UNILEÃO
CENTRO UNIVERSITÁRIO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

LARISSA ALVES DE SOUZA
PRISCILLA DAYLA TEIXEIRA FILGUEIRA

LINFOMA GASTROINTESTINAL EM CÃES: Relato de caso

JUAZEIRO DO NORTE-CE
2024

LARISSA ALVES DE SOUZA
PRISCILLA DAYLA TEIXEIRA FILGUEIRA

LINFOMA GASTROINTESTINAL EM CÃES: Relato de caso

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado à
Coordenação do curso de Graduação em Medicina
Veterinária do Centro Universitário Doutor Leão
Sampaio, em cumprimento as exigências para
obtenção do grau Bacharel em Medicina Veterinária.

Orientador(a): Esp. Daniele Frutuoso Leal Da Costa.

JUAZEIRO DO NORTE-CE
2024

LARISSA ALVES DE SOUZA
PRISCILA DAYLA TEIXEIRA FILGUEIRA

LINFOMA GASTROINTESTINAL EM CÃES: Relato de caso

Este exemplar corresponde à redação final aprovada do Trabalho de Conclusão de Curso, apresentada a Coordenação de Curso de Graduação em Medicina Veterinária do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de Bacharel em Medicina Veterinária.

Data da apresentação: 12/11/2024

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Esp. Daniele Frutuoso Leal da Costa

Membro: Esp. Marcelo Keyson Tavares de Souza

Membro: Esp. Eliene Mendonça

JUAZEIRO DO NORTE-CE
2024

LINFOMA GASTROINTESTINAL EM CÃES: Relato de caso.

Larissa Alves de Souza¹; Priscilla Dayla Teixeira Filgueira¹

Daniele Frutuoso Leal Da Costa²

RESUMO

O linfoma gastrointestinal é uma neoplasia maligna rara em cães, caracterizada por manifestações clínicas inespecíficas e alta complexidade terapêutica. Este estudo visa relatar um caso de linfoma gastrointestinal em uma cadela diagnosticada por exames histopatológicos e imunohistoquímicos, que confirmaram a presença de linfoma de grandes células B. A metodologia consistiu na aplicação do protocolo quimioterápico CHOP, adaptado conforme a resposta clínica e exames hematológicos da paciente. Os resultados indicaram remissão completa do linfoma ao término do tratamento, proporcionando melhora significativa na qualidade de vida do animal. Conclui-se que o uso de protocolos quimioterápicos personalizados, com acompanhamento contínuo, é essencial para o manejo eficaz do linfoma gastrointestinal em cães, contribuindo para melhores prognósticos e qualidade de vida.

Palavras-chave: Cães. Imunohistoquímica. Neoplasia canina. Protocolo CHOP.

ABSTRACT

Gastrointestinal lymphoma is a rare malignant neoplasm in dogs, characterized by nonspecific clinical signs and high therapeutic complexity. This study reports a case of gastrointestinal lymphoma in a female dog, diagnosed through histopathological and immunohistochemical examinations, confirming large B-cell lymphoma. The methodology involved the use of the CHOP chemotherapy protocol, adjusted according to the patient's clinical response and hematological assessments. The results showed complete remission of the lymphoma at the end of treatment, leading to a significant improvement in the animal's quality of life. It is concluded that personalized chemotherapy protocols, with continuous monitoring, are essential for the effective management of gastrointestinal lymphoma in dogs, contributing to better prognoses and quality of life.

Keywords: Canine neoplasia. CHOP protocol. Dogs. Immunohistochemistry.

¹ Discente do curso de Graduação em Medicina Veterinária. Centro Universitário Dr. Leão Sampaio. Email: lari.demi144@hotmail.com

¹ Discente do curso de Graduação em Medicina Veterinária. Centro Universitário Dr. Leão Sampaio. Email: priscilladaylafilgueira@gmail.com

² Docente do curso de Graduação em Medicina Veterinária. Centro Universitário Dr. Leão Sampaio. Email: danielecosta@leaosampaio.edu.br

1 INTRODUÇÃO

O linfoma gastrointestinal é uma neoplasia maligna que pode manifestar-se de forma primária (rara) ou secundária ao linfoma multicêntrico, sendo a região de intestino delgado a mais acometida, seguida de estômago e colón. Além disso, linfonodos intra-abdominais e fígado podem estar envolvidos na extensão desta neoplasia (Couto *et al.*, 1989; Frank *et al.*, 2007; Rassnick *et al.*, 2009).

