

Linfoma canino: clínica, hematologia e tratamento com o protocolo de Madison-Wisconsin

Canine lymphoma: clinical and hematological aspects and treatment with the Madison-Wisconsin protocol

Maria Luisa Buffo de Cápua^I Flávia Eiras Dela Coleta^{II} Ana Paula Massae Nakage Canesin^{III}
Aline Vieira Godoy^{II} Sabryna Gouveia Calazans^{II} Mariana Rodrigues Miotto^{IV} Carlos Roberto Daleck^V
Aureo Evangelista Santana^V

RESUMO

O linfoma é uma neoplasia de elevada incidência na população canina mundial, e que apresenta sinais clínicos diversos, dependentes da classificação anatômica e da extensão da doença. Este estudo objetivou avaliar as características clínicas e hematológicas de cães com linfoma no momento do diagnóstico, além da evolução clínica dos mesmos ao longo do tratamento com o protocolo de Madison-Wisconsin. Dos 18 cães inseridos no estudo, 50% apresentaram a forma multicêntrica da doença e 33% a forma cutânea. A manifestação clínica mais comum foi a linfadenomegalia superficial, acompanhada dos sinais sistêmicos de hiporexia, apatia e perda de peso. As principais alterações hematológicas foram anemia normocítica normocrômica, trombocitopenia e leucocitose, associadas às síndromes paraneoplásicas. Vinte e sete por cento dos animais atingiram remissão completa da doença e apenas 22% atingiram sobrevida de um ano. Houve correlação positiva entre o valor do hematócrito e o tempo de sobrevida para os cães que morreram, demonstrando a influência da anemia no prognóstico dos animais. Sugere-se que o estágio avançado da doença no momento do diagnóstico tenha influenciado as baixas taxas de remissão e sobrevida obtidas neste estudo.

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

ABSTRACT

Lymphoma is a neoplasm of high incidence in dogs, and has several clinical signs, depending on the tumor

anatomical area and the extent of the disease. This study aimed to evaluate the clinical and hematological findings in dogs with lymphoma at diagnosis, and the clinical evolution during Madison-Wisconsin chemotherapy protocol. Of the 18 dogs that underwent the study, 50% of the dogs had the multicentric form and 33% the cutaneous forms of the disease. The most common clinical sign was superficial lymphadenomegaly, combined to systemic signs of hyporexia, apathy and weight loss. The main hematological changes were anemia, thrombocytopenia and leukocytosis, associated with paraneoplastic syndromes. Complete remission was achieved in 27% of the animals and the one-year survival rate was 22%. There was a positive correlation between the hematocrit and survival time in dogs that died, which indicates the importance of anemia in the prognosis. It is suggested that the advanced stage of the disease may have contributed to the low remission and survival rates observed in this study.

Key words: dog, blood count, chemotherapy, lymphoma.

INTRODUÇÃO

O linfoma é uma doença de elevada incidência na população canina mundial, o que certamente contribui para o fato de que é a neoplasia mais comumente tratada em cães (HOSKINS, 2001). Os sinais clínicos do linfoma canino são variados e dependem da classificação anatômica e da extensão da

^IMédica Veterinária Autônoma. Alameda das Bauhínias, 40, Parque das Cascatas, 18607-350, Botucatu, SP, Brasil.
Email: marialuisa_capua@yahoo.com.br. Autor pra correspondência.

^{II}Médica Veterinária Autônoma.

^{III}Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto, SP, Brasil

^{IV}Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV), Universidade Estadual Paulista (Unesp), Jaboticabal, SP, Brasil

^VDepartamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, FCAV, Unesp, Jaboticabal, SP, Brasil

doença (MORRISON, 2005; VAIL & YOUNG, 2007). Sinais inespecíficos como hiporexia, perda de peso e vômito podem ocorrer, e relacionam-se com o sub-estágio "b" da Organização Mundial da Saúde (OMS) (ROSENTHAL, 1990). As anormalidades hematológicas encontradas são igualmente variadas (MORRISON, 2005). A anemia é a alteração hematológica mais comum nesses pacientes (VAIL & YOUNG, 2007), sendo, na maioria das vezes, normocítica normocrômica (KRUTH & CARTER, 1990).

A quimioterapia convencional é capaz de induzir remissão completa (RC) em 60 a 90% dos animais, com tempo médio de sobrevida de seis a 12 meses, dependendo do protocolo utilizado (VAIL & YOUNG, 2007). O protocolo de Madison-Wisconsin, uma combinação dos fármacos L-asparaginase, vincristina, prednisona, ciclofosfamida e doxorubicina, tornou-se popular no tratamento do linfoma canino e, acredita-se que seja capaz de promover a mais longa remissão e tempo de sobrevivência (MORRISON, 2005). De acordo com o conhecimento dos autores, não foram encontrados estudos sobre o uso desse protocolo no Brasil. Nesse sentido, objetivou-se avaliar a evolução clínica de cães com linfoma tratados com o protocolo de Madison-Wisconsin, além de analisar as principais alterações clínicas e hematológicas observadas no momento do diagnóstico da referida neoplasia.

MATERIAL E MÉTODOS

Parcelas experimentais

As parcelas experimentais deste estudo englobaram 18 cães de raças diversas, atendidos junto ao Hospital Veterinário, no período de maio de 2007 a abril de 2008. Os animais foram selecionados com base nos resultados de laudos de punções aspirativas com agulha fina ou de laudos histopatológicos. Definiu-se a classificação anatômica do linfoma, bem como seu estágio e sub-estágio clínico, ambos com base na classificação preconizada pela OMS (OWEN, 1980).

Avaliações hematológicas

Os hemogramas foram realizados no momento do diagnóstico do linfoma, por meio do contador automático de células ABC Vet (HORIBA ABX, São Paulo, SP, Brasil) e os esfregaços sanguíneos corados com o corante hematológico de Rosenfeld modificado.

Protocolo de quimioterapia

Todos os animais foram tratados de acordo com o protocolo quimioterápico de Madison-Wisconsin, que inclui sulfato de vincristina (0,75mg m⁻²,

via intravenosa), L-asparaginase (400UI kg⁻¹, via intramuscular), ciclofosfamida (250mg m⁻², via oral), doxorubicina (30mg m⁻², via intravenosa) e prednisona, administrada no primeiro mês de tratamento, em doses semanais decrescentes (via oral) (GARRETT et al., 2002). O protocolo em questão utiliza os supracitados fármacos, que se repetem ao longo de 25 semanas, com exceção da L-Asparaginase que é administrada apenas na primeira semana. A fase de indução da remissão consiste nas primeiras nove semanas, havendo um intervalo na quinta semana. Após novo intervalo na décima semana, tem início a fase de manutenção da remissão, quando o tratamento passa a ser quinzenal, até a 25ª semana. Dois animais foram submetidos à cirurgia antes do início do tratamento, sendo uma excisão de um nódulo cutâneo, em um cão com linfoma cutâneo solitário, e uma esplenectomia, em um cão com linfoma multicêntrico limitado ao baço.

Avaliação das parcelas experimentais

Os cães foram avaliados clinicamente a cada sessão de quimioterapia e, enquadrados, conforme sua resposta ao tratamento em animais com RC (desaparecimento da doença clínica), remissão parcial (diminuição maior ou igual a 50% do tamanho do tumor sem novos focos), doença estável (diminuição ou aumento menor que 50% do tamanho do tumor) e doença progressiva (aumento em pelo menos 50% do tamanho do tumor, ou o aparecimento de novos focos) (DHALIWAL et al., 2003). A duração da primeira remissão foi considerada como o tempo decorrido entre o desaparecimento da doença clínica e o momento da recidiva, e o tempo de sobrevida como o tempo decorrido entre o diagnóstico do linfoma e o óbito do animal.

Análise estatística

Analisaram-se as correlações entre as variáveis tempo de sobrevida (em dias) e valor do hematócrito (%) obtido no momento do diagnóstico da neoplasia, por meio da correlação linear de Pearson (r), utilizando-se, para tanto, o software GraphPad Instat[®]. Os demais resultados (classificação anatômica, estágio e sub-estágio clínico e parâmetros hematológicos) foram analisados pela estatística descritiva básica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Características gerais e classificação dos linfomas

Dos 18 animais que integraram o protocolo experimental, nove cães apresentaram linfoma multicêntrico (50%), seis cães apresentaram linfoma

cutâneo (33,5%), um apresentou linfoma mediastinal (5,5%), um extranodal (renal) (5,5%) e um alimentar (5,5%). Tais achados divergem daqueles encontrados na literatura no que diz respeito ao linfoma cutâneo, descrito como uma forma pouco comum da doença, e perfazendo cerca de 3 a 8% dos casos (MORRISON, 2005; VAIL & YOUNG, 2007). Entretanto, MORENO & BACARENSE (2007) relataram ter encontrado uma porcentagem de 12,9% da forma cutânea após analisarem 186 casos de linfoma canino.

Onze animais (61,12%) foram classificados no estágio V da OMS (envolvimento da medula óssea ou sangue periférico e/ou algum órgão não linfóide com ou sem os estágios I a IV) no momento do diagnóstico. Vale ressaltar que os linfomas cutâneos, assim como o extranodal, foram considerados como no estágio V, influenciando, portanto, a grande quantidade de animais nesse estágio avançado da doença. Três cães encontravam-se no estágio IV, ou seja, envolvimento de fígado e/ou baço com ou sem o estágio III, (16,67%), dois no estágio II, envolvimento de múltiplos linfonodos regionais, (11,11%), um no estágio III, linfadenopatia generalizada, (5,55%) e um no estágio I, envolvimento de apenas um linfonodo, (5,55%). Doze animais apresentaram-se no sub-estágio "b" (presença de sinais sistêmicos) (66,7%) e seis no sub-estágio "a" (ausência de sinais sistêmicos) (33,3%), diferentemente do que relata a literatura internacional, já que a maioria dos autores afirma que a maior parte dos cães com linfoma não apresenta sinais sistêmicos da doença no momento do diagnóstico (HOSOYA et al., 2007; VAIL & YOUNG, 2007).

O fato dos proprietários não identificarem os sinais clínicos no início da doença poderia explicar os estágios mais avançados (ROSENTHAL, 1990; SEQUEIRA et al., 1999) e a presença de sinais sistêmicos do linfoma no diagnóstico. Deve-se considerar, também, que esse fato é mais acentuado no Brasil, em comparação com a Europa e os Estados Unidos.

Alterações clínicas e laboratoriais ao diagnóstico

A manifestação clínica mais comumente encontrada no momento do diagnóstico do linfoma foi a linfadenomegalia superficial, presente em 72% (n=13) dos cães deste estudo, corroborando com os dados da literatura (ETTINGER, 2003; CARDOSO et al., 2004a; MORRISON, 2005; VAIL & YOUNG, 2007). No presente estudo, apenas um dos animais com a forma cutânea apresentou um único nódulo de pele, todos os outros revelaram a presença de múltiplos tumores. Entretanto, nenhum animal apresentou envolvimento de mucosas. A forma cutânea pode incluir envolvimento extracutâneo nos linfonodos (MORRISON, 2005; VAIL & YOUNG, 2007), o que foi observado em três cães

deste estudo. Um deles com envolvimento dos linfonodos submandibulares, outro com os linfonodos submandibulares, pré-escapulares e inguinais acometidos e para o terceiro, linfadenomegalia generalizada.

O acúmulo de líquidos extravasculares foi observado em seis animais (33,4%), sendo quatro deles com edema de membros, um com efusão torácica e um com ascite. O edema localizado nos membros torácicos ou pélvicos foi provavelmente causado pela obstrução do fluxo linfático devido à linfadenomegalia regional (CARDOSO et al., 2004a).

Considerando os 12 animais classificados no sub-estágio "b" da doença, os sinais clínicos apresentados foram variados e inespecíficos, corroborando com dados da literatura (CARDOSO et al., 2004a; MORISSON, 2005; VAIL & YOUNG, 2007). A hiporexia foi o sinal clínico mais comumente encontrado, presente em 83% dos cães, seguido de apatia (75%) e perda de peso (33%). Outros sinais observados com menor frequência incluíram dispnéia (25%), vômito (16,6%), tosse (16,6%) e diarreia (8,3%). Um cão, com linfoma multicêntrico, apresentou sinais oculares de uveíte, hipópio e glaucoma.

Todos os animais apresentaram alterações em seus hemogramas, confeccionados por ocasião do diagnóstico da neoplasia (Tabelas 1 e 2). As alterações hematológicas encontradas foram: anemia (61%), trombocitopenia (55,5%), leucocitose (38,8%) e leucopenia (22,2%). As alterações hematológicas em pacientes com câncer podem decorrer da ação direta do tumor nos órgãos envolvidos e/ou de síndromes paraneoplásicas (KRUTH & CARTER, 1990). A anemia é uma das síndromes paraneoplásicas mais comuns em animais e seres humanos (MADEWELL & FELDMAN, 1980) e pode ser caracterizada como anemia de doença crônica, ou ser de origem imunomediada ou decorrente de perda sanguínea (BERGMAN, 2007). Para os cães anêmicos deste estudo, os valores obtidos para os índices hematimétricos permitiram classificar a anemia como sendo normocítica normocrômica, ou seja, arregenerativa. Esses resultados corroboram com os relatos de MORRISON (2005) e VAIL & YOUNG (2007) para cães com linfoma, e sugerem que a anemia em questão seja decorrente de doença crônica. As causas são variadas, e incluem alterações no metabolismo, armazenamento e disponibilidade do ferro, encurtamento da meia-vida das hemácias e, ocasionalmente, diminuição da resposta medular (MADEWELL & FELDMAN, 1980).

A trombocitopenia também foi um achado comum (n=10), assim como descrito na literatura (ETTINGER, 2003; VAIL & YOUNG, 2007). A destruição plaquetária imunomediada secundária é a causa mais

Tabela 1 - Valores da contagem global de hemácias (He), da concentração de Hemoglobina (Hb), do Hematócrito (Ht), do Volume Corpuscular Médio (VCM), da Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM) e da contagem global de plaquetas de 18 cães no momento do diagnóstico do linfoma.

Animal	He ($\times 10^6 \mu\text{L}^{-1}$)	Hb (g dL^{-1})	Ht (%)	VCM (fL)	CHCM (g dL^{-1})	Plaq ($\times 10^3 \mu\text{L}^{-1}$)
1	7,17	16,4	51	71	32,1	426
2	2,43	5,3	16,1	66	33,2	107
3	7,36	17,5	55,3	75	31,6	166
4	4,26	10,4	31,9	75	32,5	386
5	6,07	13,8	41,9	69	33	43
6	2,54	6,1	18,1	71	33,8	612
7	5,30	11,9	36,8	69	32,2	102
8	6,65	16,1	49,9	75	32,2	492
9	6,41	15,4	47,4	74	32,5	410
10	2,78	6,6	20,9	75	31,4	195
11	4,38	10,1	31,9	73	31,5	45
12	5,59	12,8	39,2	70	32,6	149
13	3,33	7,2	21,1	63	34,4	360
14	4,21	9,5	28,5	68	33,2	620
15	4,01	9,2	28,9	72	31,8	95
16	2,84	6,6	19,7	69	33,5	65
17	6,10	13,6	41,7	68	32,6	193
18	4,38	10,1	30,4	69	33,2	403
Média	4,76	11,03	33,92	70,66	32,62	270,5
DP	1,62	3,85	12,18	3,42	0,82	193,80
Máximo	7,36	17,5	55,3	75	34,4	620
Mínimo	2,43	5,3	16,1	63	31,4	43

freqüente de trombocitopenia em pacientes com câncer (SCOTT, 2000). Neste estudo, entretanto, para um cão observou-se o envolvimento da medula óssea pela neoplasia, o que, considerando-se o prejuízo na produção de plaquetas, poderia justificar a trombocitopenia, como relatado por ETTINGER (2003).

As alterações encontradas no leucograma foram variadas, assim como escrito por MORRISON (2005) para cães com linfoma. Em sete animais (38,88%) observou-se leucocitose conseqüente à neutrofilia, acompanhada ou não de linfocitose. A leucocitose neutrofílica verificada no presente estudo, e manifestada com ou sem desvio à esquerda regenerativo, provavelmente reflete uma condição inflamatória decorrente do tumor (SCHULTZE, 2000). A neutrofilia pode ocorrer em 25 a 40% dos cães com linfoma (VAIL & YOUNG, 2007) e possui pouco significado clínico (BERGMAN, 2007). Quatro animais (22,2%) apresentaram linfocitose, e três dos quais apresentaram células neoplásicas na medula óssea e no sangue periférico, sugerindo que a linfocitose, nos referidos pacientes, estava relacionada com a proliferação e expansão clonal das células tumorais (KRUTH & CARTER, 1990). A leucopenia foi observada em quatro animais (22,22%), e foi essencialmente causada pela diminuição da contagem

absoluta de linfócitos. Cães com linfoma podem apresentar linfopenia (CARDOSO et al., 2004b; MORRISON, 2005), entretanto, a literatura é escassa no que diz respeito às causas dessa alteração. Um aspecto que pode estar relacionado a este fato é a diminuição da população linfocitária recirculante, devido ao bloqueio do fluxo linfático secundário à neoplasia (LATIMER, 1997).

Evolução clínica e resposta ao tratamento

Para avaliar a evolução clínica dos cães com linfoma, efetuou-se um tempo de seguimento clínico de no mínimo 180 dias, ou seja, até o término da quimioterapia, e de no máximo um ano. Seis animais apresentaram resposta clínica favorável ao tratamento, atingindo RC (cinco cães) ou parcial. Por outro lado, dez animais não responderam à quimioterapia. A primeira RC foi atingida em cinco cães (27,77%) após duas a quatro sessões de quimioterapia e sua duração variou de quatro a 24 semanas. Cinquenta e cinco por cento dos animais não responderam ao tratamento, e vieram a óbito em um a 63 dias após a primeira sessão de quimioterapia. Dos cães que atingiram RC, três morreram em 56 a 180 dias após o início do tratamento. Dessa forma, 18 animais iniciaram o protocolo de quimioterapia e, em 180 dias após o início do tratamento,

Tabela 2 - Valores da contagem global de leucócitos (Leu), e das contagens absolutas de basófilos (Bas), eosinófilos (Eos), neutrófilos bastonetes (Bast), neutrófilos segmentados (Seg), linfócitos (Linf) e monócitos (Mon) de 18 cães no momento do diagnóstico do linfoma.

Animal	Leu ($\times 10^3 \mu\text{L}^{-1}$)	Bas (cél/s μL^{-1})	Eos (cél/s μL^{-1})	Bast (cél/s μL^{-1})	Seg (cél/s μL^{-1})	Linf (cél/s μL^{-1})	Mon (cél/s μL^{-1})
1	21,5	0	645	0	19565	430	860
2	8,3	0	0	83	7304	581	332
3	12,9	0	387	0	9933	1806	774
4	38,2	0	0	1528	20628	14516	1528
5	4,4	0	176	132	3916	88	88
6	39,4	0	394	1576	31520	3940	1970
7	3,4	0	136	0	2788	340	136
8	39,6	0	396	396	11880	26536	396
9	36,1	0	1444	0	16606	17689	361
10	15,9	0	0	159	14151	1431	159
11	6,5	0	195	130	5070	975	130
12	11,5	0	460	230	9200	1065	575
13	30,6	0	612	1530	13770	14076	612
14	12,9	0	387	387	9030	2322	744
15	7,2	0	0	0	6768	144	288
16	17,3	0	173	173	16089	519	346
17	5,4	0	0	54	5130	216	0
18	5,8	0	116	116	4814	754	0
Média	17,60	0	306,72	360,77	11564,56	5006,78	516,61
DP	13,23	0	354,49	557,77	7366,18	8275,63	524,54
Máximo	39,6	0	1444	1576	31520	26536	1970
Mínimo	3,4	0	0	0	2788	88	0

apenas seis (33,33%) estavam vivos, ou seja, somente estes finalizaram o tratamento. Ademais, a sobrevivência de um ano foi atingida apenas em 22,22% dos cães (quatro animais).

As taxas de remissão e sobrevivência dos cães inseridos neste estudo foram inferiores quando comparadas com a literatura. O protocolo de Madison-Wisconsin utiliza as cinco drogas consideradas mais efetivas no tratamento do linfoma canino (HOSOYA et al., 2007). Tal protocolo passou por modificações, principalmente com relação à sua duração, desde que foi primeiramente publicado por KELLER et al. (1993). No referido trabalho, 55 cães com linfoma foram submetidos ao protocolo de Madison-Wisconsin, delineado com a duração de três anos. Oitenta e quatro por cento desses animais atingiram RC da doença, e 51% atingiram sobrevivência de um ano. Outro estudo (GARRETT et al., 2002) utilizou o protocolo de Madison-Wisconsin modificado para 25 semanas de duração e comparou o resultado do tratamento de 53 cães com linfoma com os resultados obtidos por KELLER et al. (1993). Não houve diferença significativa com relação à resposta ao tratamento (RC) e sobrevivência dos animais entre os dois estudos. Mais recentemente, outra versão do protocolo de Madison-Wisconsin, com

19 semanas de duração, foi publicada (HOSOYA et al., 2007). Neste trabalho, de 30 cães com linfoma, 77% atingiram RC e 45% atingiram sobrevivência de um ano.

Os resultados referentes às taxas de remissão e sobrevivência verificados no presente estudo provavelmente possuem causas diversas. Um fator que deve ser levado em consideração é a condição clínica que os animais se encontravam quando a neoplasia foi diagnosticada, já que o sub-estágio "b" da OMS é um fator prognóstico importante para cães com linfoma (VAIL & YOUNG 2007).

A anemia pode exercer efeitos profundos na qualidade de vida e influenciar a resposta ao tratamento e o tempo de sobrevivência de animais com câncer (MADEWELL & FELDMAN, 1980). Neste estudo, houve correlação positiva ($P < 0,05$) entre o valor do hematócrito (%), obtido no momento do diagnóstico do linfoma, e o tempo de sobrevivência, em dias, para os animais que morreram até 180 dias após o início do tratamento ($n=13$). Estudos similares foram realizados por ABBO & LUCROY (2007) e MILLER et al. (2009) que, assim como neste trabalho, observaram que a presença da anemia no momento do diagnóstico do linfoma está associada com menor tempo de sobrevivência para cães.

Com relação aos animais que morreram até sete dias após a primeira sessão de quimioterapia, pode-se considerar a possibilidade da ocorrência da síndrome da lise tumoral aguda, relacionada com complicações renais e metabólicas decorrentes de acentuada lise de células tumorais (LAING & CARTER, 1988). Embora os cães não tenham sido avaliados quanto à ocorrência dessa síndrome no presente estudo, dos sete cães referidos acima, seis apresentavam, no momento do diagnóstico, doença em estágio avançado e grande volume de massa tumoral.

Quanto aos animais que atingiram RC seguida de recidiva da doença, sem nova resposta ao tratamento, cabe questionar a possibilidade de resistência tumoral aos agentes quimioterápicos, maior obstáculo para o tratamento efetivo do linfoma. No momento do diagnóstico é provável que a população de células linfomatosas contenha diversas linhagens que sejam resistentes a um ou mais agentes antineoplásicos (HOSKINS, 2001). Esse é um dos motivos pelos quais a poliquimioterapia é considerada mais eficaz do que a quimioterapia de agente único no tratamento referida doença (HOSKINS, 2001; MORRISON, 2005; VAIL & YOUNG, 2007). De acordo com HELFAND (1990) o reconhecimento da resistência tumoral é empírico, e normalmente fundamentado na observação clínica da ausência de resposta ao tratamento, considerando-se o emprego de drogas e doses adequadas, como foram os casos de alguns animais do ensaio em questão.

CONCLUSÃO

Diante das condições experimentais deste estudo, conclui-se que os cães com linfoma apresentam como principal manifestação clínica a linfadenomegalia superficial, acompanhada dos sinais sistêmicos de hiporexia, apatia e perda de peso. O quadro hematológico caracteriza-se principalmente por anemia normocítica normocrômica cuja intensidade relaciona-se com menor tempo de sobrevida para os cães. A ausência de resposta às tentativas de reindução da remissão, observada em alguns animais, pode estar relacionada com o fenômeno de resistência tumoral. Sugere-se que o estágio avançado da doença no momento do diagnóstico tenha influenciado as baixas taxas de remissão e sobrevida obtidas neste estudo.

FONTE DE AQUISIÇÃO

Agência financiadora: FAPESP. Processos números 05/01718-6 e 06/03300-1.

COMITÊ DE ÉTICA

Comissão de Ética e Bem-estar Animal da FCAV-UNESP: protocolo n.17265-06

REFERÊNCIAS

- ABBO, A.H.; LUCROY, M.D. Assessment of anemia as an independent predictor of response to chemotherapy and survival in dogs with lymphoma: 96 cases (1993-2006). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.231, n.12, p.1836-1842, 2007. Disponível em: <<http://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/javma.231.12.1836>>. Acesso em: 13 ago. 2010. doi: 10.2460/javma.231.12.1836
- BERGMAN, P.J. Paraneoplastic syndromes. In: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M. **Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology**. 4.ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2007. Cap.5, p.77-94.
- CARDOSO, M.J.L. et al. Sinais clínicos do linfoma canino. **Archives of Veterinary Science**, v.9, n.2, p.19-24, 2004a. Disponível em: <<http://ojs.c3sl.ufrp.br/ojs2/index.php/veterinary/article/view/4059>>. Acesso em: 13 ago. 2010.
- CARDOSO, M.J.L. et al. Linfoma canino – Achados clínicos-patológicos. **Archives of Veterinary Science**, v.9, n.2, p.25-29, 2004b. Disponível em: <<http://ojs.c3sl.ufrp.br/ojs2/index.php/veterinary/article/view/4060>>. Acesso em: 13 ago. 2010.
- DHALIWAL, R.S. et al. Canine lymphosarcoma: clinical features. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v.25, n.8, p.573-581, 2003.
- ETTINGER, S.N. Principles of treatment for canine lymphoma. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v.18, n.2, p.92-97, 2003. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleListURL&_method=list&_ArticleListID=1738911428&_sort=r&_st=13&view=c&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=5ebee8ed2ed4f0a02c436dff7a7ed3955&searchtype=a>. Acesso em: 03 maio, 2011. doi: 10.1053/svms.2003.36622.
- GARRETT, L. D. et al. Evaluation of a 6-month chemotherapy protocol with no maintenance therapy for dogs with lymphoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.16, p.704-709, 2002. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2002.tb02411.x/abstract>>. Acesso em: 13 ago. 2010. doi: 10.1111/j.1939-1676.2002.tb02411.x.
- HELFAND, S.C. Principles and applications of chemotherapy. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v.20, n.4, p.987-1013, 1990.
- HOSKINS, J. Confirmation needed for lymphoma. **Biological & Agricultural DVM**, v.32, p.16S-20S, 2001.
- HOSOYA, K. et al. Comparison of COAP and UW-19 protocols for dogs with multicentric lymphoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.21, p.1355-1363, 2007. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2007.tb01959.x/abstract>>. Acesso em: 13 ago. 2010. doi: 10.1111/j.1939-1676.2007.tb01959.x
- KELLER, E.T. et al. Evaluation of prognostic factors and sequential combination chemotherapy with doxorubicin for

- canine lymphoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.7, n.5, p.289-295, 1993. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.1993.tb01021.x/abstract>>. Acesso em 13 ago. 2010. doi: 10.1111/j.1939-1676.1993.tb01021.x.
- KRUTH, S.A.; CARTER, R.F. Laboratory abnormalities in patients with cancer. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v.20, n.4, p.897-917, 1990.
- LAING, E.J.; CARTER, R.F. Acute lysis syndrome following treatment of canine lymphoma. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.24, p.691-696, 1988.
- LATIMER, K.S. Leucócitos na saúde e na moléstia. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Tratado de medicina interna veterinária**. 4.ed. São Paulo: Manole, 1997. Cap.143, p.2616-2666.
- MADEWELL, B.R.; FELDMAN, B.F. Characterization of anemias associated with neoplasia in small animals. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.176, n.5, p.419-425, 1980.
- MILLER, A.G. et al. Anemia is associated with decreased survival time in dogs with lymphoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.23, p.116-122, 2009. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2008.0210.x/abstract>>. Acesso em: 13 ago. 2010. doi: 10.1111/j.1939-1676.2008.0210.x.
- MORENO, K.; BRACARENSE, A.P.F.R.L. Estudo retrospectivo de linfoma canino no período de 1990-2004 na região norte do Paraná. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v.44, p.46-52, 2007.
- MORRISON, W.B. **Lymphoma in dogs and cats**. Jackson: Teton NewMedia, 2005. 124p.
- ROSENTHAL, R.C. The treatment of multicentric canine lymphoma. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v.20, n.4, p.1093-1104, 1990.
- OWEN, L.N. **TNM classifications of tumors in domestic animals**. Geneva: World Health Organization, 1980. p.47.
- SEQUEIRA, J.L. et al. Características anatomoclínicas dos linfomas caninos na região de Botucatu, São Paulo. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.51, n.3, p.245-250, 1999. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0102-09351999000300008&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. Acesso em: 13 ago. 2010. doi: 10.1590/S0102-09351999000300008.
- SCHULTZE, A.E. Interpretation of canine leukocyte responses. In: FELDMAN, B.F. et al. **Schalm's veterinary hematology**. 5.ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. Cap.55, p.366-381.
- SCOTT, M. Immune-mediated thrombocytopenia. In: FELDMAN, B.F. et al. **Schalm's veterinary hematology**. 5.ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. Cap.68, p.478-486.
- VAIL, D.M.; YOUNG, K.M. Canine lymphoma and lymphoid leukemia. In: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M. **Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology**. 4.ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2007. Cap.31, p.699-769.