

USO DA QUIMIOTERAPIA METRONÔMICA COM CICLOFOSMAMIDA NO TRATAMENTO DE UM LINFOMA MULTICÊNTRICO EM CÃO (*Canis lupus familiaris*) - RELATO DE CASO

USE OF METHRONOMIC CHEMOTHERAPY WITH CYCLEPHOSMAMIDE IN THE TREATMENT OF A MULTICENTRIC LYMPHOMA IN DOG (*Canis lupus familiaris*) - CASE REPORT

Bárbara da Silva dos Santos Gonçalves¹; Denise de Mello Bobány²; Carolina Bistritschan Israel³; Daniela Mello Vianna Ferrer²; Rafael R Pereira⁴

RESUMO

O linfoma é uma neoplasia de tecido linfóide, geralmente originado em órgãos hematopoiéticos. O presente trabalho teve como objetivo relatar o uso da quimioterapia metronômica com ciclofosfamida como alternativa no tratamento de um linfoma multicêntrico em um cão. O animal foi atendido com queixa clínica de vômito, prostração intensa, sem evacuar por dois dias. Ao exame clínico foi constatado temperatura alta, leve dor abdominal, mucosas levemente hipocoradas e histórico de perda de peso. Foi realizado hemograma completo e bioquímica, e constatou-se leucocitose com desvio à esquerda e aumento discreto da fosfatase alcalina. Seis dias após a primeira consulta, o animal permaneceu com o mesmo quadro de vômitos, dor abdominal e prostração intensa, sendo encaminhado para uma ultrassonografia abdominal que evidenciou em região mesogástrica, formações com contornos irregulares, sugerindo uma possível formação neoplásica. O animal foi internado para tratamento de suporte e três dias após o início da internação, notou-se aumento de volume em linfonodos submandibulares, pré-escapulares e poplíteos. Coletou-se uma amostra destes por punção aspirativa com agulha fina (PAAF), e o resultado da citologia foi sugestivo de linfoma. A quimioterapia indicada foi o protocolo CHOP, não autorizado pela tutora devido aos riscos de efeitos adversos, sendo então proposta como alternativa a quimioterapia metronômica, na tentativa de retardar o progresso da doença. A paciente teve alta, e iniciou-se a quimioterapia com a ciclofosfamida. Com 11 meses de tratamento, a ciclofosfamida foi suspensa e paciente encontra-se sob remissão total.

Palavras-chave: *Canis lupus familiaris*. Quimioterapia metronômica. Linfossarcoma.

ABSTRACT

Lymphoma is a lymphoid tissue neoplasm, usually originating in hematopoietic organs. The present study aimed to report the use of metronomic chemotherapy with cyclophosphamide as an alternative in the treatment of a multicentric lymphoma in a dog. The animal was treated with a clinical complaint of vomiting, intense prostration, without evacuating for two days. The clinical examination revealed a high temperature, mild abdominal pain, slightly colored mucous membranes and weight loss. Complete blood count and biochemistry were performed, and leukocytosis with left shift and slight increase in alkaline phosphatase was found. Six days after the first consultation, the animal remained with the same condition of vomiting, abdominal pain and intense prostration, being referred to an abdominal ultrasound that showed irregularly shaped formations in the mesogastric region, suggesting a possible neoplastic formation. The animal was admitted for supportive treatment and three days after the start of hospitalization, an increase in volume was observed in submandibular, pre-scapular and popliteal lymph nodes. A sample of these was collected by fine needle aspiration (FNAP), and the result of the cytology was suggestive of lymphoma. The chemotherapy indicated was the CHOP protocol, which was not authorized by the guardian due to the risks of adverse effects, being then proposed as an alternative to metronomic chemotherapy, in an attempt to slow the progress of the disease. The patient was discharged and chemotherapy with cyclophosphamide was started. After 11 months of treatment, cyclophosphamide was discontinued and the patient is in complete remission.

Keywords: *Canis lupus familiaris*. Metronomic chemotherapy. Lymphosarcoma.