Essa neoplasia apresenta uma etiopatogenia desconhecida. No entanto, acredita-se que mudanças na composição da microbiota intestinal de cães resultam em disbiose intestinal, desempenhando um papel importante em sua carcinogênese (Batschinski; Ubukata, 2022).

Vários estudos em animais de laboratório demonstraram que a microbiota intestinal pode influenciar diretamente na resposta imunológica do intestino. As células imunológicas intestinais são responsáveis pelo estímulo ou supressão da resposta imunológica. Quando ocorre uma mistura de várias bactérias patogênicas causando uma disbiose, pode ocorrer uma deficiência da atividade imunológica, deixando espaço para outros patógenos como os neoplásicos, por exemplo (Artis, 2008; Fujiwara, *et al.*, 2008).

Tedardi *et al.*, (2016) propuseram que há uma combinação de predisposição genética, elementos externos e exposição a agentes químicos como, os herbicidas de ácido fenoxiacético, clorofenóis e dioxinas, campos eletromagnéticos e outros fatores, dentre eles, as alterações cromossômicas e disfunção do sistema imunológico. Segundo eles, esses fatores podem contribuir no desenvolvimento dos linfomas em cães.

Segundo Kimura e Teixeira (2015) cães com idade média de oito anos e das raças Boxers, Basset Hound, São-bernardo, Mastiff, Scottish Terrier e Buldogue tendem a ser mais suscetíveis ao desenvolvimento desta neoplasma.

Os sinais clínicos mais comuns são anorexia, vômito e diarreia com a presença de sangue ou não, dor em região abdominal e na palpação abdominal pode-se verificar a presença de uma massa nodular. A sintomatologia no geral é inespecífica e tem como principais diagnósticos diferenciais gastroenterites, corpo estranho e peritonite secundária à rupturas intestinais (Galfrascoli, 2020).

O diagnóstico definitivo é realizado por meio da citologia ou histopatologia para determinação da origem neoplásica e PARR (PCR for antigen receptor rearrangements) ou imuno-histoquímica para determinar o grau e a imunofenotipagem do linfoma, respectivamente (Fossum, 2014). Ademais, exames complementares como exames hematológicos e de imagem são essenciais para avaliação e estadiamento clínico do paciente (Calazans *et al.*, 2016).

O PARR (PCR for antigen receptor rearrangements) e a imuno-histoquímica são mais realizados para determinação do imunofenótipo T ou B, utilizando-se anticorpos anti CD3 e anti CD79 α . Linfomas de linhagem B apresentam imunorreatividade positiva para CD79 α e negativa para CD3 (CD79 α + / CD3-), ao passo que os de linhagem T são positivos para CD3+ e negativos para CD79 α (CD3+ / CD79 α -) (Calazans *et al.*, 2016).

Há uma variedade de protocolos disponíveis para o tratamento dos linfomas gastrointestinal em cães (Calazans *et al.*, 2016). Dentre eles, podemos citar cirurgias, quimioterapia, radioterapia e imunoterapia. A escolha do tratamento vai variar de acordo com a localização e extensão da lesão (Fossum, 2014).

Os protocolos quimioterápicos para linfomas em cães vem sendo bastante discutido no mundo da oncologia. O protocolo COP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona) é um dos mais antigos e é utilizado como base em outros protocolos para tratamento de linfomas de baixo grau ou quando deve-se evitar o uso de doxorrubicina. Protocolos cuja a doxorrubicina esteja inclusa, como o CHOP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona e doxorrubicina), proporcionam períodos de remissão e sobrevida mais longos aos pacientes (Calazans *et al.*, 2016).

O prognóstico depende do grau histopatológico e da localização da neoplasia. Linfomas localizados em colón e reto, mesmo de alto grau, apresentam sobrevidas superiores à de outros linfomas localizado no trato gastrointestinal (Batschinski; Ubukata, 2022). Em cães, a taxa de cura é baixa e o tempo estimado de sobrevida após o tratamento quimioterápico é de 12 a 16 meses (Ribeiro *et al.*, 2015).

Este trabalho tem como objetivo fornecer melhor entendimento e manejo clínico aos pacientes caninos com linfoma gastrointestinal, através do relato de caso de linfoma gastrointestinal em cães.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 Resultados e discussão

Foi admitido no Hospital Veterinário Unileão em agosto de 2022, para consulta oncológica, uma paciente canina do sexo feminino, sem raça definida, 3 anos, pelagem branca, pesando 11,2kg, com queixa principal de vômito fétido amarronzado, inapetência e apatia. Anteriormente havia sido realizada laparotomia exploratória para investigação e retirada de uma massa intrabdominal e na oportunidade foi realizado o exame histopatológico (Quadro 1).

Quadro 1: Laudo do exame histopatológico realizado no ano de 2022.

LAUDO HISTOPATOLÓGICO

DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA:

Foi observado no intestino delgado nódulo circunferencial, transmural e avermelhado, medindo aproximadamente 4,4 cm de diâmetro. Ao corte havia marcado espessamento da parede.

DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA:

No intestino foi visualizada uma proliferação difusa, arranjada em densos mantos de linfócitos neoplásicos malignos. Essas células tumorais causavam marcada desorganização da arquitetura morfológica da mucosa até a serosa multifocalmente. As células neoplásicas eram infiltrativas, monomórficas e pleomórficas. Essas se caracterizavam por serem grandes, arredondadas, com citoplasma escasso, núcleo hiper cromático, com cromatina vesiculosa e nucléolo central evidente. Havia ainda, moderado pleomorfismo e foram evidenciadas até três mitoses por campo de maior aumento (40x). Ademais, foram observadas extensas áreas de necrose de coagulação que se estendia da mucosa até a muscular.

DIAGNÓSTICO OU CONCLUSÕES:

Intestino delgado – Os achados histopatológicos são compatíveis com Linfoma intestinal.

Fonte: LCD-Laboratório Cearense de Diagnóstico, 2022.

Na Oncologia, as biópsias têm como principal objetivo auxiliar no diagnóstico e nos trazer uma avaliação histopatológica e/ou citopatológica das neoplasias quanto à sua origem e comportamento biológico (Oliveira; Paula, 2022). Nesse relato, a paciente tinha uma neoplasia de células redondas comprometendo o segmento de intestino delgado.

Na primeira consulta oncológica, foi solicitado o exame de imuno-histoquímica para imunofenotipagem do linfoma e início do estadiamento do paciente (Quadro 2), esses exames complementares são fundamentais, pois permitem avaliar a taxa de sobrevivência do animal, o grau de disseminação e a gravidade dessa enfermidade (Santos, 2022).

Quadro 2: Laudo do exame imuno-histoquímica realizado no ano de 2022.

IMUNO HISTOQUÍMICA

MATERIAL

Bloco de fragmento de tecido em parafina F458/22 Diagnóstico histopatológico de Linfoma intestinal.

Realizou estudo Imuno-histoquímico usando os anticorpos policlonais primários de coelho anti-humano CD3, CD20 e MUM-1 e o anticorpo monoclonal primário de camundongo anti-humano Ki67. No protocolo, a atividade da peroxidase endógena foi bloqueada com peróxido de hidrogênio 3% 2x por 10 min, e o bloqueio de reações não específicas foi realizado com bloqueador de proteína em temperatura ambiente (25°C) por 10 min. Após lavagem rápida com água destilada, o sistema de amplificação não biotilado de um estágio (polímero HRP, EasyLinkOne, EP-12-20502, EasyPath) foi incubado à temperatura ambiente por 20 minutos. A contracoloração foi realizada com hematoxilina de Harris. Foram usados como controles positivos. Um corte do tecido analisado incubado apenas com o diluente de anticorpo (solução salina tamponada com fosfato com Tween ® 20-Sigma - PBST) foi utilizado como controle negativo de cada caso.

RESULTADOS IMUNO-HISTOQUÍMICOS

LINFÓCITOS MOSTRANDO INTENSA IMUNOCOLORAÇÃO DO CITOPLASMA PARA A PROTEÍNA CD20. OS ACHADOS SÃO COMPATÍVEIS COM LINFOMA DE GRANDES CÉLULAS DO TIPO B

Linfócitos neoplásicos apresentaram imunomarcagem nuclear para Ki67. Fração de moderado crescimento (marcação em aproximadamente 80% das células). Anti-MUM-1 foi negativo descartando a morfologia de células de plasmócitos.

Nota: fatores prognósticos não devem ser interpretados isoladamente.

*A marcação positiva do Ki67 em mais de 23 células por área (10 campos/aumento de 400x) está relacionada um maior índice recidiva local e metástase.

O linfoma de célula B é o linfoma mais comum entre os cães, sendo o de grandes células B o subtipo mais comum. Maiores índices de sobrevivência são associados aos linfomas de células B em comparação ao linfoma de células T (Marconato *et al.*, 2014). No caso relatado a paciente foi diagnosticado com linfoma de grandes células B.

As principais aplicações da imuno-histoquímica na rotina oncológica são: definição diagnóstica, pois algumas neoplasias que, embora morfológicamente semelhantes, possuem comportamentos e terapias distintas. Além disso, o exame imuno-histoquímico contribui na caracterização do sítio primário das neoplasias metastáticas, na distinção entre neoplasias benignas ou malignas, e no estudo prognóstico e preditivo. Esses princípios são essenciais para avaliação comportamental tumoral e para uma boa condução clínico-oncológica para o paciente (Sueiro, 2022)

Após o diagnóstico de linfoma de grandes células tipo B, a paciente foi encaminhada para o setor de imagem do Hospital Veterinário da UNILEÃO para realizar o exame de ultrassonografia.

O uso da ultrassonografia nesses casos pode auxiliar no planejamento terapêutico e monitoração da doença sob tratamento, além disso, a ultrassonografia abdominal é um exame não invasivo e em tempo real. Nos casos de linfoma gastrointestinal, os principais achados compõem-se em espessamento transmural associado à perda difusa da disposição normal das camadas da parede intestinal e espessamento circunferencial e irregular, com extensa indefinição do padrão laminar nesta região. Normalmente esses achados são seguidos de esteatite adjacente (Roque, 2022).

A paciente em questão só apresentou nos achados ultrassonográficos alças intestinais espessadas e linfadenomegalia mesentérica.

Diante desses resultados, foi estabelecido protocolo quimioterápico CHOP de 19 semanas que inclui vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina e prednisolona. O protocolo CHOP é amplamente utilizado em oncologia veterinária devido à sua eficácia em induzir a remissão e sua aplicabilidade em diferentes tipos de linfoma, inclusive aqueles de difícil controle, como os gastrointestinais, esse protocolo é composto por cinco ciclos, nos quais as sessões de quimioterapia são realizadas semanalmente, alternando os quimioterápicos, com prednisolona administrada nas primeiras quatro semanas simultaneamente ao quimioterápico utilizado (Fantinatti; Scherr; Ziliotto, 2022).

Estudos feitos por Richards e Suter (2015) mostrou que 85% dos cães tratados com o protocolo CHOP mostraram uma boa resposta ao tratamento com uma remissão e controle da doença. Entre os cães que apresentam remissão, aproximadamente 20% a 25% alcançam

sobrevida superior a dois anos, reforçando a possibilidade de um prognóstico mais favorável em casos bem acompanhados e com respostas clínicas adequadas (Ferreira; De Nardi, 2021).

Nesse relato, a paciente apresentou remissão completa ao final das sessões, corroborando a eficácia desse protocolo específico e proporcionando uma melhora significativa em sua qualidade de vida. Esse resultado vai ao encontro de outros relatos que destacam a importância de protocolos personalizados e monitoramento contínuo para o alcance de prognósticos favoráveis em linfomas gastrointestinais de cães.

Nas sessões, os quimioterápicos foram administrados nas seguintes dosagens:

Vincristina: 0,7 mg/m² /IV.

Ciclofosfamida: 250mg/m² VO, dose dividida em 2 dias.

Doxorrubicina: Cães com mais de 10 kg: 30 mg/m²/IV, administrar durante 20 minutos.

Prednisona/Prednisolona: 2mg/kg/VO/primeira semana;

1,5mg/kg/VO/segunda semana;

1mg/kg/VO/terceira semana;

0,5mg/kg/VO/quarta semana.

As vincas são fármacos extraídos das plantas pervinca (*Vinca rosea Linn*), denominados de agentes antimetabólicos por possuírem a capacidade de ligar-se à tubulina e de bloquear a capacidade da proteína de se polimerizar em microtúbulos. Esse derivado da vinca é empregado com frequência em combinações com a ciclofosfamida e prednisona ou prednisolona para tratamentos de linfomas, leucemias, sarcomas de tecidos moles, mastocitomas e adenocarcinomas mamário em cães e gatos (Canavari; Filho, 2021).

Os principais efeitos colaterais da vincristina são alterações neurológicas, dermatológicas, hematológicas e gastrointestinais. Apesar de não ser frequente, em cães, há relatos de neuropatia periférica, causando parestesia, déficit proprioceptivo, íleo paralítico e constipação (Rodaski; Nardi, 2004).

A ciclofosfamida é um agente alquilante bifuncional, ela necessita da ativação hepática para seu funcionamento, a sua principal via de excreção é via renal. Este agente é usado na combinação de vários protocolos quimioterápicos para tratamentos de neoplasia, como linfomas, leucemias, sarcomas e carcinomas. A leucopenia é um dos principais efeitos colaterais, ocorre entre o 8º e 14º após início da terapia, embora incomum, a cistite hemorrágica estéril também pode ocorrer, porém, ela é mais observada em casos de administração medicamentosa intravenosa (Nardi; Filho; Viéra, 2016).

O tutor da paciente foi alertado sobre a possibilidade de cistite hemorrágica estéril, nefrotoxicidade e hepatotoxicidade durante o uso da ciclofosfamida, foi sugerido o aumento da ingestão de água da mesma para evitar esses efeitos colaterais.

A doxorubicina é o agente antineoplásico de maior importância em oncologia veterinária e, apesar dos efeitos colaterais que podem ser observados pela administração deste quimioterápico, seu uso não deve ser desencorajado (Conrado, 2007). Ela pode ser utilizada como agente único ou em associação com outros fármacos para potencializar seu efeito sobre a neoplasia (Nardi; Filho; Viéra, 2016).

As principais indicações terapêuticas da doxorubicina são para tumores sólidos, como carcinoma mamário, testicular, de tireoide, sarcomas e neoplasias hematopoiéticas, como os linfomas (Canavari; Filho, 2021).

A prednisona ou prednisolona pode ser associada a agentes citotóxicos em diferentes neoplasias, apresentando uma capacidade de exercer efeitos inibitórios sobre a proliferação de linfócitos. Suas principais indicações são no tratamento de linfomas, mastocitomas, leucemias, neoplasias intracranianas, insulinomas e osteopatia hipertrófica. Apesar dos seus efeitos benéficos, a prednisolona pode alterar resultados hematológicos podendo levar o paciente a uma policitemia, neutrofilia, eosinopenia, monocitopenia e linfocitopenia (Canavari; Filho, 2021; Jericó; Neto; Kogika, 2015).

A paciente em questão apresentou boa adaptação aos quimioterápicos administrados, não manifestando efeitos colaterais típicos do tratamento, como alterações nefrológicas, dermatológicas, neurológicas e gastrointestinais. Observou-se apenas neutropenia no terceiro ciclo do protocolo CHOP 19, uma resposta comum e esperada em alguns casos de quimioterapia. Essa neutropenia não comprometeu o seu estado geral de saúde, foram realizadas pausas entre as sessões quimioterápicas até sua recuperação. Esse quadro foi cuidadosamente monitorado para garantir a continuidade segura do tratamento, sem a necessidade de ajustes imediatos na dosagem.

Antes das sessões de quimioterapia, são realizados exames complementares, para identificar possíveis comorbidades que possam interferir na escolha do quimioterápico. As sessões de quimioterapia só são realizadas quando todos os exames estão dentro da normalidade e a paciente encontra-se clinicamente bem sem qualquer sintomatologia, ingerindo água e alimentando-se normalmente (Ferreira; De Nardi, 2021).

A primeira sessão de quimioterapia da paciente foi agendada para o dia 28/10/2022, a qual não foi possível realizar, pois houve alteração no hemograma (Tabela 1). O animal positivou para erliquiose no teste 4Dx Plus que foi realizado após o resultado do hemograma.

Este teste detecta 4 doenças que são transmitidas através de vetores, que são a *Dirofilariose*, *Doença de Lyme*, *Ehrlichia* e *Anaplasma*. Foi feita prescrição de doxiciclina 5mg/kg, a cada 12 horas durante 28 dias; e defensyn pó, 4g a cada 24 horas durante 30 dias.

Tabela 1: Hemograma da paciente, realizado em 28 de outubro de 2022 pré-quimioterapia.

HEMOGRAMA

ERITROGRAMA

	RESULTADO		VALOR DE REFEREENCIA
Hemácias	5,47	Milh/ μ L	5,5 - 8,5
Hemoglobina	10,5	g/dL	12,0 – 18,0
Hematócrito	34,0	%	37,0 – 55,0
V.C.M	62,2	fL	60,0 – 77,0
H.C.M	19,2	Pg	19,5 – 24,5
C.H.C.M	30,9	g/dL	32,0 – 36,0

LEUCOGRAMA

	RESULTADO		VALOR DE REFEREENCIA	
Leucócitos	9.500	μ L	6.000 – 17.000	
	Rel. (%)	Abs.(μ L)	Rel. (%)	Abs.(μ L)
Mielócitos	0	0	0 – 0	0 – 0
Metamielócitos	0	0	0 – 0	0 – 0
Bastonetes	0	0	0 – 3	0 – 510
Segmentados	29	2.755	60 – 70	3.000 – 13.000
Linfócitos	64	6.080	2 – 10	720 – 5.100
Monócitos	4	380	3 – 10	180 – 1.700
Eosinófilos	3	285	2 – 10	120 – 1.700
Basófilos	0	0	0 – 1	0 – 170

PLAQUETOGRAMA

Plaquetas	140.000	μ L	200.000 – 500.000	
Proteínas Plasmáticas Totais		12,6 g/dL	6,0 – 8,0	
Característica do plasma	Normal			
Hematoscopia	Presença de rouleaux; Linfócitos reativos; Macroplaquetas			

Fonte: LPC- UNILEÃO, 2022.

No hemograma (Tabela 1) nota-se um quadro de anemia normocítica e normocrômica seguido de uma neutropenia, linfocitose e trombocitopenia. As proteínas plasmáticas também se encontravam acima dos valores de referências.

O tutor foi orientado a retornar com a paciente após uma semana, para reavaliação e início da quimioterapia, o que ocorreu dia 04/11/2022. Como triagem, foram feitos novos exames hematológicos os quais se encontravam dentro da normalidade, assim foi iniciado protocolo quimioterápico, com a administração da vincristina na dose de 0,7mg/m²/IV e prescrita ciclofosfamida 250mg/m²/VO, dois comprimidos de 125mg/m². Também foi prescrito a prednisolona 2mg/kg, um comprimido a cada 24 horas durante 7 dias.

A segunda sessão de quimioterapia foi agendada para dia 10/11/2022. Na ocasião, foi coletado sangue para hemograma e bioquímico, os quais tiveram os seguintes resultados:

Tabela 2a: Hemograma realizado no dia 10/11/2022 antes da segunda sessão de quimioterapia.

HEMOGRAMA

ERITROGRAMA

	RESULTADO		VALOR DE REFEREENCIA
Hemácias	6,67	Milh/ μ L	5,5 - 8,5
Hemoglobina	12,7	g/dL	12,0 – 18,0
Hematócrito	39,0	%	37,0 – 55,0
V.C.M	58,5	fL	60,0 – 77,0
H.C.M	19,0	Pg	19,5 – 24,5
C.H.C.M	32,6	g/dL	32,0 – 36,0

LEUCOGRAMA

	RESULTADO		VALOR DE REFEREENCIA	
Leucócitos	5.600	μ L	6.000 – 17.000	
	Rel. (%)	Abs.(μ L)	Rel. (%)	Abs.(μ L)
Mielócitos	0	0	0 – 0	0 – 0
Metamielócitos	0	0	0 – 0	0 – 0
Bastonetes	0	0	0 – 3	0 – 510
Segmentados	35	2.755	60 – 70	3.000 – 13.000
Linfócitos	59	6.080	2 – 10	720 – 5.100
Monócitos	5	380	3 – 10	180 – 1.700
Eosinófilos	1	285	2 – 10	120 – 1.700
Basófilos	0	0	0 – 1	0 – 170

PLAQUETOGRAMA

Plaquetas	140.000	μ L	200.000 – 500.000
Proteínas Plasmáticas Totais		12,3 g/dL	6,0 – 8,0
Característica do plasma		Normal	

Hematoscopia	Presença de rouleaux
--------------	----------------------

Fonte: LPC- UNILEÃO, 2022.

Tabela 2b: Exame de bioquímica sérica realizado na paciente antes da segunda sessão de quimioterapