemograma de controlo (tabela nº 22) que apresentou anemia regenerativa, macrocitose, hipercromia, com anisocitose, neutrofilia ligeira e linfocitose ligeira. Verifica-se que os leucócitos evoluíram para um valor que se situa dentro do intervalo de referência normal para o cão.

Tabela nº 22 – Parâmetros alterados no hemograma de dia 20/10/2007

Parâmetro	Valor Observado	Unidades	Intervalo de Referência
Hemácias	4,24	Milhões/ μ l	5,7-8,9
Volume Corpuscular Médio	73,2	fl	42-53
Hemoglobina Corpuscular Média	29	pg	19-25
Concentração Corpuscular Média de Hemoglobina	39,6	g/dl	28-35
RDW	14,3	%	10-14
Neutrófilos	78,5	%	40-75
Linfócitos	16,4	%	19-50
PDW	15,7	%	26-57

No início da 5ª semana de quimioterapia o animal encontrava-se em remissão mas decidiu-se ser necessário administrar-lhe um suplemento alimentar, uma vez que este não estava a alimentar-se em quantidades suficientes. Foi então prescrita a administração de 6 colheres de sopa de Nutri-plus gel®, por via oral, uma vez por dia. Realizou-se um novo hemograma de controlo (tabela nº 23) que apresentou anemia regenerativa, macrocitose, hipercromia, neutrofilia e linfocitose, tal como no hemograma anterior.

Tabela nº 23 – Parâmetros alterados no hemograma de dia 27/10/2007

Parâmetro	Valor Observado	Unidades	Intervalo de Referência
Hemácias	4,21	Milhões/ μ l	5,7-8,9
Volume Corpuscular Médio	72,5	fl	42-53
Hemoglobina Corpuscular Média	28,5	pg	19-25
Concentração Corpuscular Média de Hemoglobina	39,3	g/dl	28-35
Neutrófilos	83,4	%	40-75
Linfócitos	10,9	%	19-50
PDW	16	%	26-57

No início da 6ª semana do protocolo quimioterápico, o dono afirmava que o animal corria e brincava muito, que nunca tinha estado tão bem desde o início da doença. O exame clínico, realizado para avaliar o animal antes de mais uma administração de vincristina, estava normal, à exceção dos linfonodos submandibulares que estavam novamente aumentados de volume relativamente à consulta anterior. Suspeitou-se que o linfoma estaria a recidivar por isso falou-se com o dono acerca de uma possível mudança de protocolo quimioterápico caso se confirmasse a existência de recidiva.

Cinco dias depois o animal foi apresentado na Clínica Veterinária para ser reavaliado e apesar de, ao exame clínico, o seu estado estar hígido e o dono afirmar que ele se encontra bem disposto, os linfonodos submandibulares aumentaram novamente de tamanho. Estando confirmado que o linfoma estava a recidivar decidiu-se, em conjunto com o dono, iniciar um protocolo CHOP no dia seguinte.

O protocolo de quimioterapia CHOP (tabela nº 24) incluía os seguintes quimioterápicos:

- Doxorubicina: 20 mg/m² IV
- Ciclofosfamida: 50 mg PO
- Vincristina: 0,5 a 0,7 mg/m² IV
- Prednisona: 2 mg/kg PO q24h durante nas semanas 1 e 2.
1 mg/kg PO q24h a partir da semana 3.

Tabela nº 24 – Protocolo de quimioterapia CHOP implementado na semana 1, por dias.

Medicamento	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5	Dia 6	Dia 7
Doxorubicina	X						
Ciclofosfamida	X		X		X		X
Vincristina							X
Prednisona	X	X	X	X	X	X	X

A doxorubicina foi administrada de forma a ser repetida a cada 3 semanas e a vincristina a cada 2 semanas.

Após a 1ª semana com protocolo de quimioterapia CHOP foi de novo realizado um hemograma de controlo (tabela nº 25) que apresentou anemia regenerativa, macrocitose, hiper Cromia, anisocitose, leucocitose, neutrofilia e linfocitose. Os valores observados neste hemograma não apresentaram alterações significativas relativamente ao anterior apesar de se ter iniciado um novo protocolo de quimioterapia mais agressivo que o COP.

Tabela nº 25 – Parâmetros alterados no hemograma de dia 17/11/2007

Parâmetro	Valor Observado	Unidades	Intervalo de Referência
Hemácias	3,76	Milhões/ μ l	5,7-8,9
Volume Corpuscular Médio	77	fl	42-53
Hemoglobina Corpuscular Média	28,7	pg	19-25
Concentração Corpuscular Média de Hemoglobina	37,3	g/dl	28-35
RDW	16	%	10-14
Leucócitos	34,1	Milhões	6,0-18,7
Neutrófilos	80	%	40-75
PDW	16,6	%	26-57

Dezanove dias após o início deste novo protocolo de quimioterapia o animal encontrava-se em bom estado geral, embora se verificasse que os linfonodos poplíteo direito e pré-escapular esquerdo, que entretanto tinham aumentado de tamanho não se encontravam em remissão. Realizou-se novo hemograma de controlo (tabela nº 26) onde se verificou existir uma ligeira anemia regenerativa, macrocitose, hipercromia, anisocitose. Houve uma normalização das linhas leucocitárias relativamente ao último hemograma realizado, o que indica que o protocolo CHOP, que estava a ser administrado ao animal, era mais eficaz a induzir remissão ao nível hematológico do que o COP.

Tabela nº 26 – Parâmetros alterados no hemograma de dia 29/11/2007

Parâmetro	Valor Observado	Unidades	Intervalo de Referência
Hemácias	4,51	Milhões/ μ l	5,7 - 8,9
Volume Corpuscular Médio	73,3	fl	42-53
Hemoglobina Corpuscular Média	28,1	pg	19-25
Concentração Corpuscular Média de Hemoglobina	38,4	g/dl	28-35
RDW	15,5	%	10-14
PDW	16	%	26-57

Foi então repetida a administração de vincristina na dose mais elevada (0,7 mg/m² IV), a dose da prednisona foi reduzida e a administração de ciclofosfamida foi repetida de acordo com a tabela nº 24 durante uma semana.

No 26º dia do protocolo de quimioterapia CHOP foi administrada doxorubicina sem quaisquer efeitos adversos.

Uma semana mais tarde o dono queixou-se que o cão começou a apresentar roncos e tosse. Ao exame físico o animal tinha uma boa ventilação nas duas narinas e não apresentava reflexo à palpação da traqueia. Fez-se uma radiografia torácica em projecção laterolateral que não apresentava alterações. O animal foi tratado com uma colher de sopa de bromexina em xarope, por via oral, duas vezes ao dia para tentar reduzir a tosse que o dono afirmava que o animal tinha.

Três dias depois o cão voltou para a repetição quinzenal da administração de vincristina. Quando se realizou o exame clínico, o animal encontrava-se normal, apenas se observou hipertrofia dos linfonodos cervicais à palpação. O cão foi sedado com propofol endovenoso na dose de 3 a 6 mg/kg para se observar a laringe e o palato mole. Foi então detectada uma paralisia da laringe esquerda e alongamento do palato mole. O dono foi informado que a resolução da paralisia laríngea passaria pela realização de uma cirurgia de *tie back*.

Uma semana depois o cão faleceu em casa, com dificuldades respiratórias e não foi permitida a realização de exame pós-morte.

11.2 - Caso clínico nº 2

Foi avaliado na Clínica Veterinária de Telheiras um furão (*Mustela putorius furo*) (figura nº 26), macho castrado, com 1,5 anos de idade e 950 g de peso; o estímulo iatrotópico consistia num grave emagrecimento e anorexia. A dona afirmava que o animal apresentava polidipsia, mas que urinava e defecava normalmente. O animal não se encontrava vacinado e vivia com um furão fêmea.

Figura nº 26 – Furão (*Mustela putorius furo*)
(Groshek, 2006)



Exame clínico

O animal apresentava-se prostrado, muito magro, e desidratado. À palpação abdominal apresentava conteúdo líquido no intestino e à auscultação pulmonar os sons respiratórios encontravam-se abafados bilateralmente. Todos os restantes achados eram normais.

Exames complementares

Realizaram-se radiografias nas projecções laterolateral direita e dorsoventral onde se detectava uma perda dos contornos dos órgãos abdominais associada a um aumento provável do seu volume (figura nº 27). Na cavidade torácica observavam-se uma perda de definição dos contornos dos órgãos da porção cranial e compressão dorsal da traqueia devido a uma possível massa mediastínica (figura nº 28).

Figura nº 27 – Radiografia em projecção dorsoventral do furão.