¹ Graduanda em Medicina Veterinária do UNIFESO - barbaragoncalves.vet@gmail.com

² Docente do curso de Medicina Veterinária do UNIFESO – denisebobany@unifeso.edu.br

³ Médica Veterinária a Clínica-escola do UNIFESO - carolinaisrael@unifeso.edu.br

⁴ Coordenador da Clínica-escola do UNIFESO - rafaelrempto@unifeso.edu.br

INTRODUÇÃO:

O linfoma também conhecido como linfossarcoma é uma neoplasia de tecido linfoide. No geral são originados em órgãos hematopoiéticos, como baço, linfonodos, fígado e medula óssea. Contudo, devido à contínua circulação de linfócitos pelos mais diferentes tecidos, o linfoma pode acontecer em qualquer outro órgão do corpo (1). Conforme a terminologia humana, os linfomas que acometem os animais domésticos são denominados de linfomas não Hodgkin (LNH). A similaridade entre cães e humanos se destaca através do comportamento biológico, epidemiologia, morfologia celular e fenotipagem. Entretanto, em cães o LNH tem sido caracterizado pela presença de células gigantes multinucleadas (2). Embora a precisa etiologia do linfoma canino não seja bem definida, ela é considerada multifatorial. Algumas condições foram associadas com um maior risco de desenvolvimento da doença como: doenças autoimunes, exposição de cães a áreas industriais, hereditariedade e inflamações crônicas (3, 4) Estima-se que o linfoma representa 7% a 24% de todos os tumores de cães e 84% dos hematopoiéticos, a idade média é de 6 a 9 anos (84/100.000 cães com 10 a 11 anos de idade), sendo os cães jovens de 1 a 3 anos de idade afetados com menor incidência (1,5/100.000 cães) (5). O linfoma não mostra predileção de sexo, no entanto, levantamentos mais recentes apontam maior incidência em cães machos (6). Raças como Boxer, Scottish Terrier, Basset Hound, Airedale Terrier, Chow Chow, Pastor alemão, Poodle, São Bernardo, Beagle, Golden Retriever e Bulldog mostram predisposição ao desenvolvimento do linfoma (7). A maior parte dos sinais clínicos é inespecífica, dependem da sua classificação, localização anatômica e dos órgãos acometidos pelo linfoma (8). O linfoma multicêntrico atinge aproximadamente 80% dos casos de linfoma canino (9). Essa forma de linfoma acomete principalmente os linfonodos superficiais e profundos, o baço, o fígado, as tonsilas e a medula óssea (10). Os animais normalmente apresentam linfadenopatia bilateral dos linfonodos superficiais, principalmente do poplíteo, mandibular, pré-escapular e axilar, com aumento de 2-10 vezes o tamanho normal do linfonodo (11). O animal também pode apresentar anorexia, caquexia, desidratação, ascite, palidez das mucosas. Nessa forma, podem ocorrer hepatomegalia e esplenomegalia, em consequência da infiltração neoplásica (12). Em 90% dos casos de linfoma canino, o diagnóstico citológico é suficiente (13) por ser simples, seguro e eficaz. Os linfonodos mais indicados para realizar a

PAAF, são os poplíteos e prescapulares, enquanto que os menos aconselhados são os mandibulares, porque drenam áreas muito reativas (14). As classificações de Kiel; Rappaport; Lukes - Collins; Kiel e Working Formulation são considerados o padrão de crescimento (nodular ou difuso), constituição celular (células pequenas ou grandes, clivadas ou não clivadas e diferenciação plasmocitária) e grau de malignidade (baixo, médio e alto) (15). Após constatar o diagnóstico definitivo, é necessário estabelecer o estadiamento clínico, isto é, determinar a distribuição e extensão da doença. Assim, torna-se possível estabelecer o protocolo quimioterápico, bem como monitorar as condições de saúde e a resposta aos tratamentos de cada paciente (16). O estadiamento clínico obedecem às regras estabelecidas pela OMS a que os animais com linfoma multicêntrico correspondem e pode ser utilizado para cães e gatos, eles variam de I ao V. Para ambas as espécies, os estádios III, IV e V são os mais frequentes, muito devido ao fato que os proprietários não conseguem identificar os estágios iniciais da doença (2,16). Também existe a classificação dos subestádios, sendo o “a” sem sinais clínicos e no subestádio “b” os sinais clínicos podem ser anemia, letargia, anorexia, vômitos, diarreia e hipercalcemia paraneoplásica (17). Embora raramente curáveis (<10% dos casos), os linfomas apresentam uma boa qualidade de vida durante remissões prolongadas e sobrevivida são típicos. Consideram-se indicadores prognósticos nos cães: localização anatômica, imunofenótipo, resposta inicial à quimioterapia e hipercalcemia. Cães com linfoma multicêntrico apresentam maior tempo de sobrevivida e respondem melhor ao tratamento em relação às outras formas anatômicas. Em contrapartida, pacientes caninos com linfoma mediastinal geralmente vivem poucas semanas ou meses e apresentam variantes ao tratamento com quimioterapia (2,4). Quando estabelecido o diagnóstico de linfoma e o prognóstico, as opções terapêuticas devem ser discutidas com os tutores do animal. As taxas de remissão nos gatos e cães com linfoma tratados com vários protocolos quimioterápicos são de 65% a 75% e 80% a 90% respectivamente (18).

A primeira fase do protocolo terapêutico corresponde à indução da remissão e deve ser realizada com um tratamento semanal mais intensivo que o utilizado na fase seguinte. A fase de manutenção tem como objetivo prolongar e manter a remissão e os tratamentos são feitos em média com intervalos de 2 a 3 semanas (19). Existem duas abordagens quimioterápicas principais com múltiplos quimioterápicos para cães e gatos com linfoma: A primeira é reali-

zada por meio de um protocolo de base menos agressivo chamado de COP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona), enquanto a segunda é geralmente baseada em protocolos de tipo CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona). CHOP tem como vantagem o fato dos cães poderem ser tratados durante um período de tempo limitado, sem passarem obrigatoriamente por uma fase adicional de manutenção. Essa vantagem é bastante significativa em medicina humana, onde os efeitos adversos da quimioterapia são bastante altos (9). Contudo, existe uma maior probabilidade deste tipo de protocolo causar toxicidades mais severas, como mielossupressão e efeitos gastrointestinais quando comparado aos protocolos COP (20). O protocolo CHOP, associa a doxorrubicina com ciclofosfamida-vincristina-prednisona e promove tempo de remissão e sobrevida mais longos, (1 a 2 anos), é o tratamento de eleição para cães com linfoma multicêntrico, sendo um protocolo intenso porém curto, com duração de 19 semanas (21, 22) A grande maioria dos agentes quimioterápicos não são seletivos, isto é, provocam a lise das células de desenvolvimento rápido, incluindo tecido normal, como os enterócitos e a medula óssea, e não apenas as células neoplásicas, tornando comum reações gastrointestinais e a mielossupressão. Outra particularidade, deste tipo de fármaco, é o fato de o efeito que provocam ser dose-dependente, ou seja, a morte celular é diretamente proporcional à dose do medicamento usado, e as doses têm baixos índices terapêuticos, o que significa que mesmo utilizando doses baixas, estas são muito tóxicas. Outros efeitos adversos menos frequentes que podem ocorrer são as reações anafiláticas, toxicidade dermatológica, pancreatite, cardiotoxicidade, toxicidade pulmonar, neurotoxicidade, hepatopatias e urotoxicidade (1). Os protocolos convencionais de quimioterapia empregam a dose máxima tolerada pelo paciente, fazendo-se necessário um período de descanso após a administração do fármaco antineoplásico para que haja a recuperação dos tecidos saudáveis, de forma a minimizar os efeitos adversos. Por esse motivo, a administração desses fármacos deve ser realizada em intervalos de 7, 14, 21 ou 30 dias. As desvantagens do longo intervalo entre as doses máximas toleradas dos agentes citotóxicos são o reparo dos danos celulares e a consequente repopulação das células tumorais. A ocorrência de efeitos adversos pode estar associada às altas doses de fármacos citotóxicos, que muitas vezes deixam os pacientes mais debilitados do que a doença primária, tendo como resultado muitas vezes a baixa qualidade de vida durante o tratamento antineoplásico (23).

Protocolos de quimioterapia metronômica baseiam-se na utilização de fármacos antineoplásicos originalmente empregados na quimioterapia convencional, administrados por via oral, em baixas doses, com intervalos curtos e regulares. O conceito de quimioterapia metronômica considera que os fármacos antineoplásicos modificam o microambiente tumoral decorrente aos efeitos antiangiogênicos e imunomoduladores, além dos efeitos citotóxicos que exercem sobre as células neoplásicas. Tem como vantagem o baixo custo, a facilidade de administração, fazendo com que o tempo de permanência no ambiente hospitalar diminua (23,24). Na Medicina Veterinária, o fármaco antineoplásico usado no protocolo de quimioterapia metronômica mais pesquisado é a ciclofosfamida, que é um dos agentes alquilantes mais amplamente utilizados tanto na Oncologia Humana como na Veterinária. O uso de ciclofosfamida em baixas doses e por períodos longos para o tratamento de neoplasias malignas tem se tornado uma prática comum, devido a sua baixa toxicidade, baixo custo e da facilidade no tratamento, pois este é realizado oralmente pelo proprietário (23). Outros pontos a serem notados estão na possibilidade de controle paliativo de neoplasias recidivantes, metastáticas, de difícil ressecção cirúrgica; pacientes com afecções secundárias e tutores relutantes à administração da quimioterapia convencional (em decorrência dos riscos elevados de efeitos adversos), são as principais indicações da quimioterapia metronômica, como tentativa principalmente do controle da doença, ao invés da remissão tumoral. A remissão tumoral com esta modalidade quimioterápica não é comum, restringindo o uso à busca da estabilidade da neoplasia (25). A quimioterapia metronômica não possui ação citotóxica, apoptótica tão aparente quanto a quimioterapia convencional, devido à baixa dosagem dos fármacos antineoplásicos utilizados, mas é capaz de induzir a senescência das células neoplásicas, impedindo a proliferação da doença, garantindo efeitos antitumorais mais duradouros (26). A administração metronômica de fármacos citotóxicos está associada a baixos índices de efeitos adversos. Com isso, esta modalidade terapêutica pode promover a estabilização da doença com qualidade de vida do paciente (23).

OBJETIVOS:

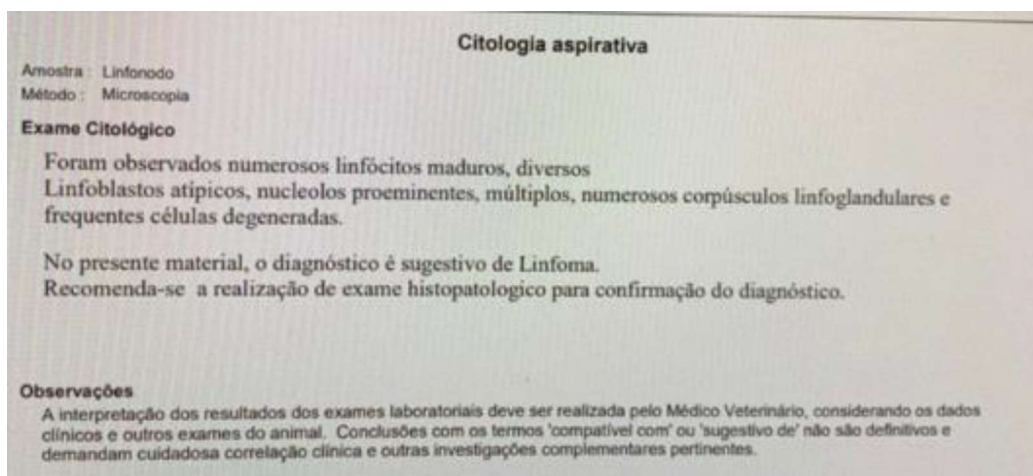
O presente trabalho teve como objetivo relatar o uso eficaz da quimioterapia metronômica com ciclofosfamida como alternativa no tratamento de um linfoma multicêntrico em um cão jovem.

RELATO DE CASO:

Uma cadela, 2 anos de idade, não castrada, da raça Dálmata com protocolo vacinal atualizado, foi atendida no dia 18/04/2019 em uma clínica no município de Petrópolis. A queixa clínica relatada pelos tutores foi de quadros de vômito, prostração intensa, sem evacuar por dois dias que antecederam a consulta e urinando normalmente. Durante o exame clínico, observou-se temperatura 41.4°C, leve dor abdominal, 87 bpm, frequência respiratória 15rpm, mucosas levemente hipocoradas e a paciente havia perdido 3 kg do seu peso habitual de 23 kg. Após o relato e avaliação clínica, foi coletado sangue para realização de um hemograma completo e bioquímica. O hemograma apresentou leucocitose com desvio à esquerda e a bioquímica, aumento discreto em fosfatase alcalina (220 mg/dL). Seis dias após a primeira consulta, o animal permaneceu com o quadro de vômitos, dor abdominal e prostração intensa, foi então solicitado e realizado uma ultrassonografia abdominal. A mesma evidenciou discreta presença de líquido em região pélvica com mesentério reativo. Hepatomegalia com aspecto heterogêneo e diminuição da ecogenicidade, evidenciando processo agudo, congestão biliar com lama em vesícula biliar. Em região mesogástrica foi constatado formações com contornos irregulares, heterogêneas e hipocóicas sugerindo processo inflamatório ou possível formação neoplásica. Na mesma região, segmento de alça jejunal medindo em torno de 7 cm com espessamento. Neste momento a paciente foi encaminhada para internação, sendo submetida à terapia de suporte com Metronidazol (15 mg/kg IV bid), dipirona (25 mg/kg IV tid), maropitan (1 mg/kg SC sid), ranitidina (1 mg/kg SC sid) e probiótico (3 gramas VO sid). Mesmo com a terapia de suporte, notou-se intensa dor abdominal e melena em grande volume (sangue digerido nas fezes decorrente a sangramentos no estômago), e maior perda de peso (mais 2 kg). Neste momento, adicionou-se ácido tranexâmico (15 mg/kg bid SC) ao protocolo para o controle do san-

gramento gástrico. Três dias após o início da internação, durante a avaliação clínica diária, notou-se aumento de volume em linfonodos submandibulares, pré-escapulares e poplíteos. Coletou-se então uma amostra dos mesmos para avaliação através de punção aspirativa com agulha fina (PAAF). A citologia apontou numerosos linfócitos maduros, linfoblastos atípicos, núcleos proeminentes múltiplos, numerosos corpúsculos linfoglandulares e frequentes células degeneradas. O diagnóstico sugerido foi de linfoma (Figura 1). Após o resultado da citologia foi adicionado ao protocolo a prednisolona (2 mg/kg), pois devido ao quadro clínico e exames complementares havia suspeita de linfoma multicêntrico. Em 12 horas, notou-se importante melhora no quadro clínico. As fezes passaram a pastosas sem presença de sangue e apetite consideravelmente melhor. A quimioterapia proposta foi pelo protocolo CHOP (associação de prednisona-vincristina-ciclofosfamida e doxorrubicina por 19 semanas), porém a tutora não autorizou devido aos riscos de efeitos adversos, como alternativa ao método, sendo proposto a quimioterapia metronômica na tentativa de retardar o progresso da doença. A paciente teve alta no sétimo dia de internação com fezes pastosas, e iniciou-se a quimioterapia com a ciclofosfamida (12,5 mg/m² sid). A paciente ganhou 3,3 kg em 11 dias após o início do tratamento e as fezes já haviam normalizado. Decidiu-se por manter a quimioterapia metronômica e reduzir a dose da prednisolona para meio miligrama por kg por 7 dias, depois administração em dias alternados por mais 7 dias e por fim suspendeu-se o uso. Em reavaliação com 3 meses, a paciente havia retornado ao peso habitual de 23 kg também não apresentava vômitos ou diarreia. Após 7 meses, nova ultrassonografia foi solicitada. Esta mostrou aumento de linfonodos mesentéricos, mesentério reativo e esplenomegalia com aspecto hipocóico e heterogêneo. Com 11 meses de tratamento, a ciclofosfamida foi suspensa. O paciente ainda se encontra sob observação e acompanhamento até o dado momento (setembro de 2020) sem sinais de manifestação clínica da doença (remissão total).

Figura 1 - Exame citológico do linfonodo



Fonte: Arquivo pessoal, 2019.

DISCUSSÃO:

Nesse trabalho relatou-se um caso de linfossarcoma multicêntrico em cão da raça Dalmata não citada na literatura como as raças de maior predisposição segundo Vail (6) e Fournel-Fleury et al. (7). Na primeira consulta, a queixa relatada pelos tutores foi que o animal apresentava vômito, prostração intensa e febre que concorda com Vail (4) e perda de peso de acordo com Nelson e Couto (18) que apontam esses como sinais inespecíficos do linfoma. O mesmo também apresentou mucosa hipocorada como apontam Wilcock e Yager (27). O hemograma da cadela dessa pesquisa apresentou leucocitose com desvio à esquerda concordando com o estudo realizado por Teske (28) onde 32% dos animais com linfoma apresentaram o mesmo quadro. Em relação ao exame bioquímico o animal apresentou aumento da fosfatase alcalina concordando com (29), que observaram que o aumento da alamina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), gama glutamil transferase (GGT) e bilirrubina total (BT) pode estar relacionado com o envolvimento hepático, isto é, proliferação de células neoplásicas no fígado. No exame ultrassonográfico o animal deste relato apresentou hepatomegalia com aspecto heterogêneo e diminuição da ecogenicidade, evidenciando processo agudo e esplenomegalia com aspecto hipocóico e heterogêneo, concordando com Moulton e Harvey (12), Cardoso et al. (29), Llabrés-Díaz (30) e Nyman et al. (31) que salientam ocorrência de hepatomegalia e esplenomegalia, como consequência da infiltração neoplásica. Durante avaliação clínica diária na internação, no-

tu-se aumento de volume em linfonodos submandibulares, pré-escapulares e poplíteos, gerando a suspeita de linfoma estando de acordo com Figuera, Souza e Barros (10) que dizem que a prevalência de linfadenomegalia em cães com linfoma é recorrente, fazendo deste o principal indicativo para a suspeita clínica. Para o diagnóstico da doença foi realizado um exame citológico recomendado por Couto (1) que diz em 90% dos casos de linfoma canino, o diagnóstico citológico é suficiente. Foi coletada uma amostra dos linfonodos submandibulares, pré-escapulares e poplíteos como indicado por para realização da citologia. A amostra foi coletada por meio da punção por agulha fina também seguindo o orientado por Oertel et al. (32). No exame citológico foram observados numerosos linfócitos maduros, linfoblastos atípicos, núcleos proeminentes múltiplos, numerosos corpúsculos linfoglandulares e frequentes células degeneradas indo de acordo com a forma linfoblástica descrita por De Moura, Sequeira e Bandarra (15). O protocolo de tratamento indicado foi o método CHOP de 19 semanas apontado por Macdonald et al. (21) e Curran e Thamm (22), como tratamento de eleição para cães com linfoma multicêntrico, porém o mesmo não foi aceito pela tutora, que optou pela quimioterapia metronômica. O tratamento de escolha nesse caso, então, foi a quimioterapia metronômica embora Oertel et al. (33) registrem que essa modalidade seja utilizada em tratamentos de hemangiossarcoma, sarcoma de tecidos moles e carcinoma de células transicionais na sua maioria e osteossarcomas em menor número, não se referindo ao fibrossarcoma.

Após 11 meses de tratamento, a ciclofosfamida foi suspensa. O paciente ainda encontra-se sob observação e sem sinais de manifestação clínica da doença (remissão total), situação semelhante ao estudo

realizado por Gauthier et al. (34), que afirmam que os cães são considerados em remissão se todos os linfonodos palpáveis estiverem normais, se não houver organomegalia detectada ao exame físico e se os proprietários descreverem o comportamento do cão como normal.

CONSIDERAÇÕES FINAIS:

Como pode ser observado neste caso, o aperfeiçoamento e adequação do protocolo quimioterápico de acordo com cada paciente é imprescindível para um bom prognóstico e respostas terapêuticas almejadas. Todavia, é necessário conhecimento específico e aprofundado do médico veterinário para que o tratamento seja realizado com sucesso. Todas as possibilidades devem ser elucidadas para o tutor, para que o mesmo decida junto ao médico veterinário qual protocolo se sente mais seguro em ser executado. Apesar de ser um único caso, a quimioterapia metronômica se mostrou eficaz no caso de fibrossarcoma multicêntrico relatado nesse trabalho até o momento. O animal se encontra em remissão total e após o período de 2 anos, podendo ser considerado estado de cura. Alguns pontos devem ser levados em consideração quando pensamos no sucesso do caso como: o animal é jovem, teve seu diagnóstico precoce e início seu tratamento junto aos primeiros sintomas, o tempo médio de sobrevivência de cães com linfoma multicêntrico que apresentam remissão completa durante a quimioterapia é maior. O mesmo não apresentava anemia e nem hipercalcemia, que são considerados fatores desfavoráveis para o tratamento de sucesso. A ciclofosfamida neste caso pode ter surtido o efeito desejado devido a sua baixa toxicidade, e eficácia comprovada no tratamento contra o linfoma na modalidade convencional. Ela também possui efeito antiangiogênico que pode ser considerado mais duradouro e não transitório como na quimioterapia convencional, fator que pode estar totalmente associado ao sucesso deste caso, onde o animal não apresenta sintomas clínicos após tempo considerável de sua suspensão. Apesar de não ter sido realizado o diagnóstico de imunofenotipagem, neste caso o linfoma pode ser de células B, que são mais responsivos a quimioterapia o que explicaria o fato da quimioterapia metronômica ter surtido efeito. Fica claro que a quimioterapia metronômica se torna mais confortável e menos preocupante para o tutor tanto no âmbito emocional (tempo de hospitalização reduzido, menos ou nenhum efeito colateral no animal), quanto no financeiro (valor reduzido). A quimioterapia metronômica está sendo bem

difundida nos tratamentos contra Nhemangiossarcoma, sarcoma de tecidos moles e carcinoma de células transicionais e linfomas humanos recidivantes, que faz com que seja uma possibilidade para utilização no linfoma canino. Apesar da necessidade de mais estudos e testes, a cerca de protocolos bem definidos, o uso da ciclofosfamida na quimioterapia metronômica como tratamento principal contra o linfoma pode se tornar uma opção quando os tutores não aceitam a terapia convencional devido aos riscos de efeitos nocivos, promovendo qualidade de vida durante o período de tratamento.

REFERÊNCIAS:

1. Couto, CG. Lymphoma in the cat and dog. In: Nelson, RW, Couto, CG. Small Animal Internal Medicine, 4ªed. Edinburgh: ed. Mosby, 2009. p.1174-1186.
2. Calazans SG, Daleck CR, Nardi AB. Linfoma. In: Daleck RC; Nardi BA. Oncologia em Cães e Gatos. 2ªed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. cap. 49, p.930-949.
3. Gavazza A., Presciuttini S, Barale R, Lubas G, Gugliucci B. Association between canine malignant lymphoma, living in industrial areas, and use of chemicals by dog owners. J Vet Intern Med. 2001; 15(3): 190-195.
4. Vail DM, Pinkerton M, Young KM. Hematopoietic tumors. In: Tham DH, Liptak JM. Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology, 6ªed. St. Louis: Missouri, 2019. cap.31, p. 699-733.
5. Ehrhart E, Hughes K. Current status with canine lymphoma: Diagnostics and prognosis. 2018. [acesso 16 maio 2020]. Disponível em: <http://blog.vetbloom.com/oncology/canine-lymphoma-diagnosis-prognosis/>.
6. Vail D. Hematopoietic Tumors. In: Withrow S, Vail D, Page, R. Small Animal Clinical Oncology, 5ª ed., Elsevier-Saunders, EUA, 2013. p. 608-638.
7. Fournel-Fleury C, Ponce F, Felman P, Blavier A, Bonnefont C, Chabanne L, et al. Canine T-cell lymphomas: a morphological, immunological, and clinical study of 46 new cases. Veterinary Pathology, 2002; 39: 92- 105.
8. Curiel JMAS, Mccaw DL, Teck MAM, Schmidt DA. Multiple mucocutaneous lymphosarcoma in dog. Can Vet J. Ottawa, 1998; 29(12): 1001-1002.
9. Vail DM, Young KM. Hematopoietic Tumors. In: Withrow S, Vail DM. Withrow & MacEwen's

- Small Animal Clinical Oncology, 4^aed. Saunders, St. Louis, 2007. p. 699-733.
10. Figuera RA, Souza TM, Barros CSL. Linfossarcoma em cães. *Ciência Rural*, 2002; 32(5): 895-899.
 11. Donaldson D, Day MJ. Epitheliotropic lymphoma (mycosis fungoides) presenting as blepharconjunctivitis in a Irish setter. *Journal of Small Animal Practice*. 2000; 41: 317-320.
 12. Moulton JE, Harvey JW. Tumors of the lymphoid and hematopoietic tissues. In: Moulton JE. *Tumors in domestic animals*. 3^aed. Los Angeles: University of California, 1990. cap.6, p. 231-307.
 13. Couto CG. Oncology. In: Nelson, RW, Couto CG. *Small Animal Internal Medicine*, 5^aed. EUA: Elsevier, 2014. cap. 11, p.1334-1160.
 14. Sözmen M, Tasca S, Carli E, Lorenzi DD, Furlanello T, Caldin ME. Use of fine needle aspirates and flow cytometry for the diagnosis, classification, and immunophenotyping of canine lymphomas. *J Vet Diagn Invest*. 2005; 17(4): 323-329.
 15. De Moura VMB, Sequeira JL, Bandarra EP. Linfoma canino. *Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP*, 1999; 2(2): 29-33.
 16. Flory AB, Rassnick KM, Stokol T, Scrivani PV, Erb HN. Stage migration in dogs with lymphoma. *J Vet Intern Med*. 2007; 21(5): 1041-1047.
 17. Turek M, Saba C, Paoloni M, Argyle D. Canine Lymphoma and Leukemia. In: Argyle DJ, Malcom BJ, Turek MM. *Decision Making in Small Animal Oncology*. Oxford, Reino Unido, 2008, cap. 9, p. 171-196.
 18. Nelson RW, Couto CG. *Medicina Interna de Pequenos Animais: Tradução*. 5^aed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.
 19. Ettinger SN. Principles of treatment for canine lymphoma. *Clinical techniques in small animal practice*, 2003; 18(2): 92-97.
 20. Couto CG. Lymphoma in the cat and dog. In: Nelson RW, Couto CG. *Small Animal Internal Medicine*, 4^aed. Edinburgh: ed. Mosby, 2009. cap. 80, p.1174-1186.
 21. Macdonald VS, Thamm DH, Kurzman ID, Turek MM, Vail DM. Does L-asparaginase influence efficacy or toxicity when added to a standard CHOP protocol for dogs with lymphoma? *J Vet Intern Med*. 2005; 19(5): 732-736.
 22. Curran K, Thamm DH. Retrospective analysis for treatment of naive canine multicentric lymphoma with a 15-week, maintenance-free CHOP protocol. *Veterinary and Comparative Oncology*, 2016; 14: 147-155.
 23. Rodigheri SM, Nardi AB. Quimioterapia Metronômica. In: Daleck CR, Nardi AB. *Oncologia em Cães e Gatos*. 2^aed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. cap. 17, p.379-383.
 24. Hanahan D, Bergers G, Bergsland E. Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice. *The J C I*. 2000; 105(8): 1045-1047.
 25. Leach TN, Childress MO, Greene SN, Mohamed AS, Moore GE, Schrempp DR. Prospective trial of metronomic chlorambucil chemotherapy in dogs with naturally occurring cancer. *Vet Comp Oncol*. 2012; 10(2): 102-112.
 26. Gaspar TB, Henriques J, Marconato L, Queiroga FL. The use of low-dose metronomic chemotherapy in dogs—insight into a modern cancer field. *Veterinary and comparative oncology*, 2018; 16(1): 2-11.
 27. Wilcock BP, Yager JA. The behavior of epidermotropic lymphoma in 25 dogs. *Can Vet J*. 1989; 30: 754-759.
 28. Teske E. Canine malignant lymphoma: a review and comparison with human non-Hodgkin's lymphoma. *Veterinary Quarterly*. 1994; 16(4): 209-219.
 29. Cardoso MJL, Machado LHA, Moutinho FQ, Padovani CR. Linfoma Canino – Achados Clínico-Patológicos. *Archives of Veterinary Science*. 2004; 9(2): 25-29.
 30. Llabrés-Díaz FJ. Ultrasonography of the medial iliac lymph nodes in the dog. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 2004; 45(2): 156-165.
 31. Nyman HT, Kristensen AT, Skovgaard IM, Mcevoy FJ. Characterization of normal and abnormal canine superficial lymph nodes using gray-scale B-mode, color flow mapping, power, and spectral Doppler ultrasonography: a multivariate study. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 2005; 46(5): 404-410.
 32. Oertel J, Oertel B, Kastner M, Lobeck H, Huhn D. The value of immunocytochemical staining of lymph node aspirates in diagnostic cytologic. *Br. J. Haematol.*, Oxford, 1988; 70: 307-316.
 33. Biller B, Berg J, Garrett L, Ruslander D, Wearing R, Abbott B, et al. AAHA oncology guidelines for dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2016; 52(4): 181-204.
 34. Gauthier MJ, Aubert I, Abrams-Ogg A, Woods JP, Bienzle D. The immunophenotype of peripheral blood lymphocytes in clinically healthy dogs and dogs with lymphoma in remission. *Journal of veterinary internal medicine*, 2005; 19(2): 193-199.