



UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

LINFOMA CANINO E FELINO:

Revisão bibliográfica e estudo de 3 casos clínicos

ANA ISABEL AZEVEDO OLIVEIRA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria Manuela Grave Rodeia Espada Niza
Doutor Jorge Manuel de Jesus Correia
Dr. Hugo Corte Real Vilhena

ORIENTADOR

Dr. Hugo Corte Real Vilhena

CO-ORIENTADOR

Doutor Fernando António da Costa Ferreira

2014

LISBOA



UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

LINFOMA CANINO E FELINO:

Revisão bibliográfica e estudo de 3 casos clínicos

ANA ISABEL AZEVEDO OLIVEIRA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria Manuela Grave Rodeia Espada Niza

Doutor Jorge Manuel de Jesus Correia

Dr. Hugo Corte Real Vilhena

ORIENTADOR

Dr. Hugo Corte Real Vilhena

CO-ORIENTADOR

Doutor Fernando António da Costa Ferreira

2014

LISBOA

Agradecimentos

Ao Dr. Hugo Vilhena, por toda a disponibilidade demonstrada para me receber no Hospital Veterinário do Baixo Vouga, pela dedicação, ensino, paciência e por ter aceitado ser meu orientador de estágio.

Ao Doutor Fernando Ferreira, por ter aceitado coorientar-me durante este período de tempo tão importante e por todo o apoio que me prestou ao longo da realização do presente trabalho.

A toda a equipa do Hospital Veterinário do Baixo Vouga, Dr. Artur, Dr.^a Sónia, Dr. Pedro Olivério, Dr.^a Marta, Dr. Pedro, Dr.^a Inês, Dr.^a Raquel, Dr.^a Mariana, enfermeira Daniela, enfermeiro Nuno, enfermeira Luciana, enfermeiro José, Liliana, Daniel, Graça e Lyubov por me receberem tão bem, por todo o apoio que me deram ao longo do estágio e pelos novos conhecimentos que me transmitiram.

À minha Mãe, ao meu Pai e à minha Irmã, pelo apoio e dedicação incondicional durante estes 6 anos da minha vida, por acreditarem que era capaz de chegar aqui. Agradeço à minha tia e às minhas avós por acreditarem sempre em mim.

Aos meus Amigos que estiveram sempre comigo, mesmo longe, pelo carinho e amizade verdadeira.

À minha cadela Luna e ao meu gato, porque foi por vocês que me dediquei, dedico e dedicarei!

Resumo

Linfoma Canino e Felino: revisão bibliográfica e estudo de 3 casos clínicos

Os linfomas (linfomas ou linfossarcomas) são um grande grupo de neoplasias que têm em comum a sua origem, as células linforeticulares, e surgirem devido a uma proliferação clonal descontrolada deste tipo de células.

Nos canídeos, o linfoma representa aproximadamente 18% de todas as neoplasias malignas e 80% dos tumores hematopoiéticos. Nos felídeos, o linfoma representa cerca de 30% de todas as neoplasias.

A etiologia do linfoma canino e felino é multifatorial e em grande parte desconhecida. Nos gatos, as causas retrovirais de linfoma (FeLV e FIV) estão bem definidas.

Em ambas as espécies, o linfoma pode ser classificado com base em classificações anatómicas, histológicas, citológicas e nas características imunofenotípicas.

O diagnóstico de linfoma é realizado através de punção aspirativa por agulha fina para avaliação citológica do respetivo linfonodo, massa ou órgão afetados e deve incluir exame físico completo, execução de um perfil hematológico e bioquímico, urianálise, radiografia abdominal e/ou ultrassonografia e radiografia torácica. Depois do diagnóstico estabelecido, deve ser determinado o estadiamento do linfoma.

A quimioterapia sistémica continua a ser o tratamento de eleição para o linfoma canino e a combinação de vários protocolos tem uma maior eficácia comparativamente ao uso de apenas um quimioterápico.

Nos felídeos, os resultados são menos previsíveis, devido à variabilidade histológica e anatómica do linfoma nesta espécie. No entanto, a quimioterapia também é considerada o tratamento de eleição.

A cirurgia e a radioterapia podem ser aconselhadas em casos selecionados, embora o seu uso seja limitado no tratamento de linfoma.

O prognóstico em cães e gatos com linfoma é bastante variável e depende de um grande número de fatores. Os dois fatores com maior importância prognóstica são o imunofenótipo e o subestadio dosistema de classificação da OMS. Os cães com linfoma de origem em células T estão associados a tempos de remissão e de sobrevivência significativamente menores. Contudo, nos gatos, em geral, as taxas de remissão e de sobrevivência são ainda menores. O estadiamento de linfoma em subestadio b está relacionado com pior prognóstico, devido à presença de sinais sistémicos.

Palavras chave: Linfoma, canídeos, felídeos, quimioterapia

Abstract

Malignant Lymphoma in Dog and Cat: bibliographic review and study of 3 clinical cases

Lymphomas (malignant lymphoma or lymphosarcoma) are a large group of tumors that have in common their origin in lymphoreticular cells, and arise due to uncontrolled clonal proliferation of such cells.

In dogs, malignant lymphoma represents approximately 18% of all malignancies and 80% of the hematopoietic tumors. In felines, lymphoma represents about 30% of all malignancies.

The etiology of canine and feline lymphoma is multifactorial and largely unknown. Retroviral causes of feline lymphoma (FeLV and FIV) are well defined.

In both species the lymphoma can be classified on the basis of anatomical classification, histological, cytological and immunophenotypic characteristics.

The diagnosis of lymphoma is performed by fine needle aspiration (FNA) for cytological evaluation of the lymph node, mass or organ affected and should include a complete physical examination, hematological and biochemical profile, urinalysis, abdominal radiography and / or ultrasonography and chest radiography. After the diagnosis is established, the staging of lymphoma should be determined.

Systemic combined chemotherapy continues to be the treatment of choice for canine lymphoma and the combination of different drugs have a greater efficiency when compared to the use of one chemotherapeutic agent.

In cats, the results are less predictable due to histological and anatomical variability of lymphoma in species. However, chemotherapy is also considered the treatment of choice.

Surgery and radiation therapy may be recommended in selected cases, although its use is limited in the treatment of lymphoma.

The prognosis in dogs and cats with lymphoma is highly variable and depends on several factors. The two factors with greater prognostic significance are the immunophenotype and the WHO staging system. Dogs with T-cell lymphoma are associated with significantly shorter remission and survival durations. However, in cats, the rates of remission and survival are even smaller. The staging of lymphoma in substage b is associated with a worse prognosis, due to the presence of systemic signs.

Key words: Lymphoma, dogs, cats, chemotherapy

Índice Geral

Agradecimentos	i
Resumo.....	iii
Abstract.....	v
Índice Geral.....	vii
Índice de Gráficos	ix
Índice de Tabelas	ix
Índice de Figuras	x
Índice de abreviaturas e símbolos.....	xi
Descrição das atividades de estágio.....	1
Introdução	4
Etiologia	5
Classificação.....	6
Classificação anatômica.....	6
Classificação histológica e imunofenotípica.....	12
História e sinais clínicos	15
Linfoma nodal - multicêntrico.....	15
Linfoma nodal - mediastínico.....	16
Linfoma extranodal - digestivo.....	16
Linfoma extranodal - cutâneo	16
Linfoma extranodal - outros	17
Diagnóstico	18
Exame físico.....	19
Perfil hematológico, bioquímico e urianálise.....	19
Avaliação citológica e histológica	20
Técnicas moleculares de diagnóstico	22
Estadiamento	23
Tratamento.....	26
Quimioterapia.....	27
Protocolos combinados e protocolos de monoterapia	28
Reindução ou terapia de resgate	33
Radioterapia	34
Cirurgia.....	35
Tratamentos alternativos	35
Prognóstico.....	35
Estudo de casos	38

Caso clínico nº1	38
Caso clínico nº2	41
Caso clínico nº3	46
Discussão dos casos clínicos e conclusão.....	49
Bibliografia	52
Anexos	57

Índice de Gráficos

Gráfico nº1 - Percentagem de consultas assistidas por espécie animal.....	1
Gráfico nº2- Percentagem das consultas assistidas por área clínica em cada espécie.....	2
Gráfico nº3-Frequência absoluta dos tipos de cirurgias assistidas por espécie.....	3

Índice de Tabelas

Tabela nº1 - Risco de linfoma em raças de canídeos.....	6
Tabela nº2 - Classificação histológica dos tumores hematopoiéticos nos animais domésticos da OMS.....	13
Tabela nº3 - Classificação NCIWF para linfomas.....	14
Tabela nº4 - Diagnósticos diferenciais ou doenças que podem assemelhar-se a linfoma canino.....	18
Tabela nº5 - Sistema de estadiamento da Organização Mundial de Saúde para linfoma canino e felino.....	23
Tabela nº6 - Sistema de estadiamento clínico para o linfoma felino.....	24
Tabela nº7 – Exames complementares para estadiamento do linfoma.....	26
Tabela nº8 - Protocolo quimioterápico para linfoma canino (CHOP modificado; Universidade Wisconsin-Madison).....	29
Tabela nº9 - Protocolo quimioterápico CHOP para o linfoma felino.....	30
Tabela nº10 - Protocolos COP para cães e gatos com linfoma.....	32
Tabela nº11- Protocolo de Resgate.....	34
Tabela nº12 - Fatores de prognóstico para linfoma canino.....	36
Tabela nº13 - Parâmetros alterados do hemograma.....	39
Tabela nº14 - Parâmetros alterados do perfil bioquímico.....	39
Tabela nº15 - Parâmetros alterados do hemograma.....	40
Tabela nº16 - Parâmetros alterados do hemograma.....	41
Tabela nº17 - Parâmetros alterados do hemograma.....	41
Tabela nº18 - Parâmetros alterados do hemograma.....	42
Tabela nº19 - Parâmetros alterados do perfil bioquímico.....	42

Tabela nº20 - Parâmetros alterados do hemograma.....	44
Tabela nº21 - Parâmetros alterados do hemograma.....	44
Tabela nº22 - Parâmetros alterados do hemograma.....	45

Índice de Figuras

Figura nº1 - Linfadenopatia sub-mandibular.....	7
Figura nº2 - Linfadenopatia mandibular.....	7
Figura nº3 - Linfoma cutâneo epiteliotrópico canino; lesão precoce com alopecia.....	8
Figura nº4 - Linfoma cutâneo epiteliotrópico canino; Lesão avançada nodular.....	9
Figura nº5 - Radiografia ventrodorsal a um gato com linfoma renal.....	10
Figura nº6 - PAAF de linfonodo de um cão com linfoma.....	21
Figura nº7 - PAAF de linfonodo de um gato com linfoma.....	21
Figura nº8 - Radiografia torácica de um cão com linfoma.....	25
Figura nº9 - Cão da raça Collie.....	38
Figura nº10 - Edema da face.....	38
Figura nº11 - Gato da raça Europeu Comum.....	41
Figura nº12 - Linfonodo poplíteo.....	43
Figura nº13 - Linfonodos poplíteos excisados.....	43
Figura nº14 - Cão da raça Cocker Spaniel.....	46

Índice de abreviaturas e símbolos

ALT - Alanina aminotransferase

BID – Duas vezes por dia

BUN - Ureia

CCNU - Lomustine

CD – Designação de cluster (*Cluster designation*)

CHOP - Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina, Prednisona

cm – Centímetros

COP – Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona

EOD – Em dias alternados (*every other day*)

EV – Endovenoso

FAS - Fosfatase alcalina sérica

FeLV - Vírus da leucemia felina

FIV - Vírus da imunodeficiência felina

g/dL – grama por decilitro

GGT - Gamaglutamiltranspeptidase

GLP - Granulomatose linfomatoide pulmonar

HVBV – Hospital Veterinário Baixo Vouga

Kg – Quilograma

LN – Linfonodo

LNH – Linfoma não-Hodgkin's

MALT - Tecido linfoide associado à mucosa

MCHC – Concentração média de hemoglobina (*Mean Cell Hemoglobin Concentration*)

MCV – Volume corpuscular médio (*Mean Corpuscular Volume*)

MDR – Resistência a vários fármacos (*multi-drug resistance*)

mg/dl – Miligrama por decilitro

mg/m² – Miligrama por metro quadrado

mg/kg – Miligrama por quilograma

NCIWF – Instituto Nacional Oncológico (*National Cancer Institute Working Formulation*)

NK - *Natural Killer*

q24h – Cada 24 horas

q48h – Cada 48 horas

q7d – Cada 7 dias

q17d – Cada 17 dias

PAAF - Punção aspirativa de agulha fina

PET - Tomografia por emissão de positrões

PCR – Reação em cadeia da polymerase (*Polymerase chain reaction*)

PO – Por via oral

RDW – Variação do tamanho das hemácias (*Red Cell Distribution Width*)

REAL – Revisão de Linfomas da Europa e América (*Revised European American Lymphoma*)

RM – Ressonância magnética

SC – Via subcutânea

SID – Uma vez por dia

SNC – Sistema nervoso central

SNP – Sistema nervoso periférico

TC - Tomografia computadorizada

U/kg – Unidade por quilograma

U/L – Unidade internacional por litro

WHO/OMS – *World Health Organization*/Organização mundial de saúde

2,4-D - 2,4-D-ácido diclorofenoacético

% - Por cento

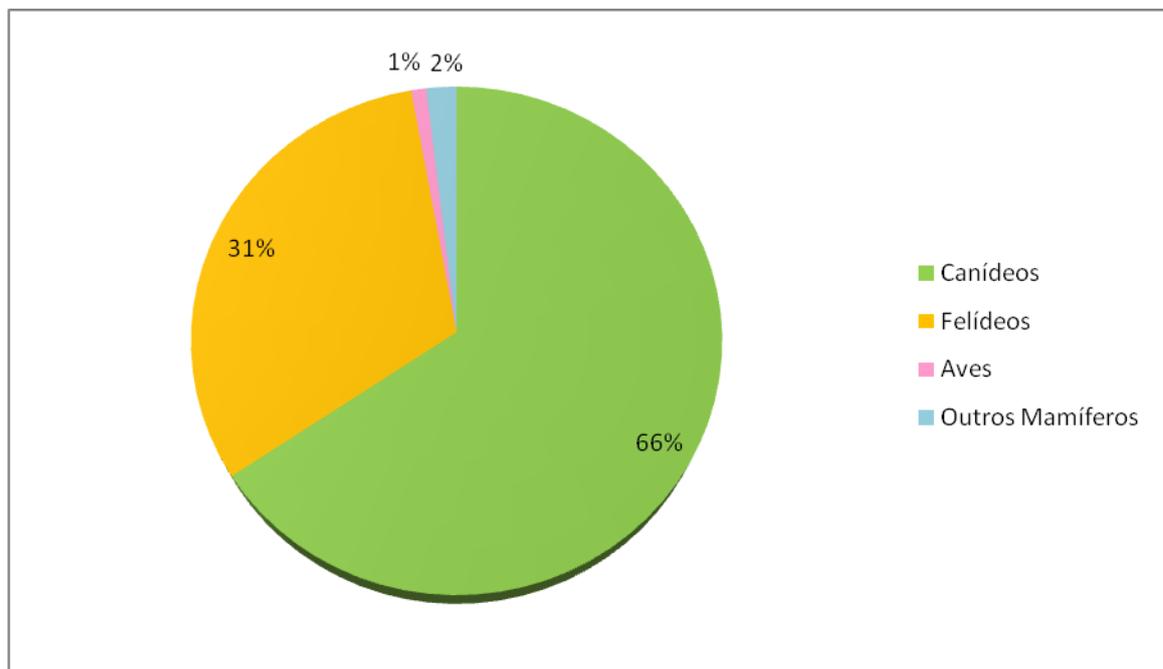
/l – Litro

/µl – Microlitro

Descrição das atividades de estágio

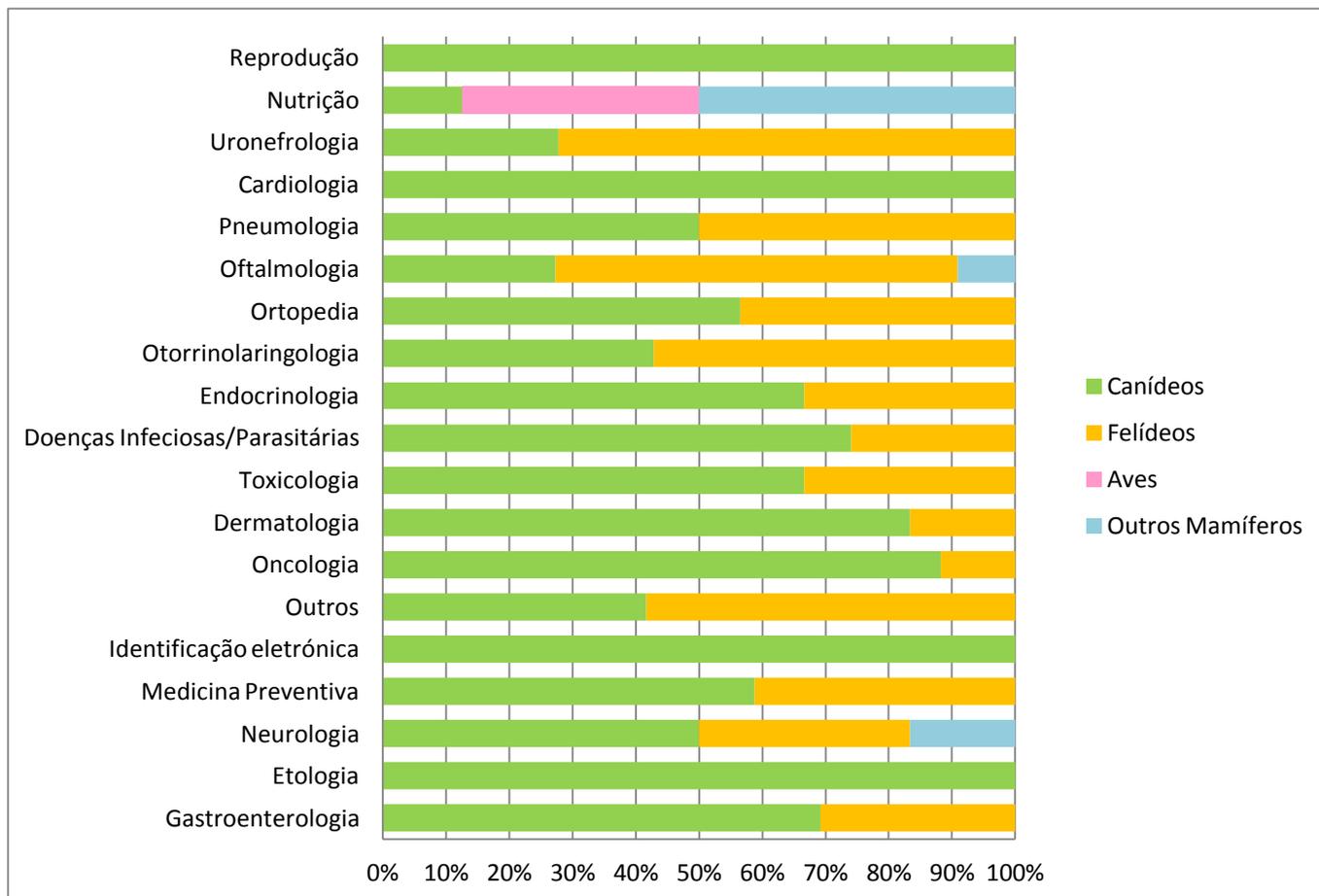
A descrição que se segue resume as atividades acompanhadas e realizadas durante o estágio de fim de curso. Este teve uma duração de 6 meses e foi realizado no Hospital Veterinário do Baixo Vouga, em Águeda. Com o objetivo de aplicar e de aprofundar os meus conhecimentos, tive a possibilidade de participar nas tarefas do dia-a-dia de um médico veterinário, bem como conhecer os obstáculos com que se depara profissionalmente. O horário dos estagiários era rotativo e a cada semana mudávamos de área, sendo estas: internamento, cirurgia (ajudante de cirurgião), anestesia, consultas/ecografia e serviço de urgência noturno. A área em que mais exerci funções foi a de internamento, devido à grande afluência de animais internados. Acompanhei a história clínica dos animais internados e o processo de diagnóstico, colhi amostras para exames complementares de diagnóstico, executei-os (hemograma, bioquímica, urianálise, citologia) e auxiliei nos exames de raio x e ecografia. A administração de fármacos e fluidoterapia, mudança de pensos/ limpeza de feridas, procedimentos de fisioterapia, alimentação e bem-estar dos animais também estiveram a cargo dos estagiários, com supervisão superior. Na área das consultas, assisti e auxiliei o médico veterinário no exame físico do animal, preparação de medicação e contenção. O gráfico que se segue (gráfico 1) demonstra a percentagem de consultas assistidas durante o período de estágio, sendo evidente que a maioria dos animais observados foram canídeos.

Gráfico nº1 - Percentagem de consultas assistidas por espécie animal



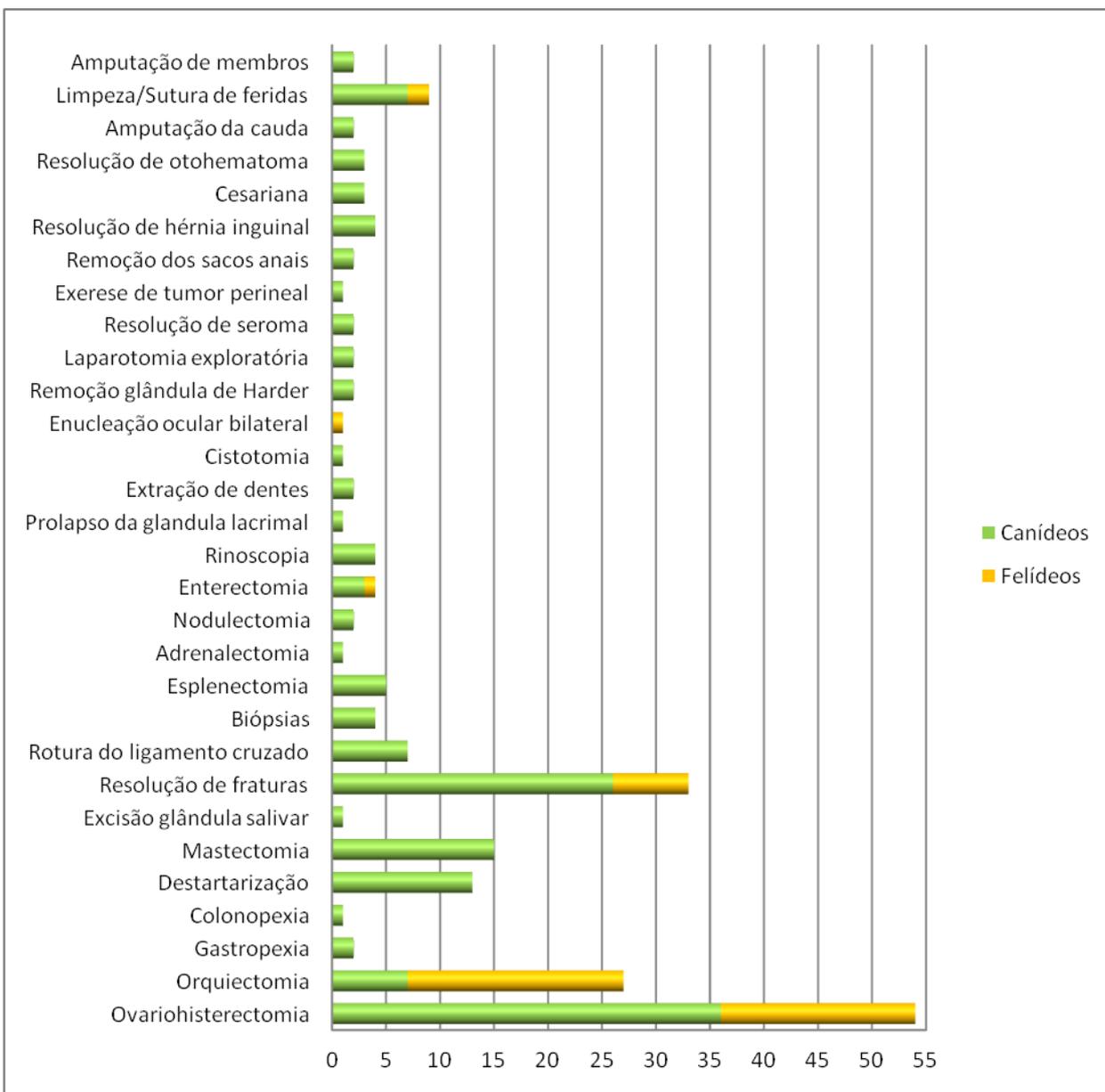
O gráfico nº2 apresenta a percentagem de consultas por área clínica. As consultas com maior assistência foram, sem dúvida, as de medicina preventiva, gastroenterologia e doenças infecciosas/parasitárias nos canídeos e felídeos. Nestes últimos, as consultas de uronefrologia também foram bastante frequentes.

Gráfico nº 2-Percentagem das consultas assistidas por área clínica em cada espécie



Na área de cirurgia para além do médico veterinário cirurgião, um estagiário tinha a função de anestesista, outro de ajudante de cirurgia e, por vezes, havia necessidade de um circulante. Antes da entrada para a sala de cirurgia, a preparação do animal (tosquia e assepsia do local) era realizada na área de preparação, bem como a sua pré-medicação. O cirurgião, o ajudante de cirurgião e o anestesista tinham de se preparar devidamente para que, ao entrar na sala de cirurgia, o ambiente fosse o mais asséptico possível. O acompanhamento da recuperação pós-cirúrgica também foi realizado. Durante os 6 meses de estágio foi possível assistir a uma diversidade de cirurgias (gráfico 3), bem como realizar algumas castrações em gatos sendo, por isso, uma mais-valia profissional e pessoal.

Gráfico nº 3-Frequência absoluta dos tipos de cirurgias assistidas, por espécie



Introdução

O linfoma maligno ou linfossarcoma constitui um grande grupo de neoplasias que partilham a mesma origem, as células linforeticulares (Vail, 2013). Surgem devido a uma proliferação clonal descontrolada deste tipo de células, normalmente com início nos tecidos linfoides (linfonodos e baço), podendo contudo surgir em qualquer tecido do organismo (Lara, 2009). As neoplasias hematopoiéticas são o terceiro tipo de neoplasias mais comuns diagnosticadas no cão. O linfoma é o tumor hematopoiético mais frequente em ambas as espécies, sendo que a leucemia, outras doenças mieloproliferativas e o mieloma múltiplo ocorrem mais raramente.

O linfoma representa cerca de 18% dos tumores malignos e 80% dos tumores hematopoiéticos nos canídeos (Chun, 2014). Nos gatos, representa cerca de 30% de todas as neoplasias e 50% a 90% dos tumores hematopoiéticos (Vail, 2013; Chun, 2011b).

A incidência anual desta neoplasia no cão é difícil de determinar na ausência de um registo nacional canino de neoplasias, todavia, representa um dos tumores mais comuns nesta espécie. A incidência anual estimada, em estudos realizados nos Estados Unidos da América e na Itália, varia entre os 13 e os 24 casos por 100.000 cães (Vail, 2013; Merlo et al, 2008). No entanto, como nos humanos, esta taxa tem vindo a aumentar anualmente e estes dados provavelmente subestimam a verdadeira incidência. Outro estudo, realizado no Reino Unido concluiu que a taxa de incidência anual é de 114 casos por 100.000 cães (Vail, 2011).

Esta doença afeta uma ampla faixa da população canina, desde animais muito jovens a geriátricos. É mais comum em cães de meia idade ou séniores, sem particular predisposição de sexo (Lara, 2009). O linfoma pode aparecer em algumas raças como: Scottish Terrier, Boxers, Basset Hounds, Bulldogs, Labrador Retriever, Airedale Terrier e São Bernardos, que apresentam um maior risco (Morris & Dobson, 2001). No caso de fêmeas não castradas, está descrito que têm menor risco de contrair linfoma (risco relativo de 0,7) (Bryan, 2010).

Nos gatos, estima-se que a taxa de incidência anual de linfoma seja de 200 casos em 100.000 gatos. O aumento da prevalência deve-se ao acréscimo do número de casos e da frequência relativa da forma anatómica digestiva (principalmente a intestinal) do linfoma nesta espécie (Vail, 2013). Relativamente à distribuição etária são afetados gatos desde os 2-3 anos de idade (FeLV positivo) até aos 7 anos (FeLV negativo). As raças orientais parecem apresentar um maior risco (Morris & Dobson, 2001).

Etiologia

A etiologia do linfoma canino é multifatorial e em grande parte desconhecida. Poderá ter uma componente genética hereditária, uma vez que foi reportado em famílias da raça Bullmastiff (Morris & Dobson, 2001). Certas raças apresentam maior predisposição para o linfoma, como já mencionado (Tabela 1) (Morris & Dobson, 2001). O desenvolvimento desta neoplasia tem também vindo a ser associada à exposição ao herbicida 2,4-D-ácido diclorofenoxiacético (2,4-D). Um estudo desenvolvido, revelou que proprietários que possuíam cães que desenvolveram linfoma, aplicaram frequentemente o herbicida 2,4-D no seu jardim, e também outros pesticidas (Takashima-Uebelhoer et al, 2011). O aumento do risco de linfoma nos cães está também associado à área de residência (zonas industriais) bem como à utilização de substâncias químicas (tintas e solventes) (Vail, 2013; Gavazza, Presciuttini, Barate & Lubas, 2001). O uso de fármacos imunossupressores, como a ciclosporina, aumenta o risco de linfoma em humanos e também em gatos, podendo também ser válido para os cães (Bryan, 2010; Blackwood, German, Stell & O'Neill, 2004). A perda da metilação de bases de citosina em cromossomas caninos também tem vindo a ser associada ao linfoma (Bryan, 2010). Relativamente a agentes infecciosos, a hipótese de que um retrovírus possa estar envolvido na patogénese do linfoma ainda não está confirmada, no entanto, continua sob investigação. Em humanos, há uma associação direta entre a infeção por *Helicobacter* sp. e o desenvolvimento de linfoma gástrico. Apesar desta associação não ter sido definitivamente demonstrada em cães, há evidência de que a infeção experimental por *Helicobacter* sp. na raça Beagle, resultou na formação de folículos linfóides gástricos, que é considerado uma forma precursora do linfoma do tecido linfóide associado à mucosa (MALT) em humanos (Vail, 2013). A função do sistema imunológico também está alterada em cães com linfoma. As alterações de imunidade, como a trombocitopenia imunomediada, independentemente da idade e do sexo, têm vindo a ser associadas a maior risco de desenvolvimento de linfoma, comparando com a população saudável (Vail, 2013). No gato, a influência das infeções por retrovírus na oncogénese do linfoma está bem definida. Os gatos infetados com o vírus da leucemia felina (FeLV) apresentam um risco 62 vezes superior, enquanto que com o vírus da imunodeficiência felina (FIV) o risco é 6 vezes superior e quando para ambos é 77 vezes superior de desenvolver linfoma quando comparados com gatos não infetados (Bryan, 2010). Pensa-se que a infeção pelo FIV, induza uma disfunção imune, causando o desenvolvimento indireto de linfoma (Morris & Dobson, 2001). O FeLV foi a causa mais comum de tumores hematopoiéticos em gatos, antes do uso generalizado de vacinas contra este vírus. Atualmente, apenas aproximadamente 25% dos casos estão associados com a presença de virémia em comparação com os 60-70% de casos publicados antes da disponibilização da vacina (Vail, 2011). De um modo geral, os gatos com as formas mediastínica e multicêntrica,

são FeLV positivo e com as formas cutânea e digestiva, são FeLV negativo. Os jovens são maioritariamente positivos ao vírus (Morris & Dobson, 2001).

Outras etiologias que têm sido apontadas para o desenvolvimento do linfoma felino incluem a infeção gástrica por *Helicobacter*, o tipo de dieta para linfoma gástrico felino e o fumo de tabaco (Vail, 2011).

Tabela 1 - Risco de linfoma em raças de canídeos (Bryan, 2010)

Raça	Risco relativo
Risco aumentado	
Boxer	4,5
Basset Hound	4,1
Cão de São Bernardo	4,0
Scottish Terrier	3,2
Airedale	2,7
Labrador Retriever	1,8
Bulldog Inglês	2,2
Risco diminuído	
Dachshund	0,1
Pomeranian	0,1
Pekingese	0,3
Toy Poodle	0,3
Chihuahua	0,2
Brittany Spaniel	0,1

Classificação

O linfoma em cães e gatos é geralmente classificado com base em critérios anatómicos, histológicos e nas características imunofenotípicas e citológicas.

Classificação anatómica

As quatro principais localizações anatómicas são multicêntrica, digestiva, mediastínica e extranodal (SNC, cutânea, outros). As mais comuns no cão, por ordem decrescente de prevalência são: a multicêntrica (aproximadamente 80%), a digestiva, a mediastínica e a cutânea. O linfoma extranodal primário, assim como os que ocorrem no olho, SNC, bexiga, coração e cavidade nasal são menos comumente observados (Vail, 2013).

O linfoma multicêntrico é normalmente caracterizado pela presença de linfadenopatia superficial localizada ou generalizada (Fig. 1) (Vail, 2011; Turek, 2008), podendo ou não ocorrer hepatoesplenomegalia, comprometimento respiratório ou edema, caso os linfonodos apresentem comprometimento do fluxo venoso (síndrome da veia cava cranial) (Turek,

2008). Cerca de 84% dos cães com linfoma desenvolvem esta forma de doença (Vail, 2011), enquanto que nos gatos é incomum, representando apenas 4% a 10% dos casos. Contudo, um quarto de todas as outras formas anatómicas de linfoma no gato apresenta algum envolvimento dos linfonodos. Numa compilação recente de casos em gatos com idade inferior a 1 ano, o linfoma nodal periférico foi a forma anatómica mais reportada, representando um terço dos casos nesta faixa etária. Se houver progressão desta forma de linfoma, pode ocorrer infiltração hepática e da medula óssea (Vail, 2013).

Foi diagnosticada uma forma incomum de linfoma nodal nos gatos, denominada linfoma “Hodgkin’s” por afetar os linfonodos regionais da cabeça e do pescoço e, histologicamente, se assemelhar ao linfoma “Hodgkin’s” dos humanos. Os gatos afetados apresentam, geralmente, um aumento do tamanho dos linfonodos mandibulares ou cervicais (Fig. 2) (Vail, 2013).



Figura 1 - Linfadenopatia sub-mandibular num cão com linfoma multicêntrico (Adaptado de Vail, 2011).



Figura 2 - Linfadenopatia mandibular (Linfoma Hodgkin’s) (Adaptado de Vail, 2013).

A forma digestiva é muito menos comum, representando cerca de 5% a 7% da totalidade dos linfomas caninos. Foi descrito que este tipo de linfoma é mais comum em cães de género masculino. No cão pode ser focal, embora na maioria das vezes, afete vários segmentos intestinais, com espessamento da parede, estreitamento do lúmen e ulceração

da mucosa. Histologicamente, há infiltração de linfócitos neoplásicos, entre a mucosa e a submucosa, observando-se ocasionalmente infiltração transmural. O fígado e os linfonodos regionais podem estar secundariamente envolvidos. Estudos recentes mostraram que a maioria dos linfomas gastrointestinais no cão tem origem em células T, exibindo epiteliotropismo. Nas raças Boxer e Shar-pei, este tipo de linfoma apresenta uma maior incidência (Vail, 2013).

Na espécie felina o linfoma intestinal é a forma mais comum, apresentando uma frequência relativa de 50%-70%, sendo mais frequente ocorrer a nível do intestino delgado (Murphy, 2013a; Vail, 2011). Foi também verificado que a raça siamesa apresenta um risco aumentado. Pode ocorrer em qualquer idade, no entanto é uma neoplasia típica de gatos idosos, com uma idade média aproximada de 13 anos para o linfoma das células T e de 12 anos para o linfoma das células B (Risseto, Villamil, Selting, Tyler & Henry, 2011; Louwerens, London, Pedersen & Lyons, 2005). A maioria dos linfomas das células B é formada por células grandes e mostra um grau intermédio ou alto de malignidade sendo geralmente transmural. Os linfomas das células T são compostos por linfócitos pequenos, circunscritos à mucosa intestinal. Em aproximadamente 40% dos linfomas de células T há epiteliotropismo, facto raro nos tumores das células B (Vail, 2013). O linfoma ocorre 4 vezes mais no intestino delgado do que no intestino grosso, podendo apresentar-se como uma simples infiltração intestinal ou como uma forma que afeta os linfonodos intestinais e mesentéricos e o fígado (Murphy, 2013a; Vail, 2013). Tal com na espécie canina, pode ser solitário mas, geralmente, difunde-se pelo intestino (Vail, 2013).

O linfoma cutâneo representa cerca de 6% dos linfomas caninos (Vail, 2011). Pode ser solitário ou generalizado, sendo normalmente classificado como epiteliotrópico (micose fúngica) (Fig. 3 e 4) ou não epiteliotrópico.



Figura 3 - Linfoma cutâneo epiteliotrópico canino. Lesão precoce com alopecia (Adaptado de Vail, 2013).

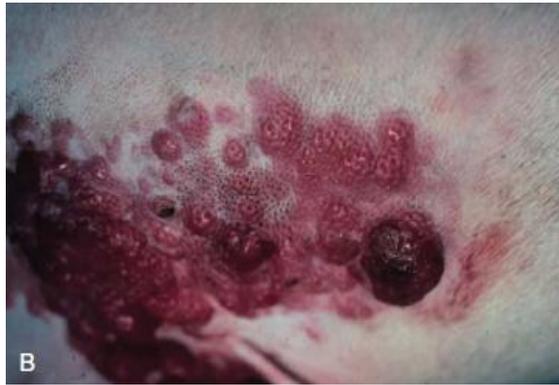


Figura 4 - Linfoma cutâneo epiteliotrópico canino. Lesão avançada nodular (Adaptado de Vail, 2013).

O linfoma cutâneo epiteliotrópico ocorre sob a forma de nódulos, placas, úlceras e dermatite eritematosa ou exfoliativa com hipopigmentação e alopecia focal (Vail, 2013) e tem origem em células T (Fontaine, Heimann & Day 2010; Fontaine, Bovens, Betteney & Mueller, 2009). O linfoma não epiteliotrópico forma placas únicas ou múltiplas na derme ou no tecido subcutâneo e, histologicamente, separa a epiderme da derme papilar e afeta as porções média e profunda da derme e do tecido subcutâneo (Vail, 2013). O linfoma cutâneo progride rapidamente, podendo causar doença sistêmica (Turek, 2008).

Nos gatos, esta forma anatômica de linfoma é rara. Ocorre em gatos geriátricos (média de 10 a 13 anos), sem predisposição de sexo ou de raça, não estando associado à infecção por FeLV/FIV (Fontaine, Heimann & Day 2011). Pode apresentar-se como solitário ou generalizado, normalmente afetando a cabeça e a face, sendo uma doença lenta e crônica. Na maioria dos casos reportados, o linfoma foi classificado como epiteliotrópico, de células T, contudo, ao contrário dos cães, as estruturas anexas não são afetadas (Vail, 2013).

O linfoma mediastínico canino ocorre, aproximadamente, em 3% dos casos de linfoma (Vail, 2011). Esta forma caracteriza-se pelo aumento do tamanho dos linfonodos mediastínicos craniais, do timo ou de ambos. Esta forma é normalmente associada a alterações nas células T e a estados de hipercalcemia (10 a 40% dos animais com linfoma apresentam níveis aumentados de cálcio no sangue). Num estudo com 37 cães que apresentavam linfoma e hipercalcemia, 16 (43%) tinha linfoma mediastínico (Vail, 2013).

A forma mediastínica é mais comum na espécie felina, representando cerca de 10%-20% de todos os casos de linfoma (Vail, 2011). Ocorre majoritariamente em jovens entre os 2 e os 4 anos, FeLV positivos e surge acompanhado de alterações fenotípicas das células T. Esta forma de linfoma afeta geralmente o timo e os linfonodos mediastínicos e esternais, e na maioria dos casos o linfoma confina-se ao mediastino. Tal como nos cães, é comum o desenvolvimento de efusão pleural no entanto, a hipercalcemia é bastante rara (Vail, 2013).

O linfoma extranodal no cão é bastante raro, apresentando uma frequência aproximadamente de 3%. Os sinais clínicos dependem do local afetado, podendo ocorrer no SNC, coração, cavidade nasal, globo ocular e outros locais (Vail, 2011). Se afetar a

cavidade nasal, o animal poderá apresentar descarga nasal, epistaxe, epífora e deformação facial. O linfoma ocular pode provocar uveíte com ou sem hifema (Turek, 2008).

Nos gatos, o linfoma nasal é o mais frequente das apresentações extranodais (incluindo o nasofaríngeo e o sinonasal) (Vail, 2011; Taylor et al, 2009a). Normalmente este tipo de linfoma é bem delimitado, no entanto, em 20% dos casos metastiza noutros locais (Little, Patel & Goldschidt, 2007). Ocorre geralmente em gatos idosos (9 a 12 anos), FeLV/FIV negativos e cerca de $\frac{3}{4}$ dos casos têm origem nas células B. Todavia, imunofenótipos malignos de células T e de células B/células T podem ser encontrados em aproximadamente 10% a 15% dos casos (Taylor et al, 2009a; Haney, 2009; Little et al, 2007). A raça Siamesa é a mais predisposta, tendo-se também verificado uma maior proporção de casos no género masculino (Haney, 2009). Histologicamente, a maioria dos linfomas nasais apresentam um grau de malignidade intermédio a alto (Vail, 2013; Haney, 2009; Little et al, 2007).

O linfoma renal é a segunda forma extranodal mais comum em gatos, ocorrendo em aproximadamente 1/3 dos casos, enquanto que é raro em cães (Taylor et al, 2009a; Couto, 2010). Pode apresentar-se como um linfoma primário ou ocorrer em simultâneo com o linfoma digestivo (Vail, 2013). A idade média de diagnóstico são 7,5 anos, contudo, cerca de 6% dos linfomas renais ocorrem em gatos com menos de um 1 ano de idade (Vail, 2013; Taylor et al, 2009a; Little et al, 2007). A maioria dos casos não está associada a FeLV/FIV. Não obstante, estudos recentes mostram que cerca de 25% dos casos são FeLV positivos, e a maioria apresenta um imunofenótipo alterado de células B (Vail, 2013). Nos gatos, os sinais clínicos inicialmente detetados são típicos de insuficiência renal crónica, sendo que ao exame físico, o animal apresenta-se magro, geralmente anémico, com rins irregulares, firmes e aumentados de tamanho (Fig.5) (Couto, 2010). A extensão do linfoma renal para o SNC é frequente e ocorre em 40% a 50% de gatos tratados (Vail, 2013).

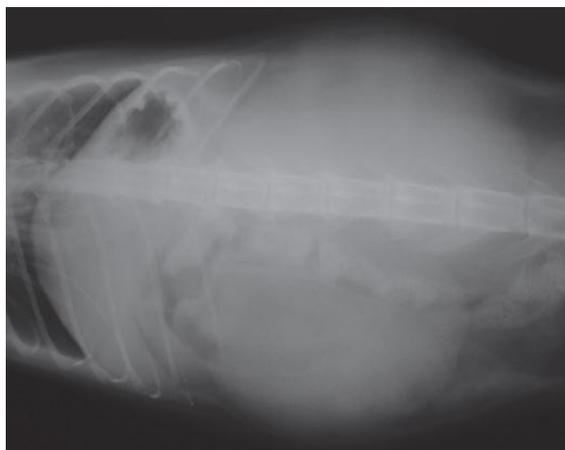


Figura 5 - Radiografia ventrodorsal de um gato com linfoma renal. Presença de nefromegália bilateral (Adaptado de Vail, 2013).

O linfoma do SNC, nos gatos, apresenta uma frequência relativa de 3% (Vail, 2011). De acordo com a sua origem, pode ser intracraniano, espinhal ou misto, sendo o mais comum o da espinhal medula. Pode ser primário, mas na maioria dos casos (cerca de 80%) resulta de metastização do linfoma multicêntrico (Vail, 2013). Os sinais clínicos são mielopatia toracolombar, fraqueza dos membros posteriores, atonia da bexiga, flacidez da cauda e sinais relacionados com o SNC se houver envolvimento do crânio (Vail, 2011).

No gato, o linfoma laríngeo representa cerca de 11% de todas as doenças laríngeas. Num estudo, 10% de 110 casos de linfoma extranodal tratavam-se de casos de linfoma laríngeo (Taylor, 2009; Taylor, 2009a). Ocorre em gatos séniore ou geriátricos (média de idade de 9 anos), não está associado à infeção pelo FeLV e pode ser solitário ou ocorrer como uma localização da forma multicêntrica (Vail, 2013).

O linfoma ocular é raro no gato, tendo sido identificados 5 em 110 casos de linfoma extranodal (Vail, 2013; Taylor et al, 2009a).

Na espécie canina, existem ainda algumas formas anatómicas atípicas de linfoma, como o linfoma hepatoesplénico, linfoma intravascular e granulomatose linfomatóide pulmonar.

O linfoma hepatoesplénico é raro e assume apresentações distintas no cão, devido à falta de linfadenopatia periférica à superfície do fígado, baço e medula óssea. Há infiltração por linfócitos neoplásicos, normalmente de tipo T. Esta forma de linfoma é bastante agressiva e responde mal ao tratamento (Vail, 2013).

O linfoma intravascular (angioendoteliomatose maligna), é um tipo de linfoma diferente, caracterizado pela proliferação de linfócitos neoplásicos no interior do lúmen e na parede dos capilares (Vail, 2013), excluindo as grandes artérias e veias, sendo rara a formação de massas extravasculares (Lane et al, 2012). Num estudo foram diagnosticados 23 casos de linfoma intravascular canino (Lane et al, 2012). As raças grandes, de meia-idade, tendem a ser as mais afetadas, não havendo predisposição de género (Lane et al, 2012). Foi descrito diversas vezes que na maioria dos casos há envolvimento do SNC e do SNP, originando ataxia, perda de proprioceção, convulsões, “circling”, “head tilt” e nistagmus. Outros sinais clínicos inespecíficos incluem: anemia, trombocitopenia e leucopenia. Foram detetadas, em 5% de casos, células neoplásicas em circulação, o que foi associado ao envolvimento da medula óssea. No entanto, esta situação só ocorre num estadio avançado da doença (Lane et al, 2012). Os achados laboratoriais são muitas vezes inespecíficos e incluem alterações eletrolíticas, azotemia pré-renal, hipoglicémia, ocasionalmente anemia não regenerativa e trombocitopenia (Lane et al, 2012). Relativamente ao imunofenótipo, o mais comum em humanos é o de células T. Contudo, a maioria dos linfomas caninos têm origem nas células T ou nas “null cells” (nem células B nem T), tendo sido reportado um caso de células B (Vail, 2013). Está descrita uma fase evidente de leucemia devido ao envolvimento da medula óssea, com a presença de uma massa atrial direita extravascular e infiltração neoplásica no baço (Lane et al, 2012). De acordo com a aparência morfológica e com as características

imunofenotípicas das células neoplásicas, foi recentemente diagnosticado, pela primeira vez, um linfoma com origem nas células NK (Lane et al, 2012).

Outra forma atípica de linfoma nos cães é a granulomatose linfomatóide pulmonar (GLP), uma alteração nodular e/ou infiltrativa rara, caracterizada pela acumulação heterogênea de linfócitos (células B e T), neutrófilos, plasmócitos e macrófagos (Vail, 2013).

Classificação histológica e imunofenotípica

Os linfomas têm origem numa expansão clonal de células linfóides com morfologias e características fenotípicas diferentes (Vail, 2011).

Numa tentativa de fazer corresponder o tipo histológico com o prognóstico, foram aplicados diversos sistemas de classificação histológica no linfoma canino. A maioria destes é baseada nos que foram utilizados para o linfoma humano não-Hodgkin's (LNH), nomeadamente, os sistemas da Organização Mundial de Saúde (OMS) (Tabela 2), Revised European American Lymphoma (REAL), Kiel e do National Cancer Institute Working Formulation (NCIWF) (Tabela 3). O sistema da OMS tem vindo a ser adaptado aos tumores caninos com sucesso. Este sistema tem um esquema de classificação histológica que usa o sistema REAL como base para definir categorias histológicas de tumores hematopoiéticos e linfóides em animais domésticos. Este sistema incorpora critérios anatómicos, histológicos e imunofenotípicos com o objetivo de obter um diagnóstico assertivo das doenças neoplásicas (Correia, 2006).

Nestes sistemas, a maioria dos tumores são classificados de baixo ou alto grau de malignidade. Os linfomas de baixo grau são formados por células pequenas com baixo índice mitótico, que normalmente progridem lentamente. No entanto, apesar de serem menos responsivos à quimioterapia, comparativamente aos linfomas de alto grau de malignidade, estão associados a tempos de sobrevivência maiores (Vail, 2011). A remissão da neoplasia pode ser alcançada passadas várias semanas ou pode não chegar a ser completa. Contudo, a progressão deste tipo de linfoma é lenta e os cães podem apresentar tempos de sobrevivência longos quando expostos a uma quimioterapia não agressiva (Lara, 2009). Pelo contrário, os linfomas de alto grau de malignidade apresentam um índice mitótico elevado e respondem positivamente à quimioterapia (Vail, 2011). Linfomas com estes graus de malignidade mostram uma rápida progressão, acabando por causar a morte do animal se nenhuma terapia efetiva for rapidamente realizada. Estes tumores respondem rapidamente à quimioterapia e normalmente mostram uma remissão completa. O grande problema com os linfomas de alto grau é que podem desenvolver facilmente resistência devido ao seu elevado potencial para o aparecimento de mutações que favorecem a sobrevivência de células com elevado índice mitótico. É então recomendado usar protocolos de quimioterapia que incluam diversos fármacos com mecanismos de ação diferentes (Lara, 2009).

Tabela 2 - Classificação histológica dos tumores hematopoiéticos nos animais domésticos da OMS (adaptado de Valli, Jacobs, Parodi, Vernau & Moore, 2002)

Tumores do Sistema Linfóide	
1. Neoplasias Linfóides das células B	2. Neoplasias Linfóides das células T
1.1 Neoplasia de células B precursoras	2.1 Neoplasia de células T e NK precursoras
1.1.1 Leucemia/ linfoma linfoblástico de células B	2.1.1 Leucemia/ linfoma linfoblástico de células T
1.2 Neoplasia de células B maduras	2.2 Neoplasia de células T/NK maduras
1.2.1 Leucemia/linfoma linfocítico crônico de células B	2.2.1 Distúrbios linfoproliferativos de células grandes e granulares: – Leucemia linfocítica crônica de células T – Linfoma/ leucemia linfoproliferativa de células T grandes granulares – Leucemia linfocítica crônica de célula NK
1.2.2 Linfoma linfocítico de tipo intermédio de células B	2.2.2 Neoplasias cutâneas de células T: – Linfoma cutâneo epiteliotrópico – Linfoma cutâneo não-epiteliotrópico
1.2.3 Linfoma linfoplasmocítico	2.2.3 Linfoma de células T extranodal/periférico: – Do tipo linfóide misto – Do tipo inflamatório misto
1.2.4 Linfomas foliculares: – Linfoma das células do manto – Linfoma folicular de células centrais do tipo I, II ou III – Linfoma nodal da zona marginal – Linfoma esplênico da zona marginal	2.2.4 Linfoma/leucemia de células adultas tipo células T
1.2.5 Linfoma extranodal da zona marginal do tecido linfóide associado às mucosas (MALT)	2.2.5 Linfoma angioimunoblástico
1.2.6 Leucemia de <i>hairy cells</i>	2.2.6 Linfoma angiotrópico - Linfoma angiocêntrico - Linfoma angioinvasivo
1.2.7 Tumores plasmocíticos: - Plasmocitoma indolente - Plasmocitoma anaplásico - Mieloma de células plasmáticas	2.2.7 Linfoma intestinal de células T
1.2.8 Linfomas de células B grandes: – Linfoma de células B rico em células T – Linfoma imunoblástico de células grandes – Linfoma difuso de células B grandes – Linfoma tímico de células B (mediastínico) – Linfoma intravascular de células B grandes	2.2.8 Linfoma anaplásico de células grandes
1.2.9 Linfoma de células B de alto grau de tipo <i>Burkitt</i>	

Tabela 3 - Classificação NCIWF para linfomas (Morris & Dobson, 2001)

Baixo Grau de Malignidade
Linfoma linfocítico de células pequenas
Linfoma folicular de células pequenas
Linfoma folicular misto de células pequenas e grandes
Grau Intermédio de Malignidade
Linfoma folicular de células grandes
Linfoma difuso de células pequenas
Linfoma difuso misto de células pequenas e grandes
Linfoma difuso de células grandes
Alto Grau de Malignidade
Linfoma imunoblástico
Linfoma linfoblástico
Linfoma de células pequenas não clivadas

O linfoma pode ainda ser classificado atendendo à origem da linhagem celular: B, T ou “*null cells*” (nem B nem T), tendo esta subclassificação grande importância no prognóstico de cães afetados por esta doença. No geral, a maioria dos linfomas são imunofenotipicamente de células B (cerca de 60% a 80%) (Vail, 2013). Os linfomas de células T tendem a ser associados a hipercalcemia, envolvimento mediastínico cranial e cutâneo. A taxa de resposta à quimioterapia é, geralmente, melhor em animais com linfomas de células B, e com linfomas de intermédio ou alto grau de malignidade (Vail, 2013). O desenvolvimento de anticorpos monoclonais para detetar marcadores específicos nos linfócitos caninos fez com que a imunofenotipagem dos tumores em cães se tornasse disponível em diversos laboratórios (Vail, 2011).

Aproximadamente 85% dos linfomas caninos são classificados como difusos ou foliculares, utilizando sistemas que avaliam o padrão de crescimento no linfonodo (folicular ou difuso), bem como o tipo de célula (linfocítica, linfoblástica, etc). As classificações de Kiel e NCI-WF têm maior valor no prognóstico e, usando estes sistemas, a maioria dos linfomas caninos são considerados de intermédio ou de alto grau de malignidade, com células grandes (Morris & Dobson, 2001) e, geralmente, com um imunofenótipo de células B (Vail, 2013).

Nos felinos, em vários estudos realizados, a maioria dos linfomas são de células B (aproximadamente 75%). Não obstante, as formas mediastínica e leucémica, apresentam geralmente baixo grau de malignidade e células pequenas, e apresentam maior

probabilidade de derivar de células T. Existe, contudo, controvérsia na imunofenotipagem do linfoma felino do trato digestivo com alto grau de malignidade. Como há muitas variações a nível geográfico, este assunto requer mais investigações (Vail, 2011).

Concluindo, é importante determinar o grau de malignidade dos linfomas como baixo (linfomas centrocíticos ou linfocíticos), alto (linfomas imunoblásticos, centroblasticos e linfoblástico), a arquitetura histológica (difuso ou folicular) e o imunofenótipo (Vail, 2013).

História e sinais clínicos

A história e os sinais clínicos dos cães e gatos com linfoma são extremamente variáveis e dependem da extensão da doença e da localização anatômica (Bergman, 2011). A apresentação típica é a de linfadenopatia. O linfoma pode ser solitário ou multicêntrico, “node based” ou associado a qualquer outro órgão (Bryan, 2010). Casos menos comuns são os linfomas confinados ao baço e ao fígado (Vail, 2011).

O linfoma canino pode também associar-se a síndromes paraneoplásicas, sendo o mais significativo a hipercalecémia. Aproximadamente 15% de todos os cães com linfoma, e cerca de 50% dos cães com a forma mediastínica e/ou com imunofenótipo de células T, apresentam hipercalecémia. Os sinais clínicos associados a este síndrome são anorexia, perda de peso, fraqueza muscular, letargia, poliúria, polidipsia e, raramente, depressão do SNC e coma. Podem ainda ser observadas outras síndromes paraneoplásicas como, gamopatias monoclonais, neuropatias e caquexia. É raro observar-se linfocitose bem como trombocitopenia, as quais ocorrem, respetivamente, em 20% e 30%-50% dos casos (Vail, 2011).

Das quatro formas anatômicas conhecidas, a forma multicêntrica é a mais comum no cão e a mediastínica e digestiva nos gatos.

Linfoma nodal - multicêntrico

O linfoma multicêntrico, a forma mais comum nos cães, caracteriza-se pela presença de uma linfadenopatia generalizada ou local, que pode ser acompanhada por hepatoesplenomegalia e envolvimento da medula óssea ou de outros órgãos (Morris & Dobson, 2001). Os linfonodos apresentam-se aumentados e, normalmente, não são dolorosos à palpação. Inicialmente, são afetados os mandibulares e pré-escapulares (Vail, 2013). Sinais inespecíficos, como letargia, perda de peso e anorexia podem estar presentes em aproximadamente 20% dos casos (Vail, 2011), bem como sinais de hipercalecémia: polidipsia, poliúria, anorexia, vômito, depressão, fraqueza muscular ou arritmias cardíacas (Morris & Dobson, 2001). Os cães podem apresentar ainda sinais de discrasia sanguínea secundária à infiltração tumoral acentuada da medula óssea (mieloptise) ou à anemia paraneoplásica, trombocitopenia ou neutropenia, o que pode causar febre, sépsis, anemia e hemorragia (Vail, 2013). Numa revisão de estudos realizada por Vail (2013), cerca de 27% a 34% dos cães com a forma multicêntrica apresentaram infiltração pulmonar difusa ao raio x.

Após a execução de várias lavagens broncoalveolares, concluiu-se que a incidência do envolvimento pulmonar era alta (Vail, 2013).

Nos gatos, os sinais clínicos são semelhantes sendo que as principais manifestações de linfoma são linfadenopatia periférica, possível envolvimento hepatoesplênico, letargia e depressão (Vail, 2011).

Linfoma nodal - mediastínico

Os casos de linfoma mediastínico (tímico) apresentam linfadenopatia mediastínica cranial, podendo ser acompanhados de efusão pleural e, ocasionalmente, de infiltração da medula óssea (Morris & Dobson, 2001). Os sinais clínicos dependem da extensão da doença, podendo resultar num compromisso respiratório e ocorrer polidipsia/poliúria devido à hipercalcémia (Vail, 2013). Embora, ocasionalmente, uma massa torácica possa ser detetada acidentalmente ao raio x, os animais apresentam normalmente tosse, dispneia, regurgitação ou síndrome de Horner, deslocamento caudal do coração e presença de sons pulmonares à auscultação (Morris & Dobson, 2001). Os cães podem ainda apresentar síndrome da veia cava, com edema da cabeça, do pescoço e dos membros anteriores, secundário à compressão do tumor ou invasão da veia cava cranial. Nos felinos os sinais clínicos são semelhantes (Vail, 2013).

Linfoma extranodal - digestivo

O linfoma digestivo nos cães caracteriza-se, normalmente, pelo envolvimento difuso, focal ou multifocal do trato gastrointestinal e, por vezes, atinge os linfonodos mesentéricos, o fígado e o baço (Vail, 2013; Lara, 2009). Os cães apresentam sinais clínicos inespecíficos como vômito, diarreia, perda de peso e pode ser possível palpar ou não, uma massa abdominal (Turek, 2008). Pode ainda ocorrer disquécia ou tenesmo e, ocasionalmente, peritonite por rutura do intestino (Morris & Dobson, 2001).

Nos felinos, os sinais clínicos são semelhantes podendo ainda ocorrer hematoquézia e sépsis se houver perfuração (Vail, 2011). A palpação abdominal encontra-se alterada em cerca de 70% dos casos, sendo que em metade dos animais apresenta espessamento da parede intestinal e em 1/3 existe uma massa palpável.

Linfoma extranodal - cutâneo

O linfoma cutâneo pode ser primário, com origem na pele, ou secundário, associado a um linfoma com origem noutra local do corpo. O linfoma cutâneo primário inclui duas formas, ambas com origem em células T, a forma epiteliotrópica e a forma não epiteliotrópica. Embora tenha origem na pele pode, posteriormente, disseminar-se para os órgãos abdominais, linfonodos e medula óssea. Os sinais clínicos característicos da forma epiteliotrópica ou micose fúngica são a presença de história crónica de alopecia, despigmentação, descamação, prurido (cerca de metade dos casos são pruriginosos) e

eritema, progredindo durante meses a anos até se formarem crostas, úlceras e finalmente massas ou nódulos tumorais (Vail, 2011). As lesões situam-se normalmente em redor das junções mucocutâneas ou na cavidade oral. Já a forma não epiteliotrópica é mais agressiva, disseminando-se rapidamente a partir de múltiplas lesões cutâneas para os linfonodos, órgãos abdominais e medula óssea (Morris & Dobson, 2001).

Nos gatos, o linfoma cutâneo pode ser solitário ou difuso, com diversas apresentações (Fontaine et al, 2011). Em ordem de probabilidade decrescente, as lesões podem incluir placas eritematosas, alopecia, descamação, nódulos na derme e placas ulcerativas. Raramente é observada hipopigmentação nasal, dermatite miliar ou lesões mucosas. Pode ser ainda identificada linfadenopatia. Na maioria dos gatos, a exibição dos sinais prolonga-se durante vários meses (Vail, 2013).

Linfoma extranodal - outros

Os sinais clínicos deste tipo de linfoma dependem do órgão afetado: globo ocular, SNC, medula óssea, bexiga, coração e cavidade nasal (Vail, 2011). O linfoma do SNC pode apresentar-se como tendo envolvimento focal ou multifocal. Tanto nos gatos como nos cães, pode haver anorexia, letargia e sinais compatíveis com lesões intracranianas, espinhais ou de ambas. Os de localização intracraniana estão associados a ataxia, alteração da consciência, agressividade, cegueira e alterações vestibulares. Os sinais clínicos relativos a lesão espinal podem incluir paralisia ou parésia (>80%, 20% com tetraparesia), ataxia, dor, obstipação e sinais inespecíficos com perda de peso, anorexia e letargia. O exame físico dos animais com afeção da espinal medula pode ainda revelar tetraparesia, afeção do neurónio superior ou inferior da bexiga, flacidez da cauda e ausência de dor profunda. Aproximadamente 1/3 dos sinais são assimétricos e a maioria está associada ao envolvimento toracolombar. Nos cães podem observar-se convulsões, paralisia ou parésia (Vail, 2013). O linfoma nasal nos gatos caracteriza-se pela presença de sinais como corrimento nasal uni ou bilateral (variando de mucopurulento a hemorrágico) (Couto, 2010), espirros, sons respiratórios superiores, deformação facial, epistaxis, epífora e tosse, podendo também ocorrer linfadenopatia regional (Taylor et al, 2009a; Haney, 2009; Turek, 2008; Little et al, 2007). Foram diagnosticados vários casos de linfoma nasal felino que desenvolveram, posteriormente, linfoma renal (Morris & Dobson, 2001). O linfoma renal é relativamente comum em gatos e os sinais clínicos estão relacionados com a falência renal, uma vez que ambos os rins são afetados (Morris & Dobson, 2001). Os animais apresentam perda de peso, palidez das mucosas devido à anemia, inapetência e poliúria/polidipsia (Taylor et al, 2009a; Morris & Dobson, 2001). Ao exame físico, na maioria dos casos, é possível detetar aumento do tamanho dos rins, normalmente bilateral com consistência granular e irregular (Vail, 2013). São frequentemente detetadas metastases no SNC (Morris & Dobson, 2001). O linfoma ocular é mais comum no gato do que no cão e os sinais clínicos

associados são fotofobia, blefarospasmo, epífora, hifema, hipópion presença de uma massa ocular, uveíte anterior, glaucoma, envolvimento corioretinal e descolamento da retina (Vail, 2013; Taylor et al, 2009a). Podem também ser observados sinais relacionados com o envolvimento sistêmico da doença (Morris & Dobson, 2001).

Diagnóstico

A avaliação diagnóstica de cães e gatos com linfoma deve incluir o exame físico completo, hemograma, perfil bioquímico sérico incluindo o cálcio ionizado), testes FeLV e FIV e urianálise (Vail, 2013; Bergman, 2007). Devem ainda ser realizados testes adicionais de diagnóstico como a radiografia e/ou ultrassonografia abdominal, radiografia torácica e a aspiração/citologia de medula óssea (Bergman, 2007) ou de outros tecidos afetados para obtenção de um diagnóstico definitivo e estadiamento da doença (Vail, 2013).

No diagnóstico da doença devem ser sempre tidos em conta outras co-afeções que, por alguma semelhança, se possam confundir com o linfoma (Tabela 4).

Tabela 4 - Diagnósticos diferenciais ou doenças que podem assemelhar-se ao linfoma canino (Vail, 2013)

Forma Anatômica	Outras Patologias/Doenças
Multicêntrico	Infeções sistêmicas: bacterianas, víricas, parasitárias, fúngicas; Doenças imunomediadas: dermatopatias, vasculites, poliartrites, lupus eritematoso; Metástases tumorais nos linfonodos; Outros tumores hematopoiéticos: leucemia, mieloma múltiplo, histiocitose maligna ou sistêmica;
Mediastínica	Outras neoplasias: timoma, quemodectoma, quisto do último arco braquial, carcinoma ectópico da tiroide, carcinomatose pleural, granulomatose linfomatoide pulmonar; Doenças infecciosas: doença granulomatosa, piotórax; Outras: insuficiência cardíaca congestiva, quilotórax, hemotórax;
Digestivo	Outras neoplasias gastrointestinais, presença de corpo estranho, linfangiectasia, enterite linfocítica-plasmocítica, micose sistêmica, ulceração gastroduodenal.

Tabela 4 - Diagnósticos diferenciais ou doenças que podem assemelhar-se ao linfoma canino (Vail, 2013) (Continuação)

Cutâneo	Dermatites infecciosas; pioderma avançado; Dermatites imunomediadas: penfigus; Outras neoplasias cutâneas
Extranodal	Variável, dependendo do órgão/sistema afetado.

Exame físico

O exame físico deve incluir a palpação de todos os linfonodos acessíveis bem como a palpação retal, porque uma proporção significativa de cães pode ter nódulos retais constituídos por agregados de linfócitos neoplásicos (Vail, 2013). Deve-se também avaliar as membranas mucosas, observando a presença de palidez, icterícia, petéquias e úlceras. Estes sinais podem indicar anemia ou trombocitopenia secundária a doença imunomediada ou mieloptise, falha de um órgão ou urémia. A palpação abdominal é outro passo importante do exame físico, podendo-se detetar organomegália, espessamento da parede intestinal ou linfadenopatia mesentérica. A auscultação da cavidade torácica deve ser feita na medida em que se pode diagnosticar a presença de uma massa mediastínica ou de uma efusão pleural. O exame do globo ocular, incluindo observação do fundo do olho, pode revelar alterações como uveíte, hemorragia da retina ou infiltração ocular em aproximadamente um terço a metade dos cães com linfoma (Vail, 2013).

Perfil hematológico, bioquímico e urianálise

Em todos os casos em que há suspeita de linfoma é indispensável a realização de análises hematológicas para auxiliar no estadiamento da doença, estabelecer um registo com os dados hematológicos iniciais do animal, para comparação com as análises futuras e avaliar o grau de mielosupressão induzido pelo tratamento (Morris & Dobson, 2001).

O perfil hematológico pode apresentar-se normal, no entanto, se houver envolvimento da medula óssea, o animal apresentará anemia, trombocitopenia, neutropenia, linfocitose e presença de precursores de linfócitos imaturos (Morris & Dobson, 2001). A anemia é a alteração hematológica mais comum nos linfomas e é, geralmente, normocítica, normocrômica, não regenerativa, característica de doença crónica. No entanto, se houver mieloptise, a anemia é acompanhada de trombocitopenia e de leucopenia. Em animais com evidência de hemorragia, para além de ser necessário fazer uma contagem de plaquetas, deve-se fazer contagem de reticulócitos e teste de coagulação. Quando há envolvimento da medula óssea ou leucemia, há presença de linfócitos atípicos circulantes. Outra alteração

que ocorre mais frequentemente em casos de linfoma digestivo é a hipoproteinémia (Vail, 2013).

O perfil bioquímico deve incluir avaliação das enzimas hepáticas (ALT e FAS), ureia e creatinina para avaliação da função renal, quantificação de eletrólitos para diagnosticar hipercalcemia e eletroforese de proteínas séricas para identificar gamopatia monoclonal, caso o nível de proteínas totais esteja aumentado. O tipo de alterações bioquímicas é importante, pois reflete a forma anatômica de linfoma, como no caso de síndromes paraneoplásicas, a hipercalcémia. Esta síndrome é rara em gatos, no entanto, já foi diagnosticada em alguns casos (Vail, 2013). Num estudo australiano, foi detetada hipoglicémia em, aproximadamente, 1/3 dos gatos com linfoma (Gabor, Canfield & Malik, 2000). Relativamente às provas renais, o aumento das concentrações de ureia e de creatinina podem ocorrer secundariamente à infiltração renal do linfoma, nefrose hipercalcémica ou azotemia pré-renal devido a desidratação. O aumento das enzimas hepáticas específicas ou da bilirrubina pode dever-se a infiltração linfática do parênquima hepático. Por fim, o aumento da concentração das globulinas (normalmente monoclonais) pode ocorrer em linfomas de células B (Vail, 2013).

A urianálise pode indicar doença renal na presença de isostenúria e proteinúria sem sedimento ativo (Vail, 2013).

Avaliação citológica e histológica

A forma mais eficaz de confirmar o diagnóstico de linfoma é fazer uma punção aspirativa por agulha fina (PAAF), para avaliação citológica do respetivo linfonodo (Fig.6 e Fig. 7), massa ou órgão afetados (Morris & Dobson, 2001). A citologia permite fazer a identificação rápida de populações linfocitárias anormais, monomórficas, mas não possibilita uma classificação completa do linfoma (Bryan, 2010). Tipicamente, a maioria das células apresenta grandes dimensões (> 2 vezes o diâmetro dos eritrócitos), características do tipo linfoide, com nucléolo visível e citoplasma basófilo ou cromatina fina sem nucléolo visível. Uma vez que a arquitetura das amostras citológicas não é mantida por esta técnica, não é possível detetar a obliteração do linfonodo e/ou a rutura capsular (Vail, 2013). Assim, se persistir alguma dúvida em relação ao diagnóstico citológico, pode ser feita biópsia, sendo o tecido colhido e examinado histologicamente. A biópsia é necessária para a classificação histológica completa pelo tipo de célula e padrão de crescimento, bem como para a imunofenotipagem, que também pode ser realizada em citologia e por citometria de fluxo (Morris & Dobson, 2001). Para uma avaliação histopatológica precisa, o linfonodo completo deve ser removido, incluindo a cápsula, colocando-o num recipiente com formol e enviando-o para análise histopatológica. Isto garante ao patologista o máximo de informação possível para estabelecer um diagnóstico (Vail, 2013).

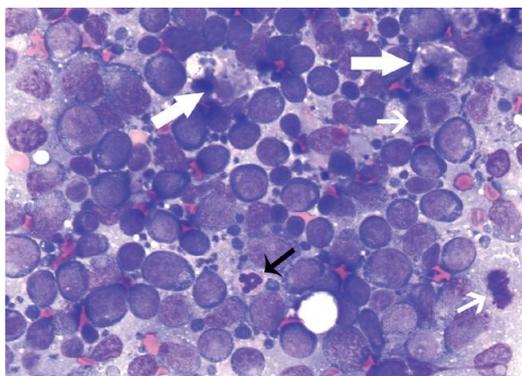


Figura 6 - PAAF de linfonodo de um cão com linfoma. População de células linfoides grandes, homogêneas com nucléolos proeminentes e citoplasma basófilo (Adptado de Vail, 2013).

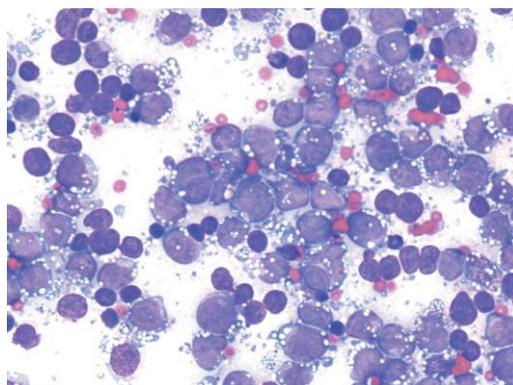


Figura 7 - PAAF de linfonodo de um gato com linfoma. Os linfócitos grandes apresentam nucléolo proeminente e citoplasma basófilo (Adaptado de Vail, 2013)

Ao realizar-se a PAAF deve haver algum cuidado para evitar linfonodos que se encontrem em áreas reativas, como os linfonodos mandibulares. Os linfonodos pré-escapulares e poplíteos são os preferidos, caso estejam envolvidos no processo da doença. O diagnóstico deve ser feito preferencialmente nos linfonodos periféricos, evitando a biópsia percutânea do fígado ou do baço. Se não houver envolvimento dos linfonodos periféricos, devem-se colher amostras dos tecidos afetados na cavidade abdominal através de biópsia ou citologia (Vail, 2011).

Nos gatos, a PAAF por si só não é suficiente na maioria dos casos de linfoma, devido à dificuldade em distinguir linfoma de síndromes hiperplásicas benignas. Estas incluem a linfadenopatia idiopática periférica, a vascularização plexiforme dos linfonodos e a hiperplasia periférica dos linfonodos em gatos jovens. Nestes casos é preferível a excisão de todo o linfonodo, uma vez que é necessário para o diagnóstico manter a orientação, de forma a entender as alterações de arquitetura e do padrão de invasão da neoplasia (Vail, 2011).

Deve ainda ser realizada PAAF ou biópsia de medula óssea (costela, úmero ou crista ilíaca) se houver evidência de alterações hematológicas como anemia, linfocitose, presença de linfócitos periféricos atípicos ou outras citopénias periféricas (Vail, 2011; Morris & Dobson, 2001). Também a circulação de um número significativo de pro-linfócitos e linfócitos grandes

com um nucléolo visível, poderá indicar afeção da medula óssea. No entanto, é importante ter em consideração que este tipo de células pode também ser encontrado em casos de parasitismo gastrointestinal, anemia hemolítica imunomediada e noutras doenças infecciosas e imunomediadas. As células tumorais presentes na medula óssea podem ser identificadas usando ensaios de clonagem celular, sendo uma técnica mais sensível do que o exame microscópico de rotina (Vail, 2013). Idealmente, deveria ser feito para todos os casos, a fim de se diagnosticar o envolvimento da medula óssea de uma forma mais precoce, antes de haverem grandes alterações hematológicas (Morris & Dobson, 2001).

Técnicas moleculares de diagnóstico

As técnicas moleculares são úteis no diagnóstico do linfoma e também na sua caracterização antes do diagnóstico estar concluído (Vail, 2013). Em situações menos frequentes, as avaliações citológicas e histológicas dos tecidos ou fluidos são insuficientes para o diagnóstico de linfoma (Vail, 2011). Como material de estudo destas técnicas, podem ser analisados tecidos, células de sangue periférico, linfonodos, efusões e outros órgãos ou tecidos através de técnicas moleculares como a histoquímica, citoquímica, imunohistoquímica, imunocitoquímica, citometria de fluxo e PCR. Atualmente, apenas são usadas por rotina a imunofenotipagem e a PCR, que é importante para a distinção entre células neoplásicas ou células linfoides inflamatórias (Diagnostic Center for Population and Animal Health [DCPAH], 2014). Esta técnica é usada para amplificar as regiões variáveis dos genes de células T e de recetores de imunoglobulinas com o objetivo de detetar a presença de populações de linfócitos clonais. A PCR tem uma sensibilidade de cerca de 70% a 90%, podendo ocorrer cerca de 5% de falsos negativos (Vail, 2011).

A imunofenotipagem é usada para determinar o tipo de células linfoides que compõem o tumor, sendo importante para o diagnóstico inicial. Quando uma população de células homogêneas com o mesmo imunofenótipo é detetada num determinado tecido, confirma-se a existência de um processo neoplásico. Não obstante, há exceções, e a aparência morfológica das células e também a localização anatómica do tumor não podem ser usadas unicamente para determinar o imunofenótipo do linfoma. Para se fazer a determinação precisa do imunofenótipo, são aplicados anticorpos contra antígenos de linfócitos em cortes histológicos (imunohistoquímica), espécimes citológicos (imunocitoquímica) ou em células individuais em meio fluido (citometria de fluxo) (Vail, 2013). O imunofenótipo dos linfócitos é identificado pela determinação da expressão de moléculas específicas nas células B (CD79a, CD20 e CD21) e nas células T (CD3, CD4 e CD8).

Estas técnicas moleculares, embora essenciais para o diagnóstico, também podem ser úteis na deteção de recidivas e para determinar mais precisamente o estadió clínico, uma vez que são mais sensíveis do que a avaliação citológica de sangue periférico, da medula óssea ou dos linfonodos (Vail, 2013).

Estadiamento

Depois do diagnóstico ser estabelecido, deve ser determinada a extensão da doença e esta classificada pelo estadiamento clínico (Vail, 2013). Este deve ser sempre determinado mas, por vezes, há fatores limitantes que têm que ser tidos em conta, como o custo. Isto é especialmente importante quando o custo dos exames necessários para determinar a extensão do linfoma pode afetar a capacidade do proprietário pagar o tratamento (Lara, 2009).

O sistema da OMS/WHO é usado rotineiramente para o estadiamento de linfoma em cães (Tabela 5) e de gatos com linfoma (Tabela 6).

A maioria dos cães com linfoma, mais de 80%, encontra-se em estadios mais avançados (III a IV) (Vail, 2013). Quando os animais apresentam sinais sistémicos (subestadio b), especialmente os gastrointestinais, é necessário determinar o estadiamento clínico, pois o linfoma do sistema digestivo tem um pior prognóstico. Para além disso, em casos de linfoma digestivo há o risco de perfuração gástrica ou intestinal durante o diagnóstico ou após a quimioterapia, devem ser evitados o uso de quimioterápicos de ação rápida como a L-asparaginase (Lara, 2009).

Nos gatos, devido à grande incidência de envolvimento visceral/extranodal, foi efetuada outra tabela que é frequentemente utilizada (Tabela 6) (Vail, 2013).

Tabela 5 - Sistema de estadiamento da Organização Mundial de Saúde para linfoma canino e felino (Vail, 2013)

Estadio	Progressão da doença
I	Envolvimento de apenas um linfonodo ou tecido linfoide num único órgão (exceto a medula óssea)
II	Envolvimento de vários linfonodos numa região
III	Envolvimento generalizado dos linfonodos
IV	Envolvimento do fígado e/ou baço (\pm estadio 3)
V	Manifestações hematológicas e envolvimento da medula óssea e/ou outro sistema de órgãos (\pm estadio I-IV)
Subestadio a	Sem sinais sistémicos
Subestadio b	Com sinais sistémicos

Tabela 6 - Sistema de estadiamento clínico para o linfoma felino (Vail, 2013)

Estadio	Progressão da doença
I	<ul style="list-style-type: none">- Um tumor (extranodal) ou afeção de uma área anatómica (nodal);- Inclui tumores intratorácicos primários;
II	<ul style="list-style-type: none">- Um tumor (extranodal) com envolvimento de linfonodos regionais;- Dois ou mais nódulos do mesmo lado do diafragma;- Dois tumores (extranodais) com/sem envolvimento de linfonodos regionais do mesmo lado do diafragma;- Tumor primário ressecável do trato gastrointestinal, normalmente na área ileocecal, com envolvimento de linfonodos mesentéricos associados;
III	<ul style="list-style-type: none">- Dois tumores (extranodais) em locais opostos do diafragma;- Dois ou mais nódulos acima e abaixo do diafragma;- Todas as doenças extensas intra-abdominais primárias e não ressecável;- Todos os tumores epidurais ou paravertebrais, independentemente do outro local do tumor ou locais;
IV	<ul style="list-style-type: none">- Estádios I-III com envolvimento do fígado e/ou baço;
V	<ul style="list-style-type: none">- Estádios I-IV com envolvimento inicial do SNC, da medula óssea ou de ambos.

Uma vez que a localização anatómica do linfoma no gato é mais variável, os sistemas de estadiamento são menos úteis para prever a resposta ao tratamento (Vail, 2013).

As respetivas formas anatómicas já mencionadas anteriormente (mediastínica, gastrointestinal, multicêntrica, nasal e extranodal), requerem sempre exames complementares para a realização de um estadiamento correto (Tabela 7). Cada forma tem uma progressão clínica diferente, um tratamento potencialmente vantajoso, bem como um conjunto de desafios terapêuticos. O diagnóstico do linfoma mediastínico é feito através do exame citológico do fluido pleural ou da aspiração da massa mediastínica. Muitas vezes, não se opta por uma biópsia devido ao confinamento do tumor à cavidade torácica e ao risco de puncionar o pulmão ou uma estrutura vascular. Relativamente ao linfoma gastrointestinal, o diagnóstico é feito por imunohistoquímica ou histopatologia de amostras colhidas por biópsia através de endoscopia ou cirurgia. O linfoma nasal também requer biópsia para confirmar o diagnóstico, podendo o TAC ao crânio ser útil. As formas multicêntrica e extranodal são diagnosticadas normalmente por PAFF ou biópsia. Depois do diagnóstico definitivo estar concluído, é indicado realizar o estadiamento completo da doença para otimizar a terapia e minimizar a toxicidade (Bryan, 2010), sendo o diagnóstico por imagem e a avaliação da medula óssea dois pontos-chave para um correto estadiamento do linfoma.

A avaliação radiográfica abdominal e torácica é importante na determinação da extensão sistêmica do linfoma. Aproximadamente 60% a 75% dos cães com linfoma multicêntrico tem alterações radiográficas a nível torácico, com 1/3 a apresentar um infiltrado pulmonar (com padrão intersticial e/ou alveolar) e 2/3 a mostrar linfadenopatia torácica (linfonodos esternais e traqueobrônquicos) e aumento de tamanho de mediastino cranial (Fig. 8). Pode ainda ser detectado radiograficamente efusão pleural (Vail, 2013). Relativamente ao exame radiográfico abdominal, o envolvimento dos linfonodos ilíacos mediais e/ou mesentéricos, do baço e do fígado pode ser visível (Vail, 2013).

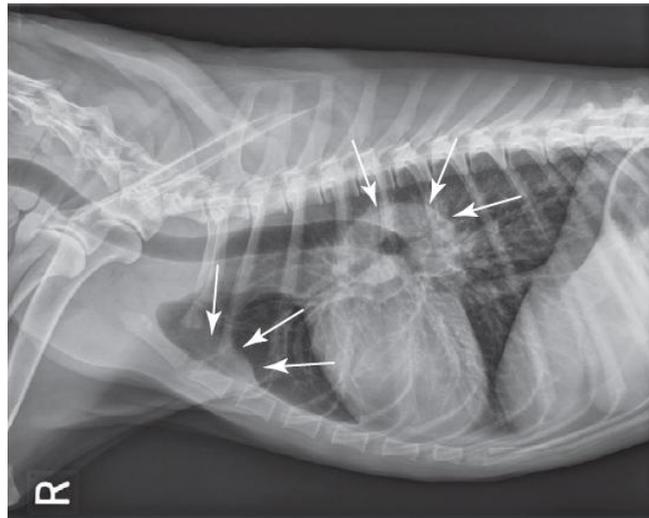


Figura 8 - Radiografia torácica de um cão com linfoma (incidência latero-lateral). É visível linfadenopatia hilar e esternal (Adaptado de Vail, 2013)

Segundo Vail (2013), o diagnóstico radiológico da cavidade torácica é o que deve ser realizado no linfoma multicêntrico, uma vez que não existe diferença no prognóstico entre cães em estadios III ou IV da doença (envolvimento do fígado ou baço), tendo a linfadenopatia mediastínica cranial importância prognóstica. Se se detetarem sinais clínicos de afeção abdominal, deve ser incluído o exame radiográfico ao abdômen para um estadiamento completo da doença (Vail, 2013).

A ecografia abdominal é importante para obter amostras ecoguiadas de tecidos para posterior diagnóstico de, por exemplo, linfoma gastrointestinal, nodal abdominal e hepatoesplênico (Kinns & Mai, 2007).

Na prática veterinária as modalidades de imagem avançadas estão a tornar-se mais comuns, nomeadamente a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM) e a tomografia por emissão de positrões (PET), sendo que a sua utilidade no diagnóstico do linfoma está atualmente a ser validada (Vail, 2013; LeBlanc, Jakoby, Townsend & Daniel, 2009; Vail, 2009a).

Tabela 7 - Exames complementares para estadiamento do linfoma (Bryan, 2010)

Exames de diagnóstico	Objetivo	Estadio
Aspirado do LN	Diagnóstico rápido.	I-V
Hemograma	Deteção de citopénias ou anemia, que complicam o tratamento, ou de leucemia.	V
Bioquímicas	Deteção de disfunções orgânicas que complicam o tratamento, ou do envolvimento de órgãos.	IV ou V
Urianálise	Deteção de doença do trato urinário ou comprometimento renal.	V
Biópsia de LN	Estabelecer o grau tumoral e o imunofenótipo.	I-V
Rx torácico	Deteção de envolvimento pulmonar ou de LN torácicos.	V se for linfoma pulmonar
Eco abdominal	Deteção de envolvimento de órgãos ou LN abdominais.	IV se for linfoma esplênico ou hepático
Aspirado de medula óssea	Deteção de envolvimento de medula óssea.	V se estiverem presentes células neoplásicas
Exame oftálmico	Deteção de envolvimento ocular.	V se for linfoma

Tratamento

A abordagem terapêutica de um paciente com linfoma é determinada pelo estadio da doença, pela ausência de síndromes paraneoplásicas, pelo estado geral do animal, pelo tempo possível a despender por parte do proprietário, bem como, pelas suas possibilidades financeiras e ainda pelo seu nível de conforto dada a probabilidade de sucesso do tratamento e dos seus efeitos secundários (Vail, 2013).

Algumas raças como o Rough Collie, Border Collie, Pastor de Shetland e Pastor Australiano apresentam uma maior prevalência de ocorrência de mutações a nível do gene MDR (*multi-drug resistance*) que desencadeia uma diminuição da glicoproteína P celular e um aumento do risco da ocorrência de efeitos adversos, após a administração de certos fármacos quimioterápicos (Lara, 2009). Uma vez estabelecido o diagnóstico, os canídeos que não são submetidos ao tratamento vivem geralmente, em média, 4 a 6 semanas. Contudo existem exceções, nomeadamente os cães com linfomas de baixo grau de malignidade (Vail, 2011).

Nos felídeos, a base de conhecimento para o tratamento ainda não está bem estabelecida e os resultados são menos previsíveis, devido à variação histológica e anatómica do linfoma nas espécies. O linfoma felino tem uma resposta bastante variada ao tratamento, devido à

variação histológica e anatômica do linfoma nas espécies e do grau de desenvolvimento do mesmo.

De um modo geral, o linfoma canino é considerado uma doença sistêmica e requer uma terapia também sistêmica (quimioterapia) a fim de se alcançar a remissão e prolongar a sobrevivência do animal (Vail, 2013). O termo remissão (completa) refere-se ao estado clínico, quando não há evidências macroscópicas de doença em qualquer órgão ou em análises hematológicas, embora se saiba que o animal não está curado (Lara, 2009). Contudo, existem casos de linfoma nodal ou extranodal solitários onde está indicada a terapia local (cirurgia ou radioterapia). Nestes casos, é essencial a noção de que há a possibilidade de disseminação sistêmica do linfoma, sendo a quimioterapia sistêmica eventualmente necessária (Vail, 2011).

Antes de se iniciar o tratamento, os proprietários devem ser informados das vantagens e desvantagens do uso de quimioterápicos e da escolha de determinado protocolo, bem como do prognóstico e expectativas do médico veterinário. Deve ainda ser discutido o custo do tratamento, a sua eficácia, toxicidade, o tempo requerido ao proprietário e a experiência do clínico no uso da quimioterapia (Vail, 2011).

Quimioterapia

Nos últimos 20 anos têm sido testemunhados progressos notáveis no tratamento do linfoma canino, que ainda não estão disponíveis no tratamento do linfoma felino (Bergman, 2011). No entanto a quimioterapia sistêmica combinada continua a ser o tratamento de escolha no linfoma canino e felino e a combinação de vários protocolos tem uma eficácia maior comparativamente ao uso de apenas um quimioterápico (Vail, 2013).

Deve ser evitada a administração de corticosteróides antes dos fármacos citotóxicos, por estes induzirem resistência aos quimioterápicos e diminuírem significativamente a sua eficácia e o tempo de sobrevivência. Antes de se iniciar o tratamento quimioterápico é essencial estabelecer uma base de dados dos parâmetros hematológicos iniciais para monitorização futura do tratamento, em particular, a existência de mielosupressão (Morris & Dobson, 2001).

Os objetivos da quimioterapia na maioria dos linfomas são: induzir a remissão dos sintomas, permitir o tratamento de manutenção quando a remissão for total e intensificar o protocolo terapêutico se não for conseguida uma resposta completa. A resposta ao tratamento é monitorizada pelo tamanho dos linfonodos e pela redução do tamanho da massa tumoral, se visível, bem como pelos parâmetros hematológicos (Morris & Dobson, 2001).

O nível de conhecimento sobre o tratamento de gatos com linfoma não está ainda bem estabelecido e os resultados são menos previsíveis do que nos cães, principalmente, devido à variação histológica e anatômica do linfoma nesta espécie. De um modo geral, o linfoma canino é de grau intermédio a alto e nodal, enquanto que os gatos apresentam mais

frequentemente o linfoma gastrointestinal ou extranodal, de baixo grau de malignidade, com células pequenas, e/ou sob formas indolentes (Vail, 2013). O tipo de tratamento deve ser determinado de acordo com o grau de malignidade do linfoma: baixo a intermédio (ex: linfoma indolente e de células pequenas) ou alto (ex: linfoma de células grandes) (Vail, 2013). A maioria do trabalho que foi feito no desenvolvimento de protocolos de quimioterapia felina para o linfoma, ocorreu na era do vírus FeLV (entre 1960 e 1980, em que 2/3 dos casos de linfoma foram associados ao vírus), sendo necessária precaução na aplicação destes esquemas terapêuticos (Vail, 2013).

Protocolos combinados e protocolos de monoterapia

Atualmente existe uma grande variedade de protocolos quimioterápicos para o tratamento de linfoma em cães e gatos. Normalmente, é preferível a escolha de um único protocolo e usá-lo repetidamente, com o objetivo do clínico se familiarizar com os fármacos e com a respetiva toxicidade (Morris & Dobson, 2001). Após um período de indução, durante o qual os fármacos são administrados semanalmente, o período de tempo entre os tratamentos é lentamente aumentado, passando os quimioterápicos a serem administrados menos frequentemente, designando-se esta fase de manutenção. Para alguns oncologistas, o uso de quimioterapia de manutenção não é considerada benéfica, sendo que os protocolos mais curtos, sem manutenção a longo prazo, são de uma forma geral preferidos por estes (Vail, 2011). Assim, o animal é sujeito ao tratamento durante várias semanas, sendo este descontinuado posteriormente, se houver remissão completa. O animal é reavaliado mensalmente pelo exame físico, com especial atenção ao tamanho dos linfonodos, e em casos, que não apresentem linfoma nodal periférico, deve ser examinado o local anatómico envolvido (Vail, 2011).

Os protocolos que incluem a ciclofosfamida, a doxorrubicina, a vincristina, e a prednisona ou a prednisolona (CHOP) (Tabelas 8 e 9) têm um grande sucesso a nível terapêutico (Vail, 2011; Bryan, 2010). Quase todas as combinações usadas em medicina veterinária são modificações do protocolo CHOP, inicialmente concebido para o tratamento de linfoma nos humanos (Vail, 2011). O tratamento baseado no protocolo CHOP induz a remissão em aproximadamente 80% a 95% dos cães, com tempos de sobrevivência médios de 10 a 12 meses. Cerca de 20% a 25% dos cães tratados sobrevivem por mais 2 anos (Vail, 2013). O efeito tóxico mais preocupante no uso de quimioterapia, nos cães, de forma crónica é a cardiotoxicidade, associada à doxorrubicina. Em alguns casos, o seu uso pode ser contraindicado (Bryan, 2010).

Tabela 8 - Protocolo quimioterápico para o linfoma canino (CHOP modificado; Universidade Wisconsin-Madison) (Vail, 2013)

Semana de tratamento	Fármaco, Dosagem, Via
1	Vincristina: 0,7 mg/m ² EV Prednisona: 2mg/kg PO SID
2	Ciclofosfamida: 250 mg/m ² EV Furosemida: 1mg/kg EV ^a Prednisona: 1,5mg/kg PO SID
3	Vincristina: 0,7 mg/m ² EV Prednisona: 1mg/kg PO SID
4	Doxorrubicina: 30 mg/ m ² EV Prednisona: 0,5mg/kg PO SID
5	Sem tratamento
6	Vincristina: 0,7 mg/m ² EV
7	Ciclofosfamida: 250 mg/m ² EV Furosemida: 1mg/kg EV ^a
8	Vincristina: 0,7 mg/m ² EV
9	Doxorrubicina: 30 mg/ m ² EV
10	Sem tratamento
11	Vincristina: 0,7 mg/m ² EV
12	Ciclofosfamida: 250 mg/m ² EV Furosemida: 1mg/kg EV ^a
13	Vincristina: 0,7 mg/m ² EV
14	Doxorrubicina: 30 mg/ m ² EV
15	Sem tratamento
16	Vincristina: 0,7 mg/m ² EV
17	Ciclofosfamida: 250 mg/m ² EV Furosemida: 1mg/kg EV ^a
18	Vincristina: 0,7 mg/m ² EV
19	Doxorrubicina: 30 mg/ m ² EV

^a A furosemida é administrada juntamente com a ciclofosfamida para diminuir a incidência de cistite hemorrágica estéril. Se o animal tiver um peso < 15kg, a dosagem da doxorrubicina a 30mg/m² é substituída por 1mg/kg. 1. Se o paciente se encontrar em remissão completa na semana 19, o tratamento é descontinuado e o animal é avaliado mensalmente. 2. Antes de qualquer tratamento quimioterápico, deve ser feito um hemograma completo. Se a contagem de neutrófilos for <1500, deve-se esperar 5-7 dias para ao tratamento, voltando-se a repetir a análise.

Tabela 9 - Protocolo quimioterápico CHOP para o linfoma felino (Vail, 2013)

Semana de tratamento	Fármaco, Dosagem, Via
1	Vincristina: 0,5-0,7 mg/m ² EV L-Asparginase 400 U/kg SC Prednisona: 2mg/kg PO SID
2	Ciclofosfamida: 200 mg/m ² EV Prednisona: 2mg/kg PO SID
3	Vincristina: 0,5-0,7 mg/m ² EV Prednisona: 1mg/kg PO SID
4	Doxorrubicina: 25 mg/ m ² EV Prednisona: 0,5mg/kg PO *
6	Vincristina: 0,7 mg/m ² EV
7	Ciclofosfamida: 200 mg/m ² EV
8	Vincristina: 0,5-0,7 mg/m ² EV
9^a	Doxorrubicina: 25 mg/ m ² EV
11	Vincristina: 0,5-0,7 mg/m ² EV
13	Ciclofosfamida: 200 mg/m ² EV
15	Vincristina: 0,5-0,7 mg/m ² EV
17	Doxorrubicina: 25 mg/ m ² EV
19	Vincristina: 0,5-0,7 mg/m ² EV
21	Ciclofosfamida: 200 mg/m ² EV
23	Vincristina: 0,5-0,7 mg/m ² EV
25	Doxorrubicina: 25 mg/ m ² EV

* A administração de prednisona continua a partir deste ponto, dia sim, dia não.

^a Se o animal se encontrar em remissão completa, continuar o tratamento para a semana 11.

Nota: Antes de qualquer tratamento quimioterápico, deve ser feito um hemograma completo. Se a contagem de neutrófilos for <1500, deve-se esperar 5-7 dias para ao tratamento, voltando-se a repetir a análise.

De um modo geral, os gatos toleram a quimioterapia bastante bem e a qualidade de vida geralmente melhora após o início do tratamento. Os agentes quimioterápicos usados para tratar mais comumente linfomas de grau intermédio a alto são similares aos usados nos cães e humanos com linfoma, incluindo doxorrubicina, vincristina, ciclofosfamida, metotrexato, L-asparginase, lomustina e prednisona. A maioria dos protocolos combinados de indução para gatos são modificações do protocolo CHOP, tal como nos cães (Vail, 2013). Este esquema é bem tolerado e a toxicidade gastrointestinal é menor que nos cães. Existe alguma controvérsia em relação à utilidade da doxorrubicina no tratamento de gatos com linfoma, uma vez que estes são menos tolerantes do que os cães, sendo necessário baixar a dose do fármaco (25mg/m² ou 1mg/kg via i.v). A toxicidade renal da doxorrubicina nos

gatos é mais comum devendo ser avaliada a função dos rins, antes e durante o tratamento (ureia, creatinina e densidade urinária) (Vail, 2013). No entanto, vários estudos revelaram que a adição de doxorrubicina ao protocolo terapêutico reduziu a nefrotoxicidade (Vail, 2011)

Para além do protocolo CHOP, há outras alternativas de tratamento menos agressivas como é o caso dos protocolos COP (ciclofosfamida, vincristina e prednisolona; sem doxorrubicina) (Tabela 10) e dos protocolos de um único agente (Vail, 2011). Contudo, o uso destes protocolos resulta em taxas de resposta comparativamente mais baixas e tempos de remissão inferiores, face ao protocolo CHOP (Vail, 2011). Nos gatos, em alguns estudos, o tratamento do linfoma com os protocolos CHOP ou COP não obtiveram o mesmo nível de sucesso, comparativamente aos cães (Vail, 2011). No entanto há outros autores que referem que ambos os protocolos resultaram em tempos de remissão semelhantes (Bryan, 2010).

O COP é efetivo para o tratamento do linfoma felino e canino, mais barato e relativamente bem tolerado. Este protocolo resulta em remissões completas em aproximadamente 50% a 70% em ambas as espécies (Bryan, 2010; Turek, 2008). Nos cães o seu uso deve ser considerado nos casos em que a doxorrubicina esta contraindicada como, por exemplo, quando o animal apresenta diminuição da contratilidade cardíaca e/ou arritmias severas. Se não houver evidência de doença grave, a remissão completa verifica-se na grande maioria dos casos (Turek, 2008).

O tratamento com um único agente engloba fármacos como a doxorrubicina, a L-asparaginase, a vincristina, a ciclofosfamida e a prednisolona. Podem ainda ser usados outros fármacos considerados de segunda escolha como por exemplo: a lomustina, a vimblastina, a actinomicina-D, a mitoxantrona, a mecloretamina, o clorambucil, o metotrexato, a dacarbazina, a citosina arabinosideo e o gentacitabine. Excluindo a doxorrubicina, o uso destes fármacos como agente único na terapia de indução não resulta em tempos de remissão duradouros (Vail, 2013). A doxorrubicina é o melhor agente a usar em cães, se o proprietário desejar simplicidade, conveniência e baixo custo, e se estiver disposto a aceitar um tempo de sobrevida menor (Turek, 2008). A doxorrubicina ($30\text{mg}/\text{m}^2$, I.V) deve ser administrada cada 3 semanas, 5 administrações. Este protocolo tem como vantagens o curto tempo de tratamento, a diminuição das visitas ao hospital e o facto do animal sentir apenas os efeitos secundários de um único fármaco (Vail, 2011).

Se o cliente optar pelo tratamento via oral podem ser usadas a lomustina (CCNU; $70\text{mg}/\text{m}^2$, via oral cada 3 semanas) e a prednisolona. Quando os donos recusam o uso de quimioterapia, é recomendada a utilização única da prednisolona/prednisona ($2\text{mg}/\text{kg}$, via oral SID) que resulta num tempo de remissão curto, entre 1 a 2 meses. É importante informar os clientes que os animais que recebem este tipo de terapia ficam mais propensos a desenvolver resistências a fármacos e a mostrarem tempos de remissão mais curtos, se

no futuro se optar por protocolos combinados, com quimioterápicos mais agressivos. Assim sendo, quando mais cedo se submeter o animal a uma terapia mais agressiva, mais duradoura será a resposta (Vail, 2011).

Tabela 10 - Protocolos COP para cães e gatos com linfoma (Vail, 2011)

Protocolo	Frequência de administração
COP - dose alta - Cães	
Ciclofosfamida (250-300 mg/ m² EV ou PO)	Administrar 1 vez a cada 3 semanas durante um ano. Se o animal entrar em remissão completa no 1º ano, diminuir administrações para 1 vez a cada 4 semanas por 6 meses. Descontinuar terapêutica se o animal entrar em remissão completa em 1,5 anos.
Vincristina (0,75mg/m² EV)	Administrar 1 vez por semana, 4 doses. Depois 1 vez cada 3 semanas durante um ano, no mesmo dia da administração da ciclofosfamida. Se o animal entrar em remissão completa no 1º ano diminuir para 1 vez a cada 4 semanas durante 6 meses. Descontinuar se o animal se encontrar em remissão completa em 1,5 anos.
Prednisona/Prednisolona (1mg/kg PO)	Administrar q24h durante 22 dias e depois q48h durante 1,5 anos. Descontinuar gradualmente durante 3 semanas se o animal entrar em remissão completa em 1,5 anos.
COP – dose baixa - Cães	
Ciclofosfamida (50 mg/ m² PO)	Administrar q48h ou nos primeiros 4 dias de cada semana.
Vincristina (0,5mg/m² EV)	Administrar q17d.
Prednisona/Prednisolona	Administrar oralmente q24h durante 7 dias na dose 40mg/m ² , depois q48h na dose 20mg/m ²
Manutenção	Depois de 8 semanas de indução, continuar o COP em semanas alternadas durante 4 meses, depois a cada 3 semanas durante 6 meses e, por fim, reduzir a 1 semana em 4 após 1 ano.

Tabela 10 - Protocolos COP para cães e gatos com linfoma (Vail, 2011) (Continuação)

COP – Gatos	
Ciclofosfamida (300 mg/ m² EV)	Administrar a cada 3 semanas no dia da administração da vincristina. Descontinuar se o animal entrar em remissão completa no 1º ano.
Tabela 10-Protocolos COP para cães e gatos com linfoma (Vail, 2011) (Continuação)	
Vincristina (0,75mg/m² EV)	Administrar q7d nas semanas 1, 2, 3 e 4, depois a cada 3 semanas no dia anterior à administração da ciclofosfamida. Descontinuar se o animal entrar em remissão completa no 1º ano.
Prednisona/Prednisolona (50mg/ m² PO)	Administrar q24h durante 1 ano.

- Deve ser feito um hemograma completo antes do tratamento com ciclofosfamida, para os protocolos de dose alta. Se a contagem de neutrófilos for < 1500 células/μl, o clínico deve esperar cerca de 5-7 dias e repetir o hemograma. O tratamento avança quando a contagem de neutrófilos for ≥ 1,5 × 10⁹/l. Para os protocolos de dose baixa, deve ser feito um hemograma a cada 2-4 semanas, dependendo da contagem de neutrófilos.

Reindução ou terapia de resgate

Os animais cujo linfoma não responde à quimioterapia têm um prognóstico bastante reservado. A falha na resposta é caracterizada pela persistência de uma linfadenopatia ou outra manifestação clínica da doença, depois de todos os fármacos do protocolo serem administrados (Turek, 2008).

A maioria dos animais que alcançam a fase de remissão podem sofrer uma recaída ou a recidiva do tumor. Geralmente, esta situação deve-se ao aparecimento de clones tumorais que são resistentes à quimioterapia. Designam-se de clones MDR (*multidrug resistance*) e podem apresentar desde o início resistência aos fármacos, ou adquirirem-na após a administração de quimioterápicos (Vail, 2013). Um dos principais mecanismos moleculares destes clones MDR ocorre através da indução da glicoproteína-P. Esta proteína de membrana tem como função a eliminação de toxinas do citoplasma celular por mecanismos de transporte activo. A sobreexpressão desta proteína confere resistência a muitos dos quimioterápicos utilizados, provocando a falha do tratamento nos pacientes com linfoma (Chun, 2014).

Existem, também, outras causas para a recaída dos animais após o tratamento, como o uso de doses e de frequências de administração inadequadas dos quimioterápicos, a incapacidade de atingir elevadas concentrações dos fármacos em certos locais, como no SNC, e o uso de prednisolona como tratamento inicial (Vail, 2013).

A reindução pode ser bem sucedida e, cerca de 80%-90% dos animais que receberam tratamento baseado no protocolo CHOP, podem ser sujeitos à nova indução com os mesmos fármacos. Normalmente a duração do segundo tempo de remissão é menor do que o primeiro (Turek, 2008). Se o processo de reindução não for bem sucedido, devem ser usados agentes de resgate que são usados especificamente em casos de resistência ao tratamento. Existem vários protocolos de agentes combinados ou monoterapia (Tabela 11). Os fármacos mais usados são a lomustina, a dactinomicina, a mitoxantrona, a doxorrubicina (apenas é usada se não tiver sido incluída no protocolo inicial, devido ao efeito cumulativo), a dacarbazina, a vimblastina, a pricarbazina e a metcloretamina. Este processo pode resultar em taxas de resposta entre os 40% e os 90%, com duração de 1,5-3 meses (Vail, 2013; Vail, 2011). A escolha do protocolo de resgate depende de vários fatores como o custo, o tempo que o proprietário tem disponível, a eficácia, a toxicidade e a experiência do médico veterinário com os fármacos em questão (Vail, 2013).

Tabela 11 - Protocolo de resgate (Vail, 2013)

Ciclo 1	
1ª Semana	L-Asparginase 400 U/kg SC Lomustina (CCNU) 70 mg/m ² PO Prednisona 2 mg/kg PO, SID
2ª Semana	Prednisona 1,5 mg/kg PO, SID
3ª Semana	Prednisona 1 mg/kg PO, SID
Ciclo 2	
1ª Semana	L-Asparginase 400 U/kg SC Lomustina (CCNU) 70 mg/m ² PO Prednisona 1 mg/kg PO, EOD
2ª Semana	Prednisona 1 mg/kg PO, EOD
3ª Semana	Prednisona 1 mg/kg PO, EOD
Ciclo 3 - 5	
1ª Semana	Lomustina (CCNU) 70 mg/m ² PO Prednisona 1 mg/kg PO, EOD
2ª Semana	Prednisona 1 mg/kg PO, EOD
3ª Semana	Prednisona 1 mg/kg PO, EOD

Radioterapia

A radioterapia pode ser aconselhada em casos selecionados, embora o seu uso no tratamento de linfoma seja limitado. É indicada no tratamento do linfoma em estadio I

(afeção de um linfonodo), do linfoma extranodal solitário (nasal, cutâneo ou espinal), no tratamento paliativo do linfoma localizado (linfadenopatia mandibular, linfoma retal, linfoma mediastínico com síndrome da veia cava e linfoma com envolvimento ósseo) e nos estádios terminais em que há resistência à quimioterapia (Vail, 2013; Lara, 2009). Pode ainda ser aplicada radioterapia a todo o corpo do animal, combinada com o transplante de medula óssea (Vail, 2013). A utilidade desta técnica como tratamento adicional à quimioterapia está ainda a ser investigada. É importante ter em consideração que a aplicação da radioterapia pode resultar em toxicidade hematológica, devido à radiação recebida pela medula óssea (Lara, 2009).

A radioterapia como tratamento único do linfoma origina remissões de curta duração, no entanto, o paciente pode beneficiar a curto prazo desta estratégia (Lara, 2009).

Nos gatos, a radioterapia tem sido utilizada efetivamente para tratar o linfoma localizado, especialmente, o linfoma nasal. A maioria alcança a remissão completa durante 1-2 anos, se forem FeLV negativo e, caso o linfoma se restringir apenas à cavidade nasal e paranasal. É, então, importante fazer um correto estadiamento da doença para assegurar que o linfoma é localizado, antes de se considerar a terapia local em substituição do tratamento sistémico (Vail, 2011).

Cirurgia

A cirurgia é utilizada no tratamento do linfoma localizado (estadio I) ou do linfoma extranodal solitário. É de extrema importância realizar o estadiamento da doença antes do tratamento local cirúrgico, para garantir que não existe envolvimento sistémico (multicêntrico) (Vail, 2011).

Tratamentos alternativos

No linfoma canino foi provada a eficácia de outros tratamentos como o transplante de medula óssea, radioterapia e vários tratamentos imunológicos como a aplicação de vacinas anti-tumorais e o uso de anticorpos monoclonais. No entanto a maioria destes não se encontra disponível (Lara, 2009).

O transplante de medula óssea em cães pode ser executado na Universidade da Carolina do Norte, em que foi alcançada uma taxa de recuperação de 25% (Lara, 2009). A adição desta técnica à quimioterapia aumenta o tempo de sobrevivência do animal, sendo no entanto um procedimento bastante dispendioso (Bryan, 2010).

Prognóstico

O prognóstico em cães e gatos com linfoma é bastante variável e depende de um grande número de fatores (Tabela 12) (Bergman, 2011; Vail, 2011). Os dois fatores com maior importância no prognóstico são o imunofenótipo e o estadio do tumor (Vail, 2011).

Vários trabalhos apontam que os cães com um linfoma de células T estão associados a tempos de remissão e de sobrevivência significativamente menores. No entanto, há subtipos de linfomas de células B e de células T que diferem na sua resposta à quimioterapia. Os cães classificados em subestadio b têm pior prognóstico, quando comparados a cães com o subestadio a. Os animais apresentam melhor prognóstico nos estádios I e II, do que em estádios mais avançados (III, IV e V) (Vail, 2011).

Tabela 12 - Fatores de prognóstico para linfoma canino (Vail, 2013; Bryan, 2010)

Fator de prognóstico	Associação forte	Associação fraca	Fator crítico	Prognóstico
Estadio WHO		X	Estadio I/II Estadio III-V	+ -
Subestadio WHO	X		Subestadio b (cl clinicamente doentes)	-
Grau Histológico	X		Baixo grau Alto grau	Maior tempo sobrevida e baixa resposta à quimioterapia Boa resposta à quimioterapia mas menor tempo de sobrevida.
Imunofenótipo	X		Células T	-
Características da citometria de fluxo do sangue periférico	X		Imunofenótipo e tamanho das células	Linfócitos B/células pequenas + Linfócitos T/células grandes -
Sexo		X	Fêmeas	+
Anemia	X		Presença de anemia	-
Expressão da glicoproteína-P		X	Presente	-
Linfadenopatia mediastínica cranial	X		Presente	-
Localização anatómica	X		Linfoma cutâneo difuso, digestivo e formas hepatoesplênicas	-
Pré-tratamento com corticosteróides	X		Se exposição prolongada	-
Toxicidade hematológica induzida por quimioterapia		X	Animais que desenvolvem neutropenias de grau III/IV apresentam um tempo médio de primeira remissão mais prolongado	+

A nível histológico, os linfomas de grau intermédio a alto de malignidade são mais responsivos ao tratamento mas podem recidivar mais precocemente. Pelo contrário, os linfomas de baixo grau de malignidade têm uma taxa fraca de resposta à quimioterapia, no entanto, a taxa de sobrevivência é superior. A localização anatómica também tem importância no prognóstico; os linfomas cutâneos difusos, gastrointestinais difusos, hepatoesplénicos e do SNC estão associados a um pior prognóstico. Em alguns estudos também foi demonstrado que o sexo do animal pode influenciar: as fêmeas não castradas tendem a ter um melhor prognóstico e os machos têm uma maior incidência para o fenótipo de células T, logo têm pior prognóstico (Vail, 2013).

Nos gatos, em geral, as taxas de remissão e de sobrevivência são menores do que nos cães. As taxas de resposta ao protocolo quimioterápico variam entre 50% e 70%, e os tempos médios de remissão e de sobrevivência em média de 4 a 7 meses. No entanto há gatos (30-35%) que alcançam tempos de remissão mais longos (mais de 1 ano) (Vail, 2011). As variações de frequência e a variabilidade das formas anatómicas do linfoma felino dificultam a previsão do prognóstico, comparativamente aos cães. Os fatores associados com melhor prognóstico nos gatos são: obtenção de remissão completa à terapia; apresentar um linfoma de baixo grau de malignidade com células pequenas (forma digestiva) e em estadio a; ser um gato FeLV negativo, doença em estadio inicial; localização anatómica (o linfoma gastrointestinal de baixo grau e o linfoma nasal têm melhor prognóstico, enquanto que o linfoma gastrointestinal de alto grau, o linfoma do SNC e o linfoma hepático têm pior prognóstico); adição da doxorrubicina ao protocolo quimioterápico. Ao contrário dos cães, o imunofenótipo de células T não foi ainda estabelecido como um fator de prognóstico negativo (Vail, 2013).

Estudo de casos

Caso clínico nº1



Apresentou-se à consulta um animal da espécie canina, de sexo masculino, da raça Collie (Fig. 9), com cerca de 7 anos de idade e 27,9 Kg. O canídeo foi referenciado por outra clínica da região, onde lhe foi diagnosticado linfoma, e deslocou-se ao HVBV apenas para as sessões de quimioterapia endovenosas.

**Figura 9 - Cão da raça Collie
(Exceptional Canine, 2014)**

Exame Físico

Ao exame físico o animal apresentava-se dispneico, devido a compressão das vias respiratórias pelo aumento dos linfonodos e apresentava edema da face (Fig. 10). A temperatura corporal encontrava-se normal. À palpação, detetou-se linfadenomegália periférica. Foram ainda detetadas algumas lesões cutâneas.



Figura 10 - Edema da face (fotografia cedida pelo Dr. Hugo Vilhena do HVBV)

Exames complementares

O animal foi internado sendo submetido a fluidoterapia e oxigenoterapia. Foi administrado um corticosteroide de ação curta (sucinato sódico de mertilprednisolona – 2 mg/kg).

Foram realizadas análises sanguíneas, hemograma e perfil bioquímico. As alterações observadas a nível do hemograma (Tabela 13) foram: ligeira anemia (normocítica, normocrômica), leucocitose (neutrofilia, monocitose, basofilia) e trombocitopenia. Em relação ao perfil bioquímico, as alterações encontradas foram uma ligeira diminuição da alanina transferase e da albumina (Tabela 14).

Tabela 13 - Parâmetros alterados do hemograma

Parâmetros	Resultado	Valores de referência
Eritrócitos	5,38x10 ⁶ /µl	5,50-8,50
Leucócitos	35,28x10 ³ /µl	5,50-16,90
Neutrófilos	30,62x10 ³ /µl	2,00-12,00
Monócitos	2,96x10 ³ /µl	0,30-2,00
Basófilos	0,2x10 ³ /µl	0,00-0,10
Plaquetas	54x10 ³ /µl	175-500

Tabela 14 - Parâmetros alterados do perfil bioquímico

Parâmetros	Resultado	Valores de referência
ALT	13 UI/L	17-78 UI/L
Albumina	2,3 g/dL	2,6-4,0 g/dL

Foi realizada uma citologia ao linfonodo pré-escapular através da técnica de PAAF (relatório apresentado em baixo), tendo-se obtido o resultado de linfoma.

Citologia do linfonodo pré-escapular

Amostra de boa celularidade.

Observa-se uma população linfoide homogénea constituída por células de grandes dimensões, que apresentam nucléolo proeminente e citoplasma basófilo.

Resultado compatível com linfoma.

Para além das análises, foram ainda realizados os exames radiográfico e ecográfico. Na radiografia torácica latero lateral direita observou-se adenomegalia do linfonodo mediastínico cranial. Na ecografia, para além de linfadenopatia generalizada, também foram observadas lesões no fígado e no baço compatíveis com um linfoma.

Foi feita citologia das lesões, no entanto, o resultado foi inclusivo e os proprietários declinaram a realização de biópsia cutânea.

Tratamento e seguimento

O tratamento quimioterápico selecionado foi o protocolo CHOP modificado da Universidade Wisconsin-Madison para tratamento de linfoma canino. Iniciou-se com a administração de vincristina. Foram ainda administrados, bem como prescritos para posterior administração pelo proprietário, prednisolona e ranitidina.

Antes da segunda sessão de quimioterapia, realizada 8 dias depois, foram feitas novas análises sanguíneas, para o clínico tomar conhecimento de possíveis alterações hematológicas consequentes ao uso dos quimioterápicos e determinar se se podia continuar com o protocolo. O hemograma realizado revelou as seguintes alterações apresentadas na tabela 15.

Tabela 15 - Parâmetros alterados do hemograma

Parâmetros	Resultado	Valores de referência
Eritrócitos	5,31x10 ⁶ /µl	5,50-8,50
RDW	13,9 %	14,70-17,90
Leucócitos	5,50x10 ³ /µl	5,50-16,90
Eosinófilos	0,00x10 ³ /µl	0,10-1,49
Monócitos	0,23x10 ³ /µl	0,30-2,00
Plaquetas	160x10 ³ /µl	175-500

Em comparação com o primeiro hemograma, o número de leucócitos diminuiu para o valor inferior de referência, devido à quimioterapia e o número de plaquetas, apesar de baixo, estava próximo do intervalo de referência, pelo que se procedeu à continuação do protocolo. Foram realizados dois hemogramas antes da terceira sessão de quimioterapia para avaliar o estado do animal e se os quimioterápicos administrados estariam a ser bem tolerados. No primeiro hemograma (Tabela 16) o animal mostrou uma anemia ligeira, leucopénia, neutropenia e trombocitopenia. A terceira sessão de quimioterapia foi adiada devido à diminuição dos neutrófilos. Ao fim de 11 dias foi repetido o hemograma (Tabela 17), e como a contagem de neutrófilos já se encontrava normal, realizou-se a 3ª sessão de quimioterapia. No entanto, a anemia piorou ligeiramente, apresentando anisocitose.

Tabela 16 - Parâmetros alterados no 1º hemograma

Parâmetros	Resultado	Valores de referência
Eritrócitos	4,77x10 ⁶ /µl	5,50-8,50
Hemoglobina	11,20 g/dl	12,00-18,00
Hematócrito	34%	37-55%
Leucócitos	3,00x10 ³ /µl	5,50-16,90
Neutrófilos	1,68x10 ³ /µl	2,00-12,00
Eosinófilos	0,03x10 ³ /µl	0,10-1,49
Monócitos	0,29x10 ³ /µl	0,30-2,00
Basófilos	0,02x10 ³ /µl	0,00-0,10
Plaquetas	152x10 ³ /µl	175-500

Tabela 17 - Parâmetros alterados no 2º hemograma

Parâmetros	Resultado	Valores de referência
Eritrócitos	3,96 x10 ⁶ /µl	5,50-8,50
Hemoglobina	10,20 g/dl	12,00-18,00
Hematócrito	32%	37-55%
RDW	18,9 %	14,70-17,90
MCHC	39,1 g/dl	30,0-37,5

Na terceira sessão de quimioterapia o fármaco usado foi novamente a vincristina (0,7mg/m² EV). Alguns dias após a 3ª sessão de quimioterapia o animal deu entrada na clínica em choque, com episódios de vômito hemorrágico e acabou por falecer. Os proprietários declinaram a realização de necrópsia, o que impossibilitou a determinação da causa de morte.

Caso clínico nº2



Figura 11 - Gato da raça Europeu Comum (Adpic, 2014)

Apresentou-se à consulta um animal de espécie felina, Europeu Comum (Fig. 11), de sexo feminino, com 5 anos de idade e 3.3 Kg de peso. O proprietário referiu que tinha detetado adenomegália do linfonodo poplíteo direito há cerca de 3 anos e presença de uma massa a nível abdominal.

Exame físico

O animal encontrava-se alerta e mostrou ser agressivo. Todo o exame físico estava normal exceto uma hipertrofia dos linfonodos poplíteos direito e esquerdo (3 cm de diâmetro) e a

presença de um nódulo mamário na cadeia mamária esquerda (M4) com 1,5 cm de diâmetro (Fig. 12).

Exames complementares

Procedeu-se à colheita de sangue para se realizar um hemograma, bioquímicas e um teste rápido de FIV/FeLV do qual se obteve positividade para FeLV. No hemograma o animal apresentava linfocitose e eosinofilia ligeiras e as restantes linhas encontravam-se normais (Tabela 18). No perfil bioquímico (Tabela 19), para além da fosfatase alcalina e da ureia todos os outros parâmetros se encontravam dentro dos valores normais.

Tabela 18 - Parâmetros alterados do hemograma

Parâmetros	Resultado	Valores de referência
Linfócitos	6,89 x10 ³ / µl	0,40-6,80
Eosinófilos	1,03 x10 ³ /µl	0,10-0,79

Tabela 19 - Parâmetros alterado do perfil bioquímico

Parâmetros	Resultado	Valores de referência
FA	22 U/L	77-358 U/L
BUN	39,6 mg/dL	2,6-4,0 mg/dL

Foi feita citologia por PAAF aos linfonodos poplíteos que revelou predomínio de linfócitos pequenos e presença abundante de células imaturas com alguns critérios de malignidade (células em mitose, algumas atípicas).

O médico veterinário recomendou fazer radiografia ao tórax, ecografia abdominal, mastectomia, ovariectomia e exérese do linfonodo poplíteo para exame histopatológico.

Tratamento e seguimento

O animal voltou ao hospital passado um mês e observou-se que tinha havido um aumento de volume de ambos os linfonodos poplíteos, bem como a existência de um nódulo na cadeia mamária M4 direita e alteração do tecido da cadeia mamária esquerda (tecido mamário da M4 muito alterado e linfadenomegália do linfonodo retromamário esquerdo). Foram feitas análises pré-anestésicas (urianálise e bioquímicas gerais – ureia aumentada) e avançou-se com as cirurgias, nomeadamente, para a ovariectomia, a mastectomia radical esquerda, a nodulectomia da M4 direita e a exérese dos linfonodos poplíteos (Fig.12 e 13).



Figura 12 - Linfonodo poplíteo do membro posterior esquerdo (fotografia cedida pelo Dr. Hugo Vilhena do HVBV)



Figura 13-Linfonodos poplíteos excisados (fotografia cedida pelo Dr. Hugo Vilhena do HVBV)

O tecido mamário excisado foi enviado para o laboratório de anatomia patológica e o exame histopatológico (Anexo 1), concluiu que os achados histológicos eram compatíveis com linfoma numa das massas e linfadenite na outra. O animal teve alta e foi medicado com antibiótico e anti-inflamatório. Passados 8 dias foi internado, uma vez que surgiu tenesmo. Foi realizada uma radiografia abdominal e diagnosticou-se a presença de fecaloma. Através de ecografia, detetou-se a presença de um linfonodo dorsal ao colon que estaria a fazer oclusão à passagem das fezes. Foi então medicado com Laevolac® PO, metronidazol EV, prednisolona PO e tramadol EV obtendo-se melhoras significativas. O animal teve alta, sendo prescrito Laevolac® até a consistência das fezes ser normal. As restantes medicações foram prescritas por mais tempo, até o animal ser reavaliado. Passado 5 dias repetiu-se a ecografia para avaliar as dimensões da massa. O relatório ecográfico encontra-se em baixo.

-
- **Caudo-ventralmente à bexiga visualizam-se três linfonodos de grandes dimensões, mas que não distorcem o contorno normal da bexiga.**
 - **O baço apresenta-se com parênquima heterogéneo, forma e tamanho normais, compatível com linfoma.**
 - **Restante ecografia sem alterações.**
-

Depois de todos os resultados obtidos, compatíveis com a presença de um linfoma, foi instituído o protocolo quimioterápico COP para felídeos. O protocolo tem a duração de um ano (se houver remissão completa) e inclui vincristina que é administrada nas semanas 1, 2, 3 e 4 e depois a cada 3 semanas, ciclofosfamida administrada a cada 3 semanas e prednisolona, administrada diariamente. Antes de o iniciar, realizou-se um hemograma de controlo em que se observou a presença de neutrofilia ligeira ($13,61 \times 10^3/\mu\text{l}$; valor referência: 2,50-12,50). Na primeira sessão de quimioterapia foi administrada vincristina na dose de $0,5\text{mg}/\text{m}^2$ EV e prescritas a prednisolona e famotidina, que continuaram a ser administrados PO pelo proprietário até ao fim do protocolo.

A segunda sessão realizou-se 7 dias depois, novamente com vincristina EV. Fez-se um novo hemograma (Tabela 20), uma ecografia abdominal (não foram observados linfonodos aumentados e visualizou-se a presença de um coagulo na bexiga) e uma urianálise que revelou a existência de hematúria e a presença de cristais de fosfato de cálcio.

Tabela 20-Parâmetros alterados do hemograma

Parâmetros	Resultado	Valores de referência
Hemoglobina	8,3 g/dl	9,0-15,1
Hematócrito	23,1%	30-45%
MCV	40,4 fL	41,0-58,0
RDW	26 %	17,3-22,0
Monócitos	$2,46 \times 10^3/\mu\text{l}$	0,15-1,70

A 3ª sessão de quimioterapia foi realizada passados 10 dias e foi administrada vincristina na dose de $0,6\text{mg}/\text{m}^2$ e ciclofosfamida, um dia depois, na dose de $250\text{mg}/\text{m}^2$ dividida em duas tomas. Foi também feita uma ecografia abdominal, sem que se tenha observado a presença de linfonodos aumentados, apresentado a bexiga dimensões normais. Após uma semana, o animal voltou ao hospital para continuar com o protocolo e fez novo hemograma de controlo tendo-se obtido os seguintes resultados (Tabela 21):

Tabela 21 - Parâmetros alterados do hemograma

Parâmetros	Resultado	Valores de referência
Eritrócitos	$3,30 \times 10^6/\mu\text{l}$	5,00-10,00
Hematócrito	13,3%	30-45%
Hemoglobina	6,4 g/dl	9,0-15,1
MCV	40,2 fL	41,0-58,0
RDW	27,2 %	17,3-22,0
Eosinófilos	$0,92 \times 10^3/\mu\text{l}$	0,10-0,79

Foi realizado um microhematócrito para confirmar o hemograma e obteve-se o valor de 18%. Administrou-se vincristina na mesma dose e doxiciclina durante 10 dias. Passados 5 dias o animal regressou para controlar o hematócrito, no entanto este não subiu significativamente e a anemia manteve-se.

A 5ª sessão de quimioterapia ocorreu após 3 semanas. No hemograma realizado obtiveram-se resultados muito semelhantes aos obtidos anteriormente, mas o mHtc subiu para 20%. A dose de vincristina foi aumentada para 0,7mg/m² EV e foram prescritos os fármacos: ciclofosfamida, prednisolona e famotidina nas mesmas doses e furosemida para administrar em 3 dias PO.

A 6ª sessão e última, foi realizada passadas 3 semanas. No hemograma realizado apenas se observou a presença de anemia ligeira (Tabela 22). Foi também realizada uma análise bioquímica geral, onde se registou um aumento da enzima GGT e um valor de creatinina no limite superior dos valores de referência.

Tabela 22 - Parâmetros alterados do hemograma

Parâmetros	Resultado	Valores de referência
Eritrócitos	4,78 x10 ⁶ /µl	5,00-10,00
Hematócrito	22,1%	30-45%
Hemoglobina	8,2 g/dl	9,0-15,1
RDW	22,1 %	17,3-22,0

A radiografia e a ecografia abdominais foram repetidas como controlo, sendo que a radiografia se encontrava normal e na ecografia não foram visualizados linfonodos, apenas se observou ligeira hepatomegalia. Administrou-se vincristina EV e receitou-se ciclofosfamida, furosemida e famotidina PO nas mesmas doses.

Após esta sessão de quimioterapia o animal encontrava-se bem, em estado de remissão completa. Devido ao seu comportamento agressivo houve necessidade de sedação aquando da sessão de quimioterapia, bem como à manifestação de alterações de comportamento. Após a administração dos fármacos, o proprietário optou por descontinuar o tratamento, não pelos efeitos secundários da quimioterapia, mas porque a ida ao hospital e a realização das sessões originavam muito stress ao animal. O proprietário foi contactado recentemente e o animal encontrava-se bem.

Caso clínico nº3



Figura 14-Cão da raça Cocker Spaniel (All Dog Breeds, 2014)

Apresentou-se à consulta uma cadela, raça Cocker Spaniel (Fig. 14), com 5 anos de idade e de 13,3 Kg de peso. O canídeo foi referenciado por outra clínica, onde foi diagnosticado, através de citologia, um linfoma multicêntrico.

Exame físico

Ao exame físico era notável a linfadenomegália periférica, principalmente a nível dos linfonodos axilares e poplíteos. O restante exame físico encontrava-se normal.

Na clínica de origem, foi também realizado um hemograma, sem alterações significativas. O resultado da citologia segue-se abaixo:

Citologia de linfonodo poplíteo, pré-escapular e inguinal

Amostra de boa celularidade com detritos nucleares resultantes da destruição celular e ligeiro conteúdo hemático.

Observa-se uma população linfoide constituída por células de média a grandes dimensões, que apresentam um único macronúcleo muito proeminente ou vários nucléolos de menores dimensões e pequena quantidade de citoplasma muito basófilo; em menor número, linfócitos com um único nucléolo.

Moderado número de mitoses. Grande quantidade de corpos linfoglandulares.

A imagem citológica é compatível com um linfoma.

Foi recomendada a realização de biópsia aos linfonodos para tipificação do linfoma, análises bioquímicas, radiografia torácica, ecografia abdominal e tratamento quimioterápico com o protocolo CHOP- Universidade Wisconsin-Madison-Short.

Exames complementares

Procedeu-se à colheita de sangue do animal para realização de um hemograma e de análises bioquímicas, que não mostraram alterações. Realizou-se também uma urianálise, que revelou todos os resultados dentro dos limites normais. O exame radiológico à cavidade torácica revelou uma hipertrofia dos linfonodos mediastínicos e a ecografia abdominal mostrou um aumento dos linfonodos mesentéricos e alterações no baço, compatíveis com linfoma. Por fim, foram realizadas biópsias aos linfonodos axilar esquerdo e poplíteo direito,

sendo posteriormente enviadas ao laboratório de histopatologia para classificação da neoplasia e tipificação. O animal retornou a casa medicado com tramadol (dose: 2,5mg/kg) para controlo de dor durante 3 dias, antibiótico (cefradina - dose: 20mg/kg) durante 7 dias e corticosteroide (prednisolona - dose: 0,5mg/kg) durante 3 dias e regressou à clínica passados 2 dias para controlo.

Como resultado da análise do material de biópsia e da tipificação tumoral obteve-se o seguinte relatório:

Biópsia

Exame macroscópico

Linfonodo com 2x1x5cm, sem a normal divisão córtex/medula. Acompanha segundo gânglio com 1x1cm nas suas maiores dimensões e aspeto macroscópico semelhante.

Exame microscópico

Linfonodo com desorganização arquitetural e invasão capsular por população linfoide neoplásica, constituída por células grandes com citoplasma indistinto.

O núcleo apresenta inúmeros nucléolos angulares e o índice mitótico é elevado.

Observam-se macrófagos com corpos apoptóticos no seu interior, dando imagens do céu estrelado.

Diagnóstico – Linfoma linfoblástico

Imunohistoquímica

Análise realizada – Marcação imunohistoquímica com anticorpos CD3 e CD79a.

Resultado- As células tumorais demonstraram marcada reação positiva intracitoplasmática para CD79a. Na marcação com CD3, poucas células foram positivas.

A marcação positiva para CD79a é consistente com um linfoma de células B.

Tratamento e seguimento

O canídeo regressou ao hospital para iniciar o tratamento quimioterápico, baseado no protocolo CHOP modificado (Universidade Wisconsin-Madison-Short).

A primeira sessão de quimioterapia consistiu na administração de viscristina e na prescrição de prednisolona e famotidina PO, durante 7 dias. Na segunda semana de tratamento foi realizado um hemograma de controlo, que se mostrou normal, tendo sido administrada ciclofosfamida e prescrita a administração de prednisolona, famotidina (8 dias) e fusosemida

(3 dias) PO. No fim deste período realizou-se a terceira sessão de quimioterapia, com vincristina EV na mesma dose, prescrevendo-se os mesmos fármacos.

O animal regressou ao hospital passada uma semana para realizar a 4ª sessão, sendo realizado novo hemograma e perfil bioquímico que se mostraram com valores normais. Ao exame físico não foram palpáveis linfonodos com tamanho anormal. Repetiu-se a radiografia torácica e a ecografia abdominal, onde não foram observados sinais de hipertrofia dos linfonodos. Foi ainda realizada uma ecografia cardíaca para avaliar a contratibilidade do miocárdio, sendo que se encontrava normal, de forma a saber se seria seguro a adição do quimioterápico seguinte. Nesta sessão foi então introduzida a doxorrubicina na dose de 1mg/Kg, uma vez que o canídeo apresentava peso inferior a 15Kg, e foram prescritos novamente a prednisolona e a famotidina PO. O animal encontrava-se então em remissão.

A 5ª sessão realizou-se passados 15 dias, e foi administrada vincristina EV. Na 6ª sessão foi administrada ciclofosfamida PO, na 7ª novamente vincristina EV e na 8ª doxorrubicina EV, sempre com uma semana de intervalo. Antes da 8ª sessão o proprietário referiu que o animal tinha andado mais prostrado, com vômitos e anorexia durante os dois dias após a quimioterapia, mas que voltou ao normal. Foram repetidos vários exames complementares, como hemograma e bioquímicas (sem alterações), ecografia abdominal, onde se observou esplenomegalia moderada e ecografia cardíaca, sem alterações.

Após 2 semanas, o animal foi submetido à 9ª sessão de quimioterapia com vincristina EV, seguindo-se a 10ª sessão com ciclofosfamida PO, a 11ª com vincristina EV e a 12ª com doxorrubicina EV. No dia da 12ª sessão foram novamente realizados novos exames complementares, hemograma e bioquímicas, que se encontravam normais.

Seguiram-se mais duas semanas e o protocolo repetiu-se, realizando-se a 13ª, 14ª, 15ª, 16ª e última sessões com os mesmos fármacos. No dia da última sessão o animal apresentava linfadenopatia periférica, com adenomegalia dos linfonodos mandibulares, pré-escapulares, poplíteos e inguinais. Ecograficamente, também se visualizou adenomegalia intra-abdominal. A quimioterapia foi descontinuada após a 16ª sessão, tendo terminado o protocolo.

Passadas 2 semanas, o animal regressou, mas sem melhoras significativas. Ao exame físico continuava a apresentar aumento dos linfonodos submandibulares, poplíteos, pré-escapulares e inguinais. Na ecografia abdominal também foi observado aumento dos linfonodos ilíaco e mesentérico caudal. A proprietária foi contactada, com o objetivo de se saber a evolução do animal, tendo mencionado que não teriam havido grandes melhorias e que os linfonodos não tinham diminuído significativamente. Entretanto foi prescrita prednisolona PO, mas sem melhorias. Ainda foi proposto iniciar um protocolo de resgate, mas a proprietária optou pela eutanásia do animal, face ao mau prognóstico.

Discussão dos casos clínicos e conclusão

No caso clínico nº1 é apresentado um caso de linfoma multicêntrico canino, a forma mais comum nesta espécie. O canídeo apresentava 7 anos de idade, encontrando-se dentro da faixa etária em que a frequência da doença é maior (Lara, 2009).

Ao exame físico e nos exames complementares realizados (ecografia e radiografia) foi detetada uma linfadenopatia generalizada, que é a apresentação clínica mais comum do linfoma multicêntrico. Adicionalmente, foram observadas alterações no fígado e no baço por ecografia, que poderiam ter sido submetidas a citologia para confirmar o envolvimento hepatoesplênico associado ao linfoma. A realização do exame citológico ao linfonodo pré-escapular contribuiu para o diagnóstico definitivo de linfoma. A biópsia excisional poderia também ter sido realizada para a correta determinação do diagnóstico.

De acordo com os resultados dos exames complementares de diagnóstico, e com o sistema de estadiamento da OMS, pode classificar-se o estadiamento deste linfoma como IVb (Vail, 2013). Foi instituído o protocolo CHOP para tratamento, apesar da toxicidade ser mais elevada comparativamente a outros protocolos, como o caso do protocolo COP e dos protocolos de monoterapia. A escolha deste protocolo baseou-se no facto deste ser capaz de induzir a remissão de, aproximadamente, 80% a 95% dos linfomas caninos, com aumento do tempo de sobrevivência médio entre 10 a 12 meses e em mais de 24 meses em, aproximadamente, 20% a 25% dos cães tratados (Vail, 2013). O efeito tóxico mais relevante no uso do protocolo CHOP em cães é a cardiotoxicidade, associada à doxorrubicina. (Bryan, 2010). Adicionalmente, foi administrado um antiácido durante o período de tratamento para proteção gástrica, enquanto durante o tratamento e, entre cada sessão de quimioterapia, foram realizados vários hemogramas de controlo que demonstraram o agravamento do estado clínico do animal. A 3ª sessão foi adiada devido à presença de neutropenia, resultante da toxicidade hematológica originada pelos agentes quimioterápicos e, também foi detetada uma trombocitopenia que surge como um síndrome paraneoplásico em cerca de 30% a 50% dos casos clínicos de linfoma em cão (Vail, 2011).

As lesões cutâneas detetadas ao exame físico não responderam à quimioterapia. Não foi realizado nenhum procedimento de diagnóstico, no entanto uma citologia ou biópsia poderiam relacioná-las ou não com a presença de linfoma.

Após a realização da 3ª sessão, o animal acabou por falecer devido aos episódios de vômito hemorrágico ativo. A necrópsia não foi realizada por decisão dos proprietários, no entanto a sua realização teria sido importante para esclarecimento da causa de morte.

O prognóstico de linfoma canino é variável, dependendo de um grande número de fatores. Neste caso, o prognóstico era mau pois o animal apresentava um linfoma de estadiamento IVb, apresentando anemia, linfadenopatia mediastinal cranial e envolvimento hepatoesplênico, fatores com forte associação a um mau prognóstico (Vail, 2013).

No caso clínico nº2 é apresentado um animal da espécie felina, adulto, com linfoma multicêntrico (nodal), que é uma das formas menos comuns nesta espécie, representando apenas 4% a 10% dos casos (Vail, 2013).

Um dos primeiros exames a ser realizado foi o teste FIV/FeLV, pois a positividade para qualquer um destes vírus aumenta o risco de linfoma e piora significativamente o prognóstico (Bryan, 2010). O resultado obtido foi FeLV positivo, o que está de acordo com a bibliografia pois os gatos com linfoma multicêntrico (nodal) são, muitas vezes, FeLV positivo (Morris & Dobson, 2001).

Apesar de no linfoma multicêntrico felino as opções de tratamento serem idênticas às dos pacientes caninos, optou-se por um protocolo COP, sem doxorubicina (presente no protocolo CHOP), uma vez que este fármaco é também nefrotóxico, não devendo, por isso, ser usado em casos de compromisso da função renal. Foi administrada furosemida após a segunda administração da ciclofosfamida, uma vez que esta origina um metabolito (acroleína) que é tóxico para o epitélio da bexiga. Por isso foi usado um diurético para que o metabolito fosse eliminado o mais rapidamente. No entanto, a furosemida deveria ser sido administrada logo após a primeira toma de ciclofosfamida para minimizar a lesão da bexiga. Foi descrito, que o uso deste protocolo induz remissões completas em, aproximadamente, 50% a 70% dos gatos e cães doentes (Bryan, 2010; Turek, 2008).

À medida que foi sendo instituído o tratamento quimioterápico, o valor de hematócrito foi baixando, evidenciando a presença de anemia. No entanto, após a 6ª sessão de quimioterapia o valor de hematócrito normalizou. A nível ecográfico, não foram detetados linfonodos hipertrofiados e o exame radiográfico da cavidade torácica mostrou-se normal. O animal entrou em remissão completa, ou seja, clinicamente apresentou-se sem evidências macroscópicas de doença em qualquer órgão ou em análises hematológicas (Lara, 2009). Por decisão do proprietário, o tratamento foi descontinuado, não pelos efeitos secundários à quimioterapia mas pelo bem-estar e comportamento do animal. Apesar de ser um gato positivo para FeLV, indicador de mau prognóstico, o animal estava a responder de forma positiva à terapia, sendo este um fator favorável para o prognóstico (Vail, 2013).

No terceiro caso clínico é apresentado um canídeo de média idade com linfoma multicêntrico, que representa cerca de 84% de todas as formas de linfoma nesta espécie (Vail, 2011).

No exame físico estava presente o principal sinal clínico, a linfadenopatia periférica (Turek, 2008; Vail, 2011). Os exames complementares de diagnóstico, nomeadamente, a ecografia abdominal e a radiografia torácica, revelaram também a existência de linfadenopatia tanto abdominal como mediastínica. A apresentação ecográfica do baço era anormal, apresentando alterações compatíveis com linfoma, nomeadamente, esplenomegalia, sendo este um sinal clínico que pode estar presente. Poderia ter sido feita citologia e, se se

confirmasse envolvimento esplênico/hepatoesplênico, seria possível classificar o estadio deste linfoma como IVb, segundo o sistema de estadiamento da OMS (Vail, 2013).

O diagnóstico definitivo foi feito através de citologia e da biópsia aos linfonodos, concluindo-se que se estaria perante um linfoma multicêntrico linfoblástico. De acordo com a classificação NCIWF mais recente para linfomas, o linfoma linfoblástico apresenta um alto grau de malignidade (Morris & Dobson, 2001).

O tratamento quimioterápico implementado baseou-se no protocolo CHOP modificado - Universidade Wisconsin-Madison. Este tratamento geralmente induz a remissão em aproximadamente 80% a 95% dos cães, com tempos de sobrevivência médios de 10 a 12 meses (Vail, 2013). Adicionalmente ao protocolo apresentado na tabela 23, foi também administrada furosemida juntamente com a ciclofosfamida para diminuir a incidência de cistite hemorrágica estéril. Após a 4ª sessão de quimioterapia, tanto a radiografia torácica como a ecografia abdominal permitiram apreciar uma redução dos linfonodos, consequência da ação dos quimioterápicos.

O linfoma recidivou duas semanas após o fim do tratamento e a linfadenopatia generalizada tornou-se novamente o sinal clínico mais evidente. As recidivas podem dever-se ao aparecimento de clones tumorais que adquirem resistência à quimioterapia, tornando-a ineficaz, ao uso de doses e/ou de frequências de administração inadequadas dos quimioterápicos ou à incapacidade de atingir elevadas concentrações dos fármacos em certos locais (Vail, 2013). Deveria ter sido iniciado um protocolo de resgate específico para casos de resistência ao tratamento. No entanto, estariam em causa vários fatores como o custo associado, o tempo requerido pelo proprietário e a eficácia do tratamento. A reindução poderia ter sido bem sucedida e, cerca de 80%-90% dos animais que receberam tratamento baseado no protocolo CHOP, podem ser sujeitos à nova indução com os mesmos fármacos. No entanto, a duração do segundo tempo de remissão é, normalmente, menor do que o primeiro (Turek, 2008).

O proprietário optou pela eutanásia do animal, face ao mau prognóstico. O animal apresentava um linfoma de estadio IVb, linfadenopatia mediastinal cranial e possível envolvimento hepatoesplênico que são fatores com forte associação a um mau prognóstico (Vail, 2013).

Posso concluir que o estudo acerca do linfoma e do tema da oncologia permitiu-me aprender muito sobre esta doença, bem como aprofundar alguns dos conhecimentos adquiridos durante os anos de estudo. Por outro lado, o estudo dos casos clínicos apresentados complementou esta aprendizagem, possibilitando, agora, concluir que o linfoma é uma doença cada vez mais presente no dia-a-dia dos hospitais e clínicas veterinárias e que requer particular atenção por parte dos clínicos, de forma a que seja diagnosticado o mais precocemente possível.

Bibliografia

- Adpic (2014). *Royal free pictures*. Acedido em Mar 1, 2014, Disponível em: http://www.adpic-images.com/royaltyfree_pictures/Animals/Cats/European_tiger_cat_312714.html
- All Dog Breeds.(2014). *English cocker Spaniel*. Acedido em Mar 1, 2014, Disponível em: <http://www.alldogbreedsonline.com/dogs/english-cocker-spaniel/>
- Argyle, D. J. (2008a). Feline lymphoma and leukemia. In D. J. Argyle, M. J. Brearley and M. M. Turek, *Decision Making in Small Animal Oncology*. (pp. 195-207). Iowa: Wiley-Blackwell
- Argyle, D. J. (2008b). What is new in canine and feline lymphoma. In *Proceedings of the 33rd World Small Animal Veterinary Congress Dublin, Ireland – 2008*. Acedido em Mar 1, 2014, Disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2008/lecture19/165.pdf?LA=1>
- Bergman P. J. (2007). *TOP 10 recent advances in veterinary oncology*. In *Proceedings of the Latin American Veterinary conference 2007*. Acedido em Mar 1, 2014, Disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/lavc/2007/bergman1.pdf>
- Bergman P. J. (2011) *Lymphoma: anything new?*. Acedido em Mar 1, 2014, Disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/lavc/2007/bergman3.pdf>
- Blackwood, L., German, A.J., Stell, A.J. & O'Neill, T. (2004). Multicentric lymphoma in a dog after cyclosporine therapy. *Journal of Small Animal Practice*, 45 (5), 259-262.
- Bryan, J.N. (2010). Tumours of the hematopoietic system. In C.J. Henry & M. L. Higginbotham, *Cancer Management in Small Animal Practice*. (pp.343-351). Missouri: Saunders Elsevier
- Chun, R. (2011a). Canine lymphoma: streamlining the diagnosis and treatment. In *Proceedings of the 36th World Small Animal Veterinary Congress WSAVA-Jeju, Korea*. Acedido em Mai 5, 2014, Disponível em: <http://ivis.org/proceedings/wsava/2011/182.pdf>
- Chun, R. (2011b). Feline lymphoma. In *Proceedings of the 36th World Small Animal Veterinary Congress WSAVA-Jeju, Korea*. Acedido em Mai 5, 2014, Disponível em: <http://ivis.org/proceedings/wsava/2011/183.pdf>
- Chun, R. (2014). Canine lymphoma. In *Proceeding of the LAVC Latin American Veterinary Conference – Lima, Peru*. Acedido em Mai 5, 2014, Disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/lavc/2014/chun1.pdf>
- Correia, J.M.J. (2006) *Contribuição para o Estudo do Linfoma Maligno no Cão*. Tese de doutoramento, Faculdade de Medicina Veterinária, da Universidade Técnica de Lisboa. pp. 1-293.

- Couto, C. G. (2010). Oncologia. In R. W. Nelson & C. G. Couto. *Medicina Interna de Pequenos Animais* (4ª ed). (pp 1145-1188). Rio de Janeiro: Elsevier
- Diagnostic Center for Population and Animal Health (2014). *PCR for Antigen Receptor Rearrangements (PARR)*. Acedido em Mar 1, 2014, Disponível em: <http://www.animalhealth.msu.edu/ClientEducation/MKTG.CARD.ANATOMICPATHOLOGY.010.PDF>
- Exceptional Canine. (2014). *Kids' books dog breeds*. Acedido em Mar 1, 2014, Disponível em: http://www.exceptionalcanine.com/dewberrydogs/dogsoftheweek/kids_book_dog_breeds/index.html#axzz3ApdQS71x
- Fontaine, J., Bovens, C., Bettenay, S. & Mueller, R. S. (2009). Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review. In *Veterinary and Comparative Oncology*, 7, 1-14. Blackwell Publishing Ltd. Acedido em Mar 1, 2014, Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1476-5829.2008.00176.x/full>
- Fontaine, J., Heimann, M. & Day, M. J. (2010). Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review of 30 cases. In *Veterinary Dermatology* 21 (3), 267-275. Acedido em Mar 1, 2014, Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20141606>
- Fontaine, J., Heinmann, M. & Day, M. J. (2011). Cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma in the cat: a review of the literature and five new cases. In *Veterinary Dermatology* 22, 454-461. Acedido em Mar 1, 2014, Disponível em: <http://www.2ndchance.info/lymphomacat-Fontaine2011.pdf>
- Gabor, L. J., Canfield, P. J. & Malik, R. (2000). Haematological and biochemical findings in cats in Australia with lymphosarcoma. In *Australian Veterinary Journal* 78 (7), 456-461. Acedido em Mar 1, 2014, Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10923176>
- Gavazza, A., Presciuttini, S., Barale, R., Lubas, G. & Gugliucci, B. (2001). Association between canine malignant lymphoma, living in industrial areas, and use of chemicals by dog owners. In *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15 (3), 190-195. Acedido em Mar 1, 2014, Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11380026>
- Geyer, N. E., Reichle J. K., Valdés-Martínez A., Williams J., Goggin J. M., Leach L., Hanson J., Hill S. & Axam T. (2010). Radiographic appearance of confirmed pulmonary lymphoma in cats and dogs. In *Veterinary Radiology Ultrasound*, 51 (4), 386-390. Acedido em Mar 1, 2014, Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20806869>
- Guy, S. (2012). Feline leukemia virus becoming uncommon with lymphoma. In *Springer Healthcare News*. Acedido em Mar 1, 2014, Disponível em: <http://libgen.org/scimag/?s=Feline+leukemia+virus+becoming+uncommon+with+lymphoma&siteid=&v=&i=&p=&redirect=1>

- Haney, S.M., Beaver, L., Turrel, J., Clifford, C.A., Klein, M.K., Crawford, S., Poulson, J.M. & Azuma, C. (2009). Survival analysis of 97 cats with nasal lymphoma: a multiinstitutional retrospective study (1986-2006). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 287-294. Acedido em Mar 1, 2014, Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19143934>
- Kinns, J. & Mai, W. (2007). Association between malignancy and sonographic heterogeneity in canine and feline abdominal lymph nodes. In *Veterinary Radiology Ultrasound*, 48 (6),565-569. Acedido em Mar 1, 2014, Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18018731>
- Lane, L. V., Allison, R. W., Rizzi, T. R., Stem, A. W., Snider, T. A., Moore, P. F. & Vemau, W. (2012). Canine intravascular lymphoma with overt leukemia. In *Veterinary Clinical Pathology*, 41, 84-91. Acedido em Mar 1, 2014, Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-165X.2011.00399.x/abstract>
- Lara A. (2009). Management lymphoma in dogs. In *Proceeding of the SEVC Southern European Veterinary Conference, Barcelona, Spain*. Acedido em Mar 1, 2014, Disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/sevc/2009/eng/lara1.pdf>
- LeBlanc A. K., Jakoby B. W., Townsend D. W., Daniel G. B. (2009). 18FDG-PET imaging in canine lymphoma and cutaneous mast cell tumor. In *Veterinary Radiology Ultrasound*, 50 (2) 215-223. Acedido em Mar 1, 2014, Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19400472>
- Little, L., Patel, R. & Goldschmidt, M. (2007). Nasal and nasopharyngeal lymphoma in cats: 50 cases (1989-2005). *Veterinary Pathology*, 44, 885-892. Acedido em Mar 1, 2014, Disponível em: <http://vet.sagepub.com/content/44/6/885.full.pdf>
- Louwerens, M., London, C.A., Pedersen, N.C. & Lyons, L.A. (2005). Feline lymphoma in the post-feline leukemia virus era [abstract]. *Journal of Veterinary Internal Medicine*,19(3), 329-335. Acedido em Mar 1, 2014, Disponível em: <http://felinegenetics.missouri.edu/wp-content/uploads/2013/12/26-Louwerens-2005-Feline-lymphoma-in-the-post-feline-leukemia-virus-era.pdf>
- Merlo D. F, Rossi L., Pellegrino C., Ceppi M., Cardellino U., Capurro C., Ratto A., Sambucco P. L., Sestito V., Tanara G., Bocchini V. (2008). Cancer incidence in pet dogs: findings of the Animal Tumor Registry of Genoa, Italy. In *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22 (4), 976-84. Acedido em Mar 1, 2014, Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18564221>
- Morris, J. & Dobson, J. (2001). *Small animal oncology*. Oxford: Blackwell Science Ltd.
- Morrison, W. B. (2005). Mediations on lymphoma in dogs and cats. In *Proceeding of the NAVC North American Veterinary Conference, Orlando, Florida*. Acedido em Mar 1, 2014, Disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/navc/2005/SAE/269.pdf?LA=1>

- Morrison, W. B. (2007a). How I treat lymphoma. In *Proceeding of the NAVC North American Veterinary Conference, Orlando, Florida*. Acedido em Mar 1, 2014, Disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/navc/2007/SAE/278.asp?LA=1>
- Morrison, W. B. (2007b). A fresh look at lymphoma in dogs and cats. In *Proceeding of the NAVC North American Veterinary Conference, Orlando, Florida*. Acedido em Mar 1, 2014, Disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/navc/2007/SAE/279.asp?LA=1>
- Murphy, S. (2013a). Feline lymphoma part 1. In *Proceedings of the Southern European Veterinary Conference and Congreso Nacional AVEPA - Barcelona, Spain*. Acedido em Mai 5, 2014, Disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/sevc/2013/en/lectures/19.pdf>
- Murphy, S. (2013b). Feline lymphoma part 2. In *Proceedings of the Southern European Veterinary Conference and Congreso Nacional AVEPA - Barcelona, Spain*. Acedido em Mai 5, 2014, Disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/sevc/2013/en/lectures/21.pdf>
- Paoloni M. C. (2011). Canine and feline lymphoma. In *Proceedings of the European Veterinary Conference Voorjaarsdagen, Amsterdam, the Netherlands*. Acedido em Mar 1, 2014, Disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/voorjaarsdagen/2011/Oncology.pdf>
- Risseto, K., Villamil, J. A., Selting, K. A., Tyler, J. & Henry, C. J. (2011). Recent trends in feline intestinal neoplasia: an epidemiologic study of 1,129 cases in the veterinary medical database from 1964 to 2004. In *Journal of the American Animal Hospital Association*, 47, 28-36. Acedido em Mar 1, 2014, Disponível em: <http://www.2ndchance.info/lymphomacat-Rissetto2011.pdf>
- Schwab, M. (2008). *Encyclopedia of cancer*. (2ª ed.). Alemanha: Springer
- Takashima-Uebelhoer, B. B, Barber L. G., Zagarins S. E., Procter-Gray E., Gollenberg A. L., Moore A. S., Bertone-Johnson E. R. (2011). Household chemical exposures and the risk of canine malignant lymphoma, a model for human non-Hodgkin's lymphoma, *Environmental Research*, 112, 171-176. Acedido em Mar 1, 2014, Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22222006>
- Taylor, S.S., Goodfellow, M.R., Browne, W.J., Walding, B., Murphy, S., Tzannes, S., Gerou-Ferriani, M., Schwartz, A. & Dobson, J.M. (2009a). Feline extranodal lymphoma: response to chemotherapy and survival in 110 cats. *Journal of Small Animal Practice*, 50, 584-592. Acedido em Mar 1, 2014, Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19891724>
- Taylor, S. S. Harvey A. M., Barr F. J., Moore A. H., Day M. J. (2009b). Laryngeal disease in cats: a retrospective study of 35 cases. In *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 1 (12) 954-62. Acedido em Mar 1, 2014, Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19539507>

- Turek, M. M. (2008). Canine lymphoma and leukemia. In D. J. Argyle, M. J. Brearley and M. M. Turek, *Decision Making in Small Animal Oncology*. (pp. 171-183). Iowa: Wiley-Blackwell
- Vail, D. M (2009). Assessment of GS-9219 in a Pet Dog Model of Non-Hodgkin's Lymphoma. In *American Association for Cancer Research Journals*, 15 (10), 3503-3510. Acedido em Mar 1, 2014, Disponível em: http://vet-dc.com/wp-content/uploads/2014/03/vetdc_GS-9219_clin_cancer_research_2009.pdf
- Vail, D. (2011). Tumours of the haemopoietic system. In J.M. Dobson, B.D.X Lascelles. (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology*. (3ª ed.). (pp 285-295). Inglaterra: British Small Animal Veterinary Association.
- Vail, D.M. (2013). Canine lymphoma and lymphoid leukemias/Feline lymphoma and leukemia. In S.J., Withrow & MacEwen, E.G. *Small Animal Clinical Oncology*, (5ªed.). (pp. 608-650). Missouri: Saunders Elsevier
- Villamil, A.J., Henry, C.J., Hahn, A.W., Bryan, J.N., Tyler, J.W. & Caldwell, C.W. (2009). Hormonal and sex impact on the epidemiology of canine lymphoma. *Journal of Cancer Epidemiology*, 2009.. Acedido em Mar 1, 2014, Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2859020/>
- Valli, V.E., Jacobs, R.M., Parodi, A.L., Vernau, W. e Moore, P.F. (2002) Histological Classification of Hematopoietic Tumours of Domestic Animals. In *World Health Organization International Histological Classification of Tumours of Domestic Animals*. ISBN: 1-881041-75-1.

Anexos

1-Relatório de exame histopatológico – caso nº2