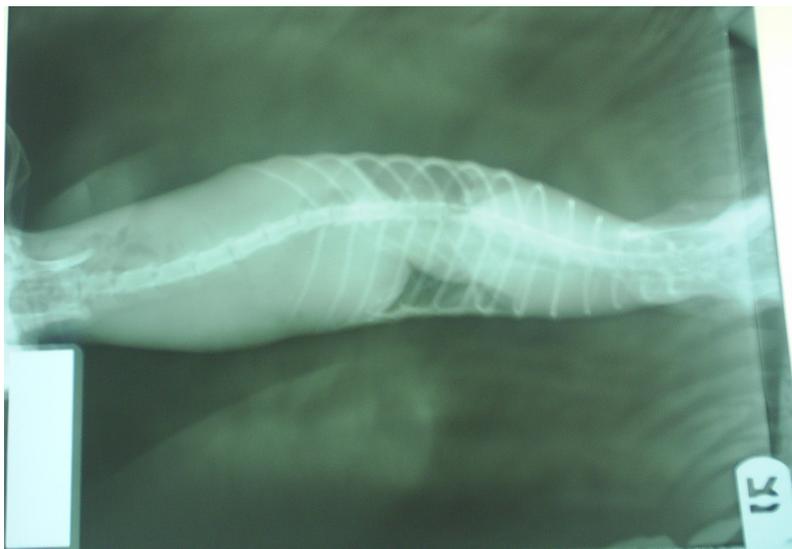
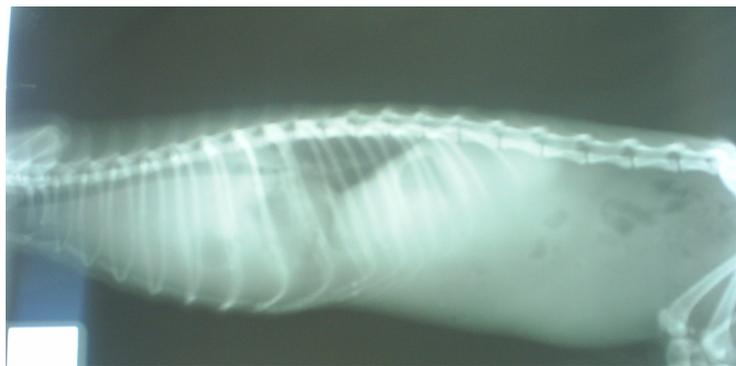


Figura nº 28 – Radiografia em projecção laterolateral direita do furão.



Diagnósticos diferenciais

Os diagnósticos diferenciais para massa mediastínica em furões incluíam uma neoplasia primária (linfoma, timoma) e inflamação dos linfonodos.

Os diagnósticos diferenciais para ruídos respiratórios abafados incluíam pneumonia, edema pulmonar devido a falência cardíaca, infiltração celular do pulmão e neoplasias primárias ou metastáticas (linfoma).

Os diagnósticos diferenciais para polidipsia incluíam neoplasia, alterações hormonais e falência renal.

Os diagnósticos diferenciais de hepatomegália incluíam neoplasia primária ou metastática (linfoma) e infecção com *Mycobacterium avium*.

Os diagnósticos diferenciais de esplenomegália incluíam neoplasia (insulinoma, linfoma), doença intestinal inflamatória crónica, infecção com *Mycobacterium avium*, doença de Aleutian, hematoma ou causa idiopática.

Tratamento inicial e seguimento

O animal foi internado na clínica e foi-lhe instituído um tratamento de suporte com 50 ml de Lactato de Ringer combinado com Glucose a 5%, na proporção de 1:1, por via subcutânea, para tratar a desidratação; enrofloxacina a 5% por via intramuscular na dose de 5 a 10 mg/kg a cada 12 horas para tratar uma possível infecção; e uma única administração de furosemida por via intramuscular na dose de 1 a 4 mg/kg para tratar o possível edema pulmonar, após ter sido assegurada a hidratação do paciente.

Procedimentos de diagnóstico adicionais

Para melhor caracterizar o tipo de alterações detectadas na radiologia, o animal foi referenciado para a Clínica Veterinária Dr.^a Elsa Pereira, onde foi realizada uma ecografia abdominal. No exame ecográfico (anexo 4) observou-se que o baço estava hipertrofiado e com alterações de ecogenicidade difusa. Esta encontrava-se diminuída em relação à ecogenicidade hepática. Os linfonodos esplénicos apresentam-se hipertrofiados, de forma arredondada e com ecogenicidade mista.

O fígado apresentava bordos arredondados, sinais de hipertrofia com alteração de ecogenicidade difusa e ecogenicidade ligeiramente aumentada comparativamente à do baço. Os linfonodos hepáticos encontravam-se também hipertrofiados, de forma arredondada e com ecogenicidade mista.

O rim esquerdo apresentava-se normal em ecoestrutura e ecogenicidade. No entanto o rim direito apresentava-se com dimensões muito superiores às observadas no rim contralateral, com relação córtex/medula alterada bem como as respectivas ecogenicidades.

O estômago e intestinos mostravam conteúdo e motilidade normais. Não foi observado líquido intra-peritoneal nem sinais de peritonite.

As alterações observadas ao longo do exame ecográfico sugeriram o diagnóstico de linfoma multicêntrico.

Para confirmação do diagnóstico de linfoma realizou-se uma PAAF ecoguiada ao baço. A observação microscópica da amostra obtida demonstrou a existência de linfoblastos, o que permitiu efectuar o diagnóstico de linfoma linfoblástico.

Tratamento e seguimento

No dia seguinte o animal tinha aumentado de peso para os 960 g. Foi então instituído tratamento para o linfoma com prednisona na dose de 0,5 a 2,5 mg/kg por via oral, cada 24 horas. Outros fármacos foram declinados pela dona que não quis avançar para um protocolo mais agressivo.

O animal não regressou para exames de reavaliação embora um posterior contacto com a dona tenha revelado que este tinha falecido cerca de uma semana após o início do tratamento.

11.3 - Caso clínico nº 3

Foi avaliado na Clínica Veterinária de Telheiras um papagaio cinzento (*Psittacus erithacus congolensis*) (figura nº 29), fêmea, com 3 anos de idade para consulta de segunda opinião relativamente ao estado clínico.

Figura nº 29 – Papagaio (*Psittacus erithacus congolensis*) na boxe de internamento



História clínica

Desde há dois meses que o animal apresentava, de forma intermitente uma perda de peso e queda de penas acentuada. Quando se apresentou à consulta a queda de penas não era tão pronunciada, mas o animal apresentava-se magro. O dono referiu que o olho direito também se apresentava fechado de forma intermitente.

Exame clínico

O animal apresentava diarreia, anorexia, sonolência, prostração e tremores. O olho direito apresentava corrimento aquoso e prurido. O seu peso era de 252 g. Os restantes achados do exame clínico eram normais.

Diagnósticos diferenciais:

Os diagnósticos diferenciais para este animal incluíam infecção por *Chlamydophila psittacii* causadora de emaciação, sinusites, diarreia e ocasionalmente de conjuntivite; infecção por *Aspergillus sp.*, que apesar de afectar principalmente o aparelho respiratório, numa fase inicial pode causar apenas emaciação e prostração; infecção por *Mycoplasma sp.* que pode infectar o fígado podendo causar diarreia ou afectar os seios causando sinusite; disbiose intestinal que pode ser causa de diarreia; hipocalcémia que é uma síndrome comum em papagaios cinzentos e na sua forma inicial pode apresentar sinais inespecíficos como os tremores, a prostração e a sonolência; infecção por Poxvírus (forma diftérica) que infecta o tracto gastrointestinal causando lesões diftéricas podendo originar sinais clínicos idênticos aos apresentados por este papagaio; e infecção por vírus da doença de Pacheco que afecta

principalmente os hepatócitos e, quando não causa morte súbita, pode causar sinais clínicos tão inespecíficos como diarreia, anorexia, conjuntivite e tremores.

Tratamento inicial e seguimento

O papagaio foi mantido em regime de internamento para ser alimentado com papa adequada a papagaios, através de sonda gastroesofágica rígida, de forma a combater-se a desnutrição.

Foi instituído um tratamento com 25 mg/kg de doxiciclina por via oral de 12 em 12 horas para ajudar no tratamento de uma possível infecção bacteriana. A escolha deste antibiótico bacteriostático relacionou-se com o facto deste ser o tratamento de eleição para a clamidiose, ter excreção pelas fezes na forma de um conjugado inactivo o que não iria interferir com a flora intestinal no caso de haver disbiose e ao mesmo tempo por não interferir com a função de outros órgãos. O tratamento incluía ainda 0,5 ml de um probiótico (Pro-enteric®) por via oral três vezes por dia para tratar uma possível disbiose intestinal; 4 ml/kg de cálcio em xarope por via oral duas vezes por dia para tratar uma possível hipocalcémia e repor possíveis falhas alimentares; 0,4 ml/kg de complexo multivitamínico por via intramuscular para compensar as carências da alimentação inadequada do animal.

Exames complementares

Na Clínica Veterinária onde o animal tinha sido examinado foram realizados exames complementares que o dono mostrou dois dias mais tarde. Estes incluíam: hemograma cujos resultados mostravam uma leucopénia com heteropénia, linfocitose e monocitose e uma anemia ligeira; um perfil analítico sérico (creatinina e alanina aminotransferase) sem alterações significativas e um PCR para detecção de ADN de *Clamydophila psittacii* cujo resultado foi negativo.

No dia seguinte à admissão do animal no internamento o seu exame clínico mantinha-se inalterado. Foi então efectuada uma citologia da cloaca a partir de um esfregaço. Após coloração com Diff-Quick e observação microscópica deste verificou-se a presença de algumas leveduras e alimentos não digeridos, o que excluía a possibilidade de disbiose intestinal. Foi também realizado um novo perfil analítico sérico que demonstrou um aumento nos níveis de aspartato aminotransferase (408 UI/L; limites de referência = 28-200 UI/L).

Diagnósticos diferenciais

Com os exames complementares entretanto efectuados foram excluídos alguns diagnósticos diferenciais à lista anteriormente apresentada. No entanto outros foram acrescentados. Assim a lista actual inclui infecção por *Aspergillus sp.*, infecção por *Mycoplasma sp.*, hipocalcémia, infecção por Poxvírus, infecção hepática por vírus da doença de Pacheco ou polioma vírus, neoplasia primária ou secundária ou intoxicação,

nomeadamente por aflotoxinas. A hipótese de infecção/intoxicação por aflotoxinas não é muito provável neste caso uma vez que esta ave era alimentada com ração comercial e não com sementes.

Tratamento e seguimento

Uma vez que se excluiu a hipótese de clamidiose, o tratamento antibiótico administrado foi alterado para enrofloxacina na dose de 7,5 a 15 mg/kg, por via intramuscular, uma vez por dia. A enrofloxacina possui um largo espectro de acção e boa penetração tecidual o que permitiria um melhor tratamento de uma possível infecção bacteriana, além de estar indicada para o tratamento de *Mycoplasma sp.*

Para tratar a afecção hepática foi adicionada à medicação inicial a lactulose na dose de 3 ml/kg por via oral, duas vezes por dia, por estar descrito que, em aves esta ajuda a normalizar os parâmetros hepáticos.

Foi mantida a administração de probiótico apesar de ter sido afastada a hipótese de disbiose intestinal. Pensou-se que este poderia ter efeitos benéficos no caso do papagaio ter outro tipo de afecção do tracto gastrointestinal ainda por diagnosticar.

Dois dias depois do internamento, o animal apresentava um ligeiro aumento de peso e as fezes normais mas o restante exame clínico mantinha-se inalterado. O seu olho apresentava menor quantidade de corrimento. Neste dia foi parada a administração de probiótico.

Quatro dias após o internamento o exame clínico do animal mantinha-se igual à excepção do peso, que tinha aumentado para 260 g, e do olho que se apresentava completamente fechado e com corrimento. Tendo em conta a evolução decidiu-se adicionar um tratamento para a conjuntivite constituído por 1 gota em cada olho de Neomicina + Polimixina B em gotas oftálmicas, uma vez por dia. Foi também detectado um intenso prurido nas narinas que se pensou poder ser devido a uma alergia ambiental pelo que se instituiu um tratamento com base em cetirizina na dose de 0,8 mg/kg, em suspensão oral, duas vezes por dia.

No quinto dia de internamento o animal apresentava novamente perda de peso apesar da sua alimentação ser suplementada com papa através de sonda gastroesofágica rígida numa tentativa de fazer o seu peso aumentar.

Exames complementares

Ao quinto dia após o internamento do animal foi possível efectuar-se um doseamento de cálcio sérico que não apresentava alterações (9 mg/dL; limites de referência = 7,0 a 9,5 mg/dL) excluindo a possibilidade de haver hipocalcémia.

Diagnósticos diferenciais

Após conhecermos os resultados do doseamento de cálcio sérico restavam-nos os seguintes diagnósticos diferenciais: infecção por *Aspergillus sp.*, infecção por *Mycoplasma*

sp., infecção por Poxvírus, infecção hepática por vírus da doença de Pacheco ou polioma vírus ou neoplasia primária ou secundária.

Tratamento e seguimento

Foi decidido suspender a suplementação de cálcio que estava a ser administrada ao animal por se considerar desnecessária tendo em conta os últimos exames complementares realizados.

No sexto dia após o início do internamento o estado clínico do animal apresentava-se estável, sendo o peso igual ao do dia em que deu entrada na Clínica.

Exames complementares

Seis dias após o animal ter dado entrada na Clínica Veterinária foi possível fazer uma radiografia em projecção laterolateral (figura nº 30) e outra em projecção dorsoventral (figura nº 31), uma vez que este já não apresentava tanto stress à manipulação. Nestas verificou-se existir hepatomegália, aumento do volume renal e ligeira opacidade dos sacos aéreos.

Figura nº 30 – Radiografia na projecção laterolateral direita do papagaio (*Psittacus erithacus congolensis*).

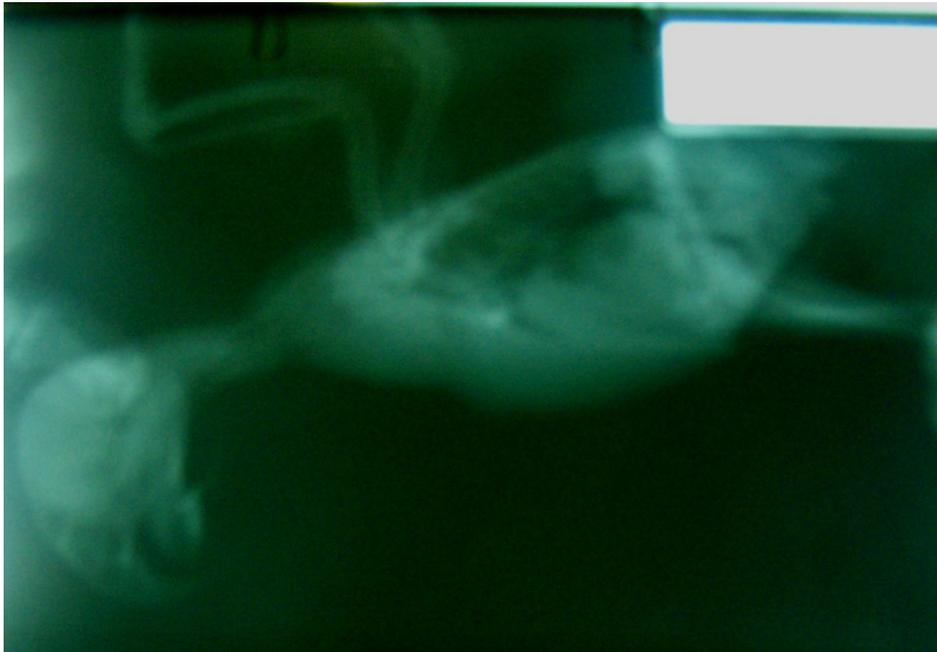


Figura nº 31 – Radiografia na projecção ventrodorsal do papagaio (*Psittacus erithacus congolensis*).



Tratamento e seguimento

Com os resultados da radiografia não pudemos excluir nenhum diagnóstico diferencial pelo que o tratamento também se manteve inalterado.

Ao sétimo dia, o animal tinha ganho peso apesar do seu exame clínico ter piorado. Apresentava os olhos permanentemente fechados, bem como uma prostração e anorexia mais acentuadas. Foi decidido aumentar a suplementação com papa através de sonda gastroesofágica rígida.

Exames complementares

Ao sétimo dia foi possível retirar-se mais uma amostra de sangue ao papagaio, tendo parte sido enviada para realização de um proteinograma de forma a eliminar a hipótese de infecção por *Aspergillus sp.*. Este revelou hipoproteïnemia, hipoalbuminémia, aumento da α 1-globulina e da α 2-globulina (tabela nº 27). Estas alterações eliminam a possibilidade de o animal possuir uma infecção por *Aspergillus sp.*. Quando estão infectadas por *Aspergillus sp.* as aves apresentam tipicamente hipoalbuminémia e gamaglobulinémia, o que não era o caso deste papagaio.

Tabela nº 27 – Parâmetros alterados no proteinograma do papagaio (*Psittacus erithacus congolensis*).

Parâmetro	Valor observado	Unidades	Intervalo de referência
Proteínas totais	2,85	g/dL	3,0 – 4,6
Albumina	0,9	g/dL	1.57-3.23
α 1-globulina	1,0	g/dL	0.02-0.27
α 2-globulina	0,2	g/dL	0.05-0.25

Foi ainda realizado um hemograma manual a partir de um esfregaço de sangue uma vez que o hemograma que o dono nos mostrou não apresentava quaisquer valores para os parâmetros. Neste observou-se leucopénia (4800/ μ L; limites de referência = 5000 a 23000/ μ L) e heterófilos raros (limites de referência = 30-75%). Estes valores eliminaram a hipótese de infecções bacterianas ou fúngicas, situações nas quais os leucócitos estariam elevados.

Diagnósticos diferenciais

Os últimos exames complementares permitiram-nos eliminar alguns diagnósticos diferenciais mas ainda restaram a infecção por Poxvírus, a infecção hepática por vírus da doença de Pacheco ou polioma vírus e a neoplasia primária ou secundária.

Tratamento e seguimento

A partir do oitavo dia o animal voltou a perder peso, apresentava anorexia ligeira, continuava prostrado mas com menos prurido nas narinas. Após informar-se o dono que a única forma de avançar no diagnóstico seria efectuar-se uma biópsia hepática através de endoscopia abdominal ou de cirurgia, ele concordou que seria demasiado arriscado efectuar esses procedimentos nesta fase, tendo em conta o estado geral em que a ave se encontrava. Decidiu-se então dar alta ao animal mantendo-se a medicação com 0,8 mg/kg de cetirizina em suspensão oral duas vezes por dia, 3 ml/kg de lactulose por via oral duas vezes por dia e suplementação da alimentação com papa apropriada a papagaios por via oral. O tratamento com gotas oftálmicas foi suspenso uma vez que os donos tinham dificuldade em administrá-las e o animal não apresentou melhoras consistentes com a sua administração durante o internamento. A terapêutica antibiótica foi também suspensa uma vez que as análises excluíram a possibilidade de haver uma infecção bacteriana.

Três dias após ter tido alta o papagaio faleceu em casa durante a noite. Foi realizada uma necrópsia. Os resultados demonstraram que o proventrículo se apresentava aumentado, de parede espessada, coloração pálida e submucosa friável (figura nº 33). O ventrículo estava aumentado e pálido e com mucosa friável. O intestino encontrava-se dilatado, com espessamento da parede e deslocado caudalmente devido à organomegália de vários órgãos abdominais. Havia hepatomegália e a cor do fígado era amarelada (figura nº 32). No aparelho respiratório observava-se um ligeiro aumento da opacidade dos sacos aéreos. No aparelho urinário encontrou-se aumento do volume de ambos os rins e palidez dos lobos cranial e médio (figura nº 34). O lobo caudal dos rins apresentava alterações muito marcadas de estrutura e coloração, sendo esta muito heterogénea. O baço encontrava-se extremamente aumentado o que sugeria a presença de uma doença infecciosa ou neoplásica.

Figura nº 32 – Imagem de necrópsia do papagaio mostrando o fígado com cor amarelada



Figura nº 33 – Imagem de necrópsia do papagaio mostrando o coração (seta verde) e proventrículo aumentado e pálido (seta azul)

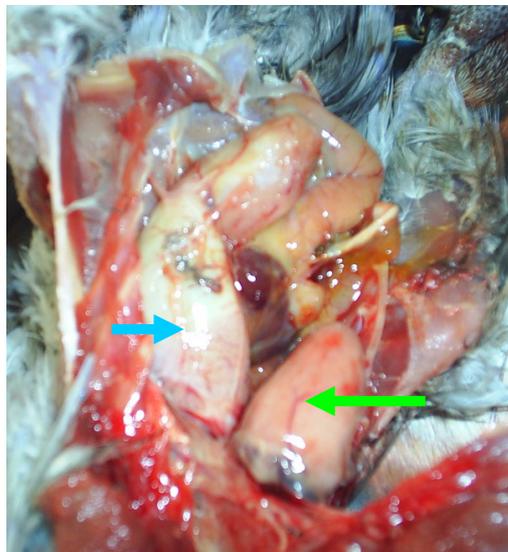
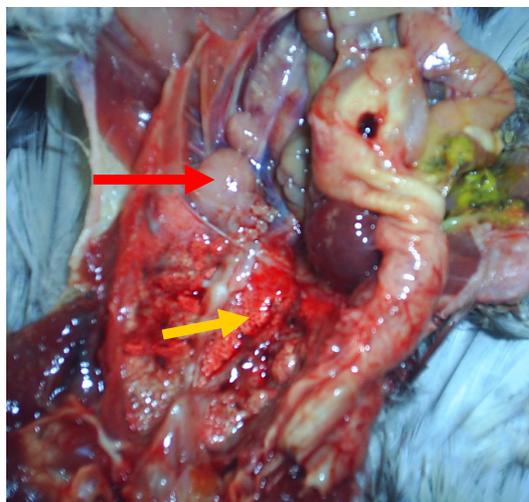


Figura nº 34 – Imagem de necrópsia do papagaio mostrando o pulmão (seta amarela) e o rim pálido e aumentado de volume (seta vermelha)



Foram retiradas amostras de fígado, rim, intestino e proventrículo para análise histopatológica (anexo 5).

A observação microscópica das amostras do fígado detectou focos de necrose e imagens frequentes de picnose, cariorréxis e hiperchromatose da membrana nuclear dos hepatócitos, bem como infiltração dispersa de células linfóides no órgão (figura nº 35). Na amostra de rim era visível infiltração intersticial por células linfóides, com subsequente destruição do parênquima tubular (figuras nº 36 e 37). As células linfóides apresentavam também picnose nuclear.

As lesões observadas sugeriram ter ocorrido necrose hepática difusa com infiltração linfóide, igualmente patente no baço e rim. A possibilidade da morte ter ocorrido em consequência de linfoma foi considerada elevada, existindo ainda a possibilidade de que o processo poderá corresponder a um quadro de doença de Marek. Esta hipótese ganha consistência se o animal havia mantido contacto com galináceos ou com pessoas que contactem com este tipo de aves uma vez que estas são comumente afectadas por esta doença. O vírus da doença de Marek é oncogénico podendo causar linfoma nas galinhas.

Figura nº 35 – Imagem da análise histopatológica do papagaio mostrando o fígado com necrose e infiltrados de linfócitos neoplásicos. HE x 400 (FMV, 2008)

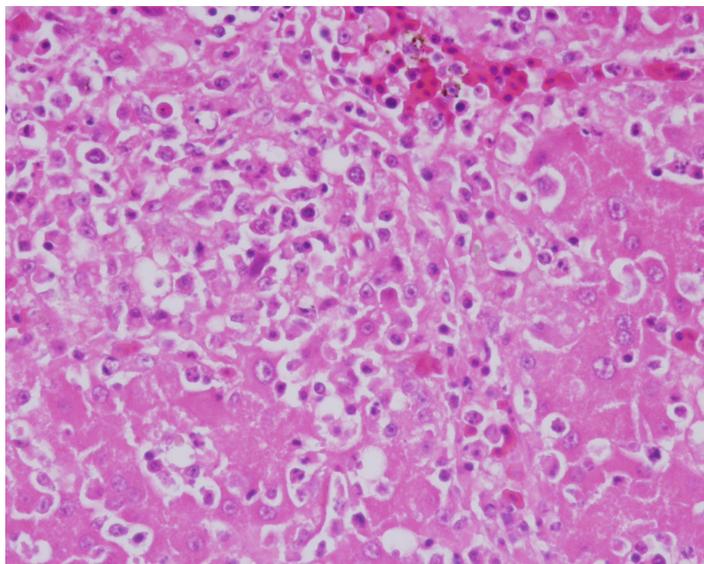


Figura nº 36 – Imagem da análise histopatológica do papagaio mostrando o rim com infiltração de linfócitos neoplásicos HE x 400 (FMV, 2008)

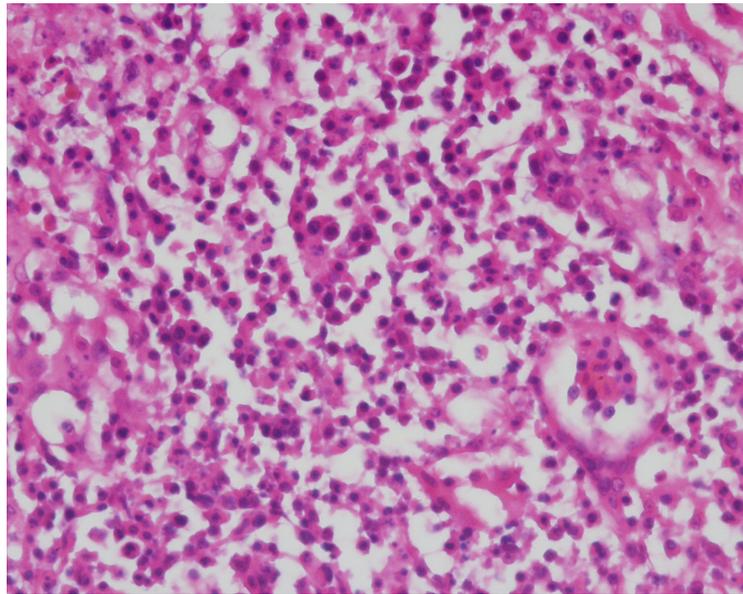
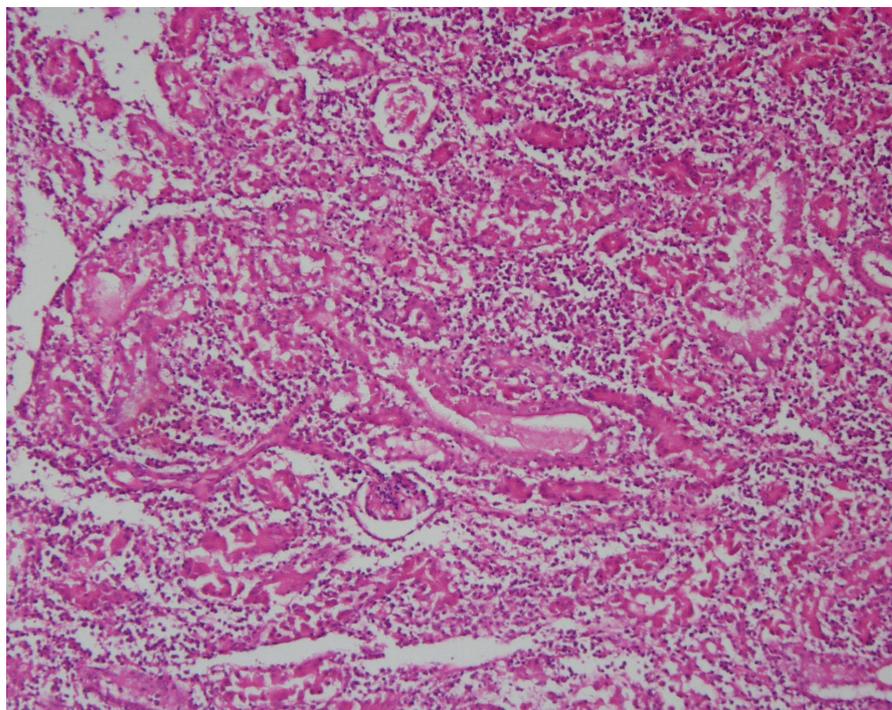


Figura nº 37 – Imagem da análise histopatológica do papagaio mostrando o rim com infiltração de linfócitos neoplásicos. HE x100 (FMV, 2008)



12 - Discussão dos casos clínicos

Os casos clínicos apresentados tentam servir de exemplo do que pode ser encontrado na prática clínica e do que pode ser feito em relação ao diagnóstico e tratamento dos animais com linfoma.

No caso nº 1 é apresentado um linfoma canino. O cão apresentou uma idade que encaixa na faixa etária mais frequentemente descrita nos estudos e é também um exemplar de uma raça considerada predisposta a esta patologia.

A apresentação clínica com linfadenopatia periférica generalizada é igualmente uma das mais comuns nesta espécie. Além disso foi posteriormente verificado que o linfoma encontrado no cão era um linfoma multicêntrico, através da detecção da patologia disseminada aquando dos vários exames. A perda de peso acentuada que se verificou era, muito provavelmente, devida à caquexia paraneoplásica que ocorre nos casos de linfossarcoma.

O diagnóstico definitivo foi feito com biópsia incisional. Apesar deste ter sido considerado adequado, o ideal seria a biópsia excisional. A análise histopatológica demonstrou tratar-se de um linfoma de células malignas com alto índice mitótico, o que, só por si indicava um prognóstico pouco favorável, apesar de também significar uma resposta mais rápida no início da quimioterapia. Em termos de estadiamento poderá classificar-se este linfoma no estadio IIIb da OMS.

A administração de fosfato de dexametasona três semanas antes da biópsia pode ter influenciado os resultados encontrados, visto tratar-se de um corticosteróide, fármaco usado no tratamento do linfoma. Os resultados da análise histopatológica podiam ter demonstrado um linfoma com maior grau de malignidade caso não tivesse sido previamente administrada esta droga.

Não foram usados métodos imunohistoquímicos para classificar este linfoma uma vez que no nosso País estes não estão disponíveis por rotina e as eventuais vantagens que esta classificação traria em termos de tratamento e prognóstico actualmente não compensariam o preço que o dono teria de pagar.

Para o tratamento foi escolhido inicialmente um protocolo quimioterápico COP, que é menos agressivo mas bastante eficaz. Com o protocolo COP conseguiu-se induzir e manter a remissão. A versão utilizada é uma das possíveis, sendo neste caso a fase de manutenção feita apenas com vincristina e prednisona.

Não se optou inicialmente por um protocolo que incluísse a doxorubicina uma vez que esta aumentaria a toxicidade, o número de vezes que o paciente teria de ir à Clínica Veterinária e também o custo do tratamento, tudo factores negativos a pesar na decisão do dono. Há ainda a ter em conta que se a doxorubicina fosse utilizada, assim que ocorresse uma recaída e tivesse de ser usado um protocolo de resgate, teria provavelmente de ser

escolhido um mais complexo o que tornaria mais difícil a sua aceitação por parte do dono do animal.

Quando começou a existir resistência a estes fármacos foi então iniciado um protocolo CHOP, que junta ao anterior a doxorubicina. Este medicamento é indicado quando já existe resistência aos do protocolo COP por actuar por um mecanismo diferente.

É possível que se não fosse o aparecimento de uma doença concomitante que levou ao falecimento precoce do animal, esta segunda remissão se mantivesse estável durante mais tempo, uma vez que o animal estava a apresentar melhorias significativas.

A paralisia da laringe é uma patologia relativamente comum em cães idosos da raça grande. Pode ser causada por massas envolvendo a cavidade torácica anterior ou a zona cervical ventral que podem originar lesões dos nervos laríngeos recorrentes. Pode ser também o sinal predominante em cães com miopatia-polineuropatia, sendo as polineuropatias resultantes de endocrinopatias. Neste caso pode colocar-se a hipótese de a paralisia da laringe ser consequência de linfoma mediastínico ou submandibular ou de uma polineuropatia. Na origem das dificuldades respiratórias do animal pode estar ainda um aumento de peso causado pela administração prolongada de prednisona. Infelizmente tal não pode ser comprovado por ausência de exame pós-morte.

Estes factores, bem como o mau prognóstico que o linfoma tinha, o risco e custos da cirurgia estiveram na base da decisão do dono de não permitir que esta se realizasse.

No caso do furão (caso clínico nº 2) a apresentação clínica também estava de acordo com a que é mais vezes observada em animais de idade semelhante à deste paciente. Claramente tratava-se de um caso de linfoma juvenil pois eram visíveis em ambos os exames imagiológicos massas mediastínicas, hepato e esplenomegália, associadas a envolvimento da maioria dos linfonodos abdominais.

O diagnóstico deveria ter sido confirmado por biópsia, pois a citologia não constitui o método mais fiável, não sendo esta realizável devido à oposição da dona, por receio de complicações. Na presença destas limitações podemos classificar este linfoma como multicêntrico, linfoblástico e situando-se no estadio 3 de acordo com as diferentes classificações possíveis. Seria portanto um linfoma de elevado grau de malignidade.

O emagrecimento rápido que o animal sofreu foi provavelmente consequência da caquexia paraneoplásica. No entanto, tendo em conta as limitações impostas pela dona relativamente ao tratamento, não foi possível avançar com uma dieta adequada à doença em causa. Em qualquer caso, esta síndrome não constitui um bom factor de prognóstico para o animal.

Não foi utilizado um tratamento mais agressivo, não só pela dificuldade que representa a administração de protocolos endovenosos nestes animais, mas principalmente devido à oposição por parte da dona. A recusa da dona prendeu-se com o facto de ter atravessado uma situação difícil com um familiar que padecia de uma neoplasia e por isso não ter capacidade psicológica para se comprometer no tratamento do seu animal. A opção pelo

tratamento com doses imunossupressoras de corticosteróides foi feita numa tentativa que o animal tivesse alguma qualidade de vida e não tivesse de vir demasiadas vezes à clínica veterinária.

Como seria de esperar tendo em conta o prognóstico do linfoma nos furões jovens e a classificação feita, o animal não teve um tempo de vida alongado.

No papagaio o diagnóstico definitivo acabou por ser feito apenas *post mortem*. A sintomatologia inespecífica tornou muito extensa a lista de diagnósticos diferenciais e o rol de exames complementares necessários para excluir alguns deles. Além disso, com estado debilitado em que o animal se encontrava quando deu entrada na clínica não seria possível a realização de uma biópsia hepática por endoscopia para obter um diagnóstico definitivo. Sendo assim, a única hipótese foi tentar excluir o máximo de diagnósticos diferenciais possíveis utilizando-se os métodos menos invasivos até chegarmos às hipóteses menos comuns de diagnóstico incluindo o linfoma.

No estado avançado em que a doença se encontrava seria muito difícil conseguir efectuar qualquer tipo de tratamento para melhorar a qualidade de vida do animal além do tratamento abrangente e sintomático que foi efectuado.

Os órgãos afectados pelo linfoma no papagaio estavam de acordo com o que se encontra descrito na bibliografia.

O diagnóstico *post mortem* serviu, neste caso, para confirmar as alterações histopatológicas que esta doença pode originar, correlacionar os sinais clínicos apresentados pelo animal em vida com as mesmas e fornecer informação de forma a que de futuro, num caso semelhante se possa actuar de forma mais precoce.

Comparando os 3 casos é possível verificar que todos os animais apresentavam linfomas de elevado grau de malignidade, apesar de no cão e no furão o linfoma ainda não se encontrar num estadio tão avançado como no papagaio. No caso do cão, o facto de certos órgãos não parecerem estar afectados provavelmente contribuiu para um melhor prognóstico. Pelo contrário, o facto de terem tido um diagnóstico mais tardio e de não ter sido utilizada quimioterapia, ou por só ter optado apenas por um tratamento paliativo, levou a que no papagaio e no furão respectivamente o tempo de vida fosse significativamente mais curto.

Foram também encontradas semelhanças entre a apresentação clínica do papagaio e do furão, provavelmente pelo envolvimento orgânico que ambos apresentavam.

É de realçar também que nas três espécies, os meios para obter o diagnóstico definitivo foram diferentes devido às especificidades características que cada uma apresenta. No papagaio e no furão os diagnósticos foram mais difíceis uma vez que os sinais clínicos apresentados eram muito inespecíficos relativamente aos do cão. Além disso, o estado mais avançado em que a doença se encontrava no furão e no papagaio, limitaram os tipos de exames complementares efectuados. Com efeito, os exames necessários para se obter um diagnóstico definitivo requeriam anestésias. Ora a realização de anestesia geral em animais

tão debilitados comportava riscos que não permitiram uma decisão favorável por parte dos donos. Foram também visíveis condicionantes próprias de cada espécie, por exemplo, a agressividade demonstrada pelo furão, que dificultava a sua manipulação, e as características anatómicas próprias que tornavam difícil a recolha de amostras de sangue.

Mesmo que se tivesse chegado a um diagnóstico definitivo, tanto no caso do furão como no do papagaio, a administração de quimioterapia estaria sempre muito limitada pelo comportamento e pela necessidade de realização de uma anestesia em ambos.

Ambos os casos descritos em animais exóticos foram de difícil resolução também devido à escassez de meios existentes em Portugal para realizar todas as análises complementares necessárias ao diagnóstico, à reduzida informação existente sobre o tratamento da doença na literatura e à insuficiente experiência com este tipo de patologia por apenas ter sido descrita recentemente nestas espécies.

13 - Conclusão

O estágio numa clínica onde são tratados simultaneamente animais de companhia tradicionais e animais de companhia exóticos correspondeu às minhas expectativas. Com efeito, permitiu-me adquirir novos conhecimentos e novas metodologias de trabalho, assim como aplicar os meus conhecimentos académicos.

Apercebi-me das dificuldades que existem no nosso país em termos de prática de clínica de espécies exóticas por falta de materiais cirúrgicos, fármacos, materiais de diagnóstico e recursos bibliográficos, além de estruturas que realizem análises laboratoriais específicas. Isto não nos permite por vezes avançar tanto em termos diagnósticos e de tratamento nestas espécies, tal como nas restantes mas aos poucos penso que estas dificuldades serão ultrapassadas dado o aumento do número de animais exóticos em Portugal.

Apreendi também que, na prática clínica de exóticos, além da necessidade de se possuir os conhecimentos médicos específicos, é também necessário conhecer bem os hábitos e necessidades de cada uma das espécies de forma a poder transmiti-los aos donos uma vez que estes, muitas vezes não estão devidamente informados. É também igualmente importante e necessário conhecer quais os aspectos legais da posse de determinadas espécies, de forma a poder-se informar os respectivos proprietários sobre o assunto e desencorajar a sua aquisição.

Ainda mais importante do que todos os aspectos mencionados foi a aprendizagem feita em relação à forma de comunicar com os proprietários dos animais. É de extrema importância o reconhecimento de que o sucesso do tratamento que instituímos em cada caso, depende igualmente ou até mais da ligação estabelecida entre o Médico Veterinário e o proprietário do animal do que dos próprios conhecimentos científicos que temos. Este aspecto assume um relevo ainda maior quando tratamos de casos oncológicos como os que aqui abordei, onde uma comunicação eficaz e clara deve ser efectuada continuamente.

No final do trabalho posso concluir que o estudo mais aprofundado acerca do linfoma permitiu-me aprender muito sobre a doença em geral, inclusive para além das espécies que aqui abordo. Foi uma excelente oportunidade para desenvolver o meu estudo acerca do tema da oncologia que foi abordado de forma insuficiente durante os anos da faculdade, pelo menos do ponto de vista médico.

O desenvolvimento do estudo dos casos clínicos permitiu-me também concluir que o linfoma é uma doença cada vez mais presente no dia-a-dia da Clínica Veterinária em Portugal. Como tal os clínicos deverão estar alertados de forma a este poder ser diagnosticado precocemente.

Sendo uma doença que afecta a maioria das espécies animais, em várias faixas etárias, se manifesta através das mais diversas apresentações clínicas, incluindo algumas muito inespecíficas, não deve ser esquecida aquando da elaboração dos diagnósticos diferenciais

para muitos casos clínicos. Além disso compreendi ser necessário investigar-se técnicas de diagnóstico alternativas de modo a que este se torne o menos invasivo e dispendioso possível, principalmente nas espécies exóticas, para que os donos não sejam relutantes à sua realização.

Relativamente às variadas classificações disponíveis para o linfoma, existe a necessidade de se chegar a um consenso acerca de qual a nomenclatura a utilizar internacionalmente em cada uma delas. Além disso esta deve ser feita de modo a permitir a comunicação facilitada entre os vários Médicos Veterinários de várias especialidades.

É também necessário continuar a desenvolver o estudo de mais e melhores tratamentos no sentido de dar cada vez maior tempo de vida e, acima de tudo, maior qualidade de vida aos pacientes que têm esta doença. Tal torna-se particularmente premente num contexto em que os donos são cada vez mais exigentes e informados, vendo no seu animal mais um membro da família e como tal solicitando todas as alternativas disponíveis. Além disso, tal também pode permitir que os avanços efectuados em termos de Medicina Veterinária possam ser importantes para a Medicina Humana.

Concluo com a certeza de que muito fica por dizer acerca do tema e com a esperança que este trabalho possa ser útil a quem o possa vir a ler futuramente.

14 - Bibliografia

- Alleman, A. R.. (2003). The cytologic diagnosis of lymphoma [Abstract]. In *Proceedings of Western Veterinary Conference 2003*. Acedido em Mar. 27, 2008, disponível em <http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx?CID=wvc2003&PID=pr03037&O=VIN>.
- Amara, K., Trimeche, M., Ziadi, S., Sriha, B., Mokni, M. & Korbi, S.. (2006). PCR-based clonality analysis of B-cell lymphomas in paraffin-embedded tissues: Diagnostic value of immunoglobulin κ and λ light chain gene rearrangement investigation [Abstract]. Acedido em Jun. 22, 2008, disponível em http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B7GW5-4JW7X2T-1&_user=10&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&_view=c&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=96e148f91bc107f8c19ce25194d2aea8.
- Antinoff, N. & Hahn, K.. (2004). Ferret oncology: Diseases, diagnostics and therapeutics, *Veterinary clinics exotic animal practice*, 7, 579-625.
- Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (2008). Glossário. Acedido em Jun. 22, 2008, disponível em <http://www.abrale.org.br/glossario/index.php?letra=L>.
- Berger, F. A. (2005). Rescue treatment for canine lymphoma [Abstract]. In *Proceedings of the 30th WSAVA Congress 2005*. Acedido em Mar. 3, 2008, disponível em <http://ivis.org/proceedings/wsava/2005/93.pdf>.
- Bergman, P. J.. (2007). Lymphoma: anything new? [Abstract]. In *Proceedings of the Latin American Veterinary conference 2007*, Acedido em Mar. 27, 2008, disponível em <http://ivis.org/proceedings/lavc/2007/bergman3.pdf>.
- Bergman, P. J.. (2007). Top 10 recent advances in veterinary oncology [Abstract]. In *Proceedings of the Latin American Veterinary conference 2007*, Acedido em Mar. 27, 2008, disponível em <http://ivis.org/proceedings/lavc/2007/bergman1.pdf>.
- Brenda. (2004). Ferret universe: Lymphoma/lymphossarcoma. Acedido em Mar. 3, 2008, disponível em <http://www.ferret-universe.com/health/lympho.asp>.
- Brewer, W. G.. (2003). Clinical approach to canine lymphoma [Abstract]. In *Proceedings of Western Veterinary Conference 2003*, Acedido em Mar. 27, 2008, disponível em <http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx?CID=wvc2003&PID=pr03228&O=VIN>.
- Brunker, J. D. & Hoover, J. P.. (2007). B-cell lymphoma in a dog with ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*) and systemic histoplasmosis (*Histoplasma capsulatum*), *The Canadian Veterinary Journal*, 48; 292-295. Acedido em Mar. 27, 2008, disponível em <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1800954>.
- Camacho, J.. (2003). Fisiopatologia tumoral. In *Curso de oncologia en pequeñas especies*, Cidade do México: AMVEPEAMCM.
- Carpenter, J. W.. (2004). *Exotic animal formulary*. (3rd ed). Pennsylvania: W.B. Saunders Company.
- Chun, R.. (2006). Canine lymphoma: managing without maintenance chemotherapy [Abstract]. In *Proceedings of the North American Veterinary Conference 2006*. pp. 764-767. Orlando: NAVC.
- Chun, R.. (2004). Canine lymphoma: what is the best chemotherapy protocol? [Abstract]. In *Proceedings of Western Veterinary Conference 2004*, Acedido em Mar. 27, 2008, disponível em <http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx?CID=wvc2004&PID=pr05425&O=VIN>.

- Correia, J.. (2005). *Contribuição para o estudo do linfoma maligno no cão*. Tese de Doutoramento. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade Técnica de Lisboa.
- Davenport, D. J.. (2006). The use of nutraceuticals in cancer therapy [Abstract]. In *Proceedings of the North American Veterinary Conference 2006*. pp. 777-780. Orlando: NAVC.
- Day, M. J.. (2004). Differential diagnosis of lymphadenopathy [Abstract]. In *Proceedings of 29th World Small Animal Veterinary Congress 2004*. Acedido em Mar. 27, 2008, disponível em <http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx?CID=wsava2004&PID=pr08596&O=VIN>.
- Dobson, J. M. & Lascelles, B. D.. (2003). *BSAVA Manual of canine and feline oncology*. (2nd ed.). Inglaterra: BSAVA.
- Fan, T. M.. (2007). Hypercalcemia of malignancy: diagnosis and management [Abstract]. In *Proceedings of the North American Veterinary Conference 2007*. pp. 792-794. Orlando: NAVC.
- Filippich, L. J. & Charles, B. G.. (2004). Current research in avian chemotherapy, *Veterinary clinics exotic animal practice*, 7, 821-831.
- Fisher, P.G.. (2005). Pet care veterinary hospital: senior ferret care. Acedido em Mar. 3, 2008, disponível em <http://www.petcarevb.com/old.html>.
- Faculdade de Medicina Veterinária (2008). Acedido em Mar. 28, 2008, disponível em www.fmv.utl.pt/atlas/ap_resp/resp_058.htm
- Garner, M. M.. (2006). Overview of tumors: section II. In Harrison, G. J., Lightfoot, T. L.. *Clinical avian medicine: volume II*. Palm beach: Spix Publishing, Inc.
- Graham, J. E., Kent, M. S. & Théon, A.. (2004). Current therapies in exotic animal oncology, *Veterinary clinics exotic animal practice*, 7, 757- 781.
- Groshek, C. M.. (2006). Wielka encyklopedia. Acedido em Maio 25, 2008. Disponível em <http://www.wielkaencyklopedia.com/pt/wiki/Imagem:XenoFerret.jpg.html>.
- Hahn, K.. (2003). Lymphoma: good COP, bad COP [Abstract]. In *American College of Veterinary Internal Medicine Forum*. Acedido em Mar. 27, 2008, disponível em <http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx?CID=acvim2002&PID=pr01536&O=VIN>.
- Hammer, A. S., Williams, B., Dietz, H. H. & Hamilton-Dutorr, S. J.. (2007). High-throughput immunophenotyping of 43 ferret lymphomas using tissue microarray technology, *Veterinary pathology*, 44, 196-203.
- Harrison, G. J. & Lightfoot, T. L.. (2006). *Clinical avian medicine: volume II*. Palm beach: Spix Publishing, Inc.
- Hernandez-Divers, S. M.. (2005). Ferret diseases [Abstract]. In *Proceedings of the 30th WSAVA Congress 2005*. Acedido em Mar. 3, 2008, disponível em <http://ivis.org/proceedings/wsava/2005/6.pdf> .
- Hines, R.. (2006). Lymphoma and lymphosarcoma in your ferret. Acedido em Mar. 3, 2008, disponível em <http://www.2ndchance.info/lymphomaferret.htm>.
- Kent, M. S.. (2004). The use of chemotherapy in exotic animals, *Veterinary clinics exotic animal practice*, 7, 807-820.
- Khanna, C.. (2005). Novel treatment options for the veterinary cancer patient [Abstract]. In *Proceedings of the 30th WSAVA Congress 2005*. Acedido em Mar. 3, 2008, disponível em <http://ivis.org/proceedings/wsava/2005/94.pdf>.

- Kim, I., Tarpley, H.L., Sousa, R. S. & Latimer, K.S.. (2005). Veterinary Clinical Pathology Clerkship Program: Lymphocytic Lymphoma in a Ferret with a History of Pancreatic Islet Cell Tumor and Adrenal Tumor: A Case Study. Acedido em Mar. 3, 2008, disponível em <http://www.vet.uga.edu/VPP/clerk/kim/index.php>.
- Kisseberth, W. C.. Controversies in diagnosis, staging and treatment of canine lymphoma [Abstract]. In *Proceedings of ACVIM 2003*. Acedido em Mar.28, 2008, disponível em <http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx?CID=acvim2003&PID=pr04066&O=VIN>.
- Kitchell, B.E.. (2005). Practical chemotherapy: an overview [Abstract]. In *Proceedings of 30th World Small Animal Veterinary Congress 2005*. Acedido em Mar. 11, 2008, disponível em <http://ivis.org/proceedings/wsava/2005/88.pdf>.
- Legendre, A. M.. (2003). The treatment of canine and feline lymphoma [Abstract]. In *Proceedings of ACVIM 2003*. Acedido em Mar.28, 2008, disponível em <http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx?CID=acvim2003&PID=pr03876&O=VIN>.
- Legendre, A. M.. (2003). The use of chemotherapy drugs in practice [Abstract]. In *Proceedings of ACVIM 2003*. Acedido em Mar.28, 2008, disponível em <http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx?CID=acvim2003&PID=pr03875&O=VIN>.
- Lorimier, L.. (2007). Canine indolent lymphomas [Abstract]. In *Proceedings of the North American Veterinary Conference 2007*. pp. 787-788. Orlando: NAVC.
- Mayer, J.. (2006). Diagnostic work-up of the anemic ferret [Abstract]. In *Proceedings of the North American Veterinary Conference 2006*. pp.1746-1747. Orlando: NAVC.
- Mayer, J.. (2006). Management of ferrets with multiple pathologies [Abstract]. In *Proceedings of the North American Veterinary Conference 2006*. p.1750. Orlando: NAVC.
- Mayer, J.. (2006). Update on ferret lymphoma [Abstract]. In *Proceedings of the North American Veterinary Conference 2006*. pp.1748-1749. Orlando: NAVC.
- Mealey, K.. (2003). Do glucocorticoids induce multidrug resistance? [Abstract]. In *Proceedings of ACVIM 2003*. Acedido em Mar.28, 2008, disponível em <http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx?CID=acvim2003&PID=pr04078&O=VIN>.
- Meleo, K. A.. (2003). Rescue protocols for lymphoma [Abstract]. In *Proceedings Western Veterinary Conference 2003*. Acedido em Mar.28, 2008, disponível em <http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx?CID=wvc2003&PID=pr03229&O=VIN>.
- Mills, J.. (2006). Wikimedia commons. Acedido em Maio 20, 2008. Disponível em http://commons.wikimedia.org/wiki/Image:Lymphoma_in_golden.JPG.
- Milner, R.. (2003). Canine lymphoma relapses: what to do next? [Abstract]. In *Proceedings of 28th Annual Congress of the World Small Animal Veterinary Association*. Acedido em Mar. 27, 2008, disponível em <http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx?CID=wsava2003&PID=pr06673&O=VIN>.
- Moore, A. S.. (2005). *Lymphoma in dogs* [Abstract]. In *Proceedings of 30th World Small Animal Veterinary Congress 2005*. Acedido em Mar. 27, 2008. disponível em <http://ivis.org/proceedings/wsava/2005/90.pdf>.
- Moore, A. S.. (2007). Environmental causes of cancer in pets [Abstract]. In *Proceedings of 32nd World Small Animal Veterinary Congress 2007*. Acedido em Mar. 27, 2008,

disponível

em

http://ivis.org/proceedings/Wsava/2007/pdf/28_20070329144633_abs.pdf.

- Moore, A. S. & Frimberger, A. E.. (2008). A review of lymphoma, the most common haematopoietic malignancy in dogs, also the most responsive to chemotherapy. *The veterinarian*. Acedido em Maio 25, 2008. disponível em <http://www.theveterinarian.com.au/clinicalreview/article674.asp>.
- Morrisson, W. B.. (2007). A fresh look at lymphoma in dogs and cats [Abstract]. In *Proceedings of the North American Veterinary Conference 2007*. p.803-805. Orlando: NAVC.
- Morrisson, W. B.. (2007). How I treat lymphoma [Abstract]. In *Proceedings of the North American Veterinary Conference 2007*. p.800-802. Orlando: NAVC.
- Neiger, R.. (2005). Hypercalcaemia: cause and therapy [Abstract]. In *Proceedings of 50^o Congresso Nazionale Multisala SCIVAC 2005*. Acedido em mar. 27, 2008, disponível em http://ivis.org/proceedings/scivac/2005/Neiger1_en.pdf?LA=1.
- Nelson, R. W. & Couto, C. G.. (2003). *Small animal internal medicine*. (3rd Ed.). USA: Mosby Inc.
- Ogilvie, G. K.. (2004). Canine lymphoma: protocols for 2004 [Abstract]. In *Proceedings of 29th World Small Animal Veterinary Congress 2004*. Acedido em Mar. 27, 2008, disponível em <http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx?CID=wsava2004&PID=pr08710&O=VIN>.
- Ogilvie, G. K.. (2006). Nutrition and cancer: frontiers for cure! [Abstract]. In *Proceedings of 31st World Small Animal Veterinary Congress 2006*. pp. 575-578. Prague: WSAVA
- Ogilvie, G. K.. (2006). Standards of care (how I treat) canine lymphoma [Abstract]. In *Proceedings of 31st World Small Animal Veterinary Congress 2006*. pp. 88-90. Prague: WSAVA
- Plumb, D. C., (Ed.). (2005). *Plumb's veterinary drug handbook*. (5th ed.). Wisconsin: Pharmavet inc.
- Raskin, R. E.. (2004). Exotic pet cytology: a new and not well known field of interest [Abstract]. In *Proceedings of 48^o Congresso Nazionale Multisala SCIVAC 2004*. pp. 100-101. Rimini.
- Raskin, R. E.. (2006). *Subclassification of lymphomas using surface markers [Abstract]*. In *Proceedings of 31st World Small Animal Veterinary Congress 2006*. pp. 670-671. Prague: WSAVA
- Revill, D. R.. (2004). Tumours in pet birds. *Veterinary clinics exotic animal practice*, 7, 537-560.
- Rutley, M. & MacDonald, V.. (2007). Managing the canine lymphosarcoma patient in general practice, *The Canadian Veterinary journal*, 48, 977-979.
- Saunders, G. K. & Thomsen, B. V.. (2006). Lymphoma and *Mycobacterium avium* infection in a ferret (*Mustela putorius furo*), *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 18, 513-515.
- Suzano, S., Sequeira, J. & Rocha, N.. (2008). Punção aspirativa por agulha fina (PAAF) nos linfomas caninos - revisão, *Clínica veterinária*, 72, 70-76. Acedido em Ago. 30, 2008, disponível em <http://www.editoraguara.com.br/cv/ano13/cv72/cv72.htm>
- Simon, D.. (2006). Malignant lymphoma in the dog: short and long term chemotherapy [Abstract]. In *Proceedings of the North American Veterinary Conference 2006*. pp. 832 - 833. Orlando: NAVC

- Smith, K. L.. (2006). Owner requests check lump: common tumours in private practice [Abstract]. In *Proceedings of the North American Veterinary Conference 2005*. pp.108-110. Orlando: NAVC.
- Sözmen, M., Tasca, S., Carli, E., Lorenzi, D., Furlanello, T. & Caldin, M.. (2005). Use of fine needle aspirates and flow cytometry for the diagnosis, classification and immunophenotyping of canine lymphomas, *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 17, 323-329
- Teske, E.. (2004). Paraneoplastic syndromes [Abstract]. In *Proceedings of 29th World Small Animal Veterinary Congress 2004*. Acedido em Mar. 27, 2008, disponível em <http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx?CID=wsava2004&PID=pr08712&O=VIN>.
- Valli, V. E., Jacobs, R. M., Parodi, A. L., Vernau, W. & Moore, P. F.. (2002). Histologic classification of hematopoietic tumors of domestic animals. In World Health Organization international histologic classification of tumors of domestic animals. pp. 25-26. WHO
- Valli, V. E., Vernau, W., Lorimier, L.-P., Graham, P. S. & Moore, P. F.. (2006). Canine indolent nodular lymphoma, *Veterinary pathology*, 43, 241-256
- Valiñas, M.. (2003). Quimioterapia : conceptos básicos. In *Curso de oncologia en pequeñas especies*, Cidade do México: AMVEPEAMCM.
- Wellman, M.. (2007). Cytology of lymphoid tumours [Abstract]. In *Proceedings of Southern European Veterinary Conference 2007*, Acedido em Mar. 11, 2008, disponível em <http://ivis.org/proceedings/sevc/2007/wellman1/>.
- Williams, B.H.. (2003). Last dance - malignant lymphoma in ferrets. Acedido em Mar. 3, 2008, disponível em www.afip.org/consultation/vetpath/ferrets/PDF/Lymphoma_Ferrets.pdf.
- Williams, B. H.. (2003). Non-endocrine neoplasia in ferrets [Abstract]. In *Proceedings of the Western Veterinary Conference 2003*. Acedido em Mar. 3, 2008, disponível em <http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx?CID=wvc2003&PID=pr03405&O=VIN>.

Anexos

1 - Relatório da análise anatomopatológica realizada ao fragmento de linfonodo do cão

Microscopia

As secções estudadas mostram uma infiltração celular difusa e densa do tecido glanglionar, que altera completamente a sua arquitectura (não se define córtex e medula e observa-se infiltração capsular). Trata-se de uma população de células linfoblásticas, de tamanho grande, com núcleo redondo e de contorno irregular, cromatina rugosa e nucléolo central evidente. O índice mitótico é elevado nesta população celular (> 5 a 400x) e observam-se figuras mitóticas atípicas.

Diagnóstico

Linfoma (linfossarcoma)

Comentário

A imagem histológica corresponde a uma proliferação neoplásica maligna de células linfóides imaturas que alteram completamente a arquitectura ganglionar (infiltração difusa). São processos neoplásticos com prognóstico grave a médio-longo prazo (geralmente meses), mas que podem responder de forma parcial a diferentes protocolos de quimioterapia, conseguindo-se geralmente um prolongamento e melhoria da qualidade de vida do animal.

Actualmente temos uma classificação clínica do linfoma canino baseada no número de linfonodos e tecidos afectados pelo processo neoplástico, aplicando-se a quimioterapia tendo em conta essa classificação. Considera-se um estado inicial da doença (estadio I) quando só um linfonodo ou um órgão se encontra afectado; o estadio II quando diferentes linfonodos numa região corporal estão afectados; estadio III quando existe uma linfadenopatia generalizada; estadio IV quando, para além do quadro correspondente ao estadio III, também o fígado e/ou o baço se encontram afectados; o estadio V corresponde às características de qualquer dos outros estadios, acrescido da presença de células neoplásticas no sangue circulante, medula óssea e/ou outros órgãos.

2 – Relatório da citologia geral realizada na amostra de linfonodo do cão

Características da amostra:

Amostra	Gânglio
Material recebido	Duas amostras citológicas sem coloração
Processo	Coloração de Papanicolau e Diff-Quick

Diagnóstico

Citologia negativa para células atípicas.

O fundo do gânglio linfático apresentava elementos polimórficos em diversos estádios de maturação. Verifica-se a presença de macrófagos no centro germinativo

3 – Relatório do mielograma realizado no cão

Resultado

Celularidade muito destruída, as escassas áreas de valor são constituídas pelas 3 séries hematopoiéticas.

Conclusão

Não se observam Leishmanias nem outros hemoparasitas.

4 - Relatório da ecografia realizada no furão



ELSA PEREIRA
CLÍNICA VETERINÁRIA

DEPARTAMENTO DE ECOGRAFIA

Nome do Animal: Simba

Raça:

Nome do dono: Sra. Margarida Faia

Veterinário assistente: Dra. Maria João Costa

Espécie: Furão

Idade: 1 ano

Exame ecográfico abdominal :

Bexiga distendida com conteúdo anecogénico e sem sedimento.

Baço hipertrofiado com ecogenicidade difusa diminuída relativamente à do fígado.

Linfonodos esplénicos hipertrofiados apresentam limites regulares e definidos, mas a forma é arredondada e a ecogenicidade é mista.

Estômago com conteúdo. Intestinos com conteúdo alimentar fluido, apresentam motilidade normal.

Rim esquerdo com arquitectura mantida, boa definição da junção cortico-medular e cápsula regular.

Rim direito apresenta dimensões muito superiores às observadas no contralateral, relação entre cortical e medular alterada assim como as respectivas ecogenicidades.

Fígado apresenta bordos arredondados, sinal de hipertrofia com ecogenicidade difusa ligeiramente aumentada, comparativamente à ecogenicidade do baço.

Linfonodos hepáticos hipertrofiados, forma arredondada e ecogenicidade mista.

Não se observa líquido intra-peritoneal ou sinais de peritonite.

Diagnóstico :

As alterações observadas em diferentes órgãos abdominais assim como a hipertrofia ganglionar associada são alterações compatíveis com Linfoma Multicêntrico.

26 de Novembro de 2007

5 - Relatório da análise histopatológica realizada nas amostras de necrópsia do papagaio



Faculdade de Medicina Veterinária
Relatório de Análise Histopatológica

Nº da Análise: 1988/07

Identificação da Clínica Veterinária

Cl. Vet Telheiras

Espécie: Ave

Raça: Papagaio Cinzento

Idade: 6 Anos

Nome: Papagaia

Sexo: F

Nº de identificação:

Proprietário: Sr. Jorge Costa

Morada:

Telefone:

fax: 217593166

Material Enviado: Órgãos colhidos em necrópsia

Data de entrega: 29-11-2007

Nº de Amostras:

RELATÓRIO

Descrição das Lesões Observadas:

Fígado - Focos de necrose dispersos e imagens frequentes de picnose, cariorraxis e hiper cromatose da membrana nuclear dos hepatócitos. Infiltração dispersa de células linfóides.

Rim - Infiltração intersticial por células linfóides com destruição do parênquima tubular.

As células linfóides apresentam picnose nuclear

Intestino - Enterite catarral.

Proventrículo - Sem alterações significativas

Conclusões:

As lesões observadas indicam ter ocorrido necrose hepática difusa com infiltração linfóide, igualmente patente no baço e rim. A possibilidade da morte ter ocorrido em consequência de linfoma é elevada, sendo ainda de considerar que o processo poderá corresponder a Doença de Marek. Esta hipótese ganha consistência se o animal teve contacto com galináceos ou com pessoas que contactem com galináceos

Sugestões:

Lisboa, segunda-feira, 10 de Dezembro de 2007

O anátomo-patologista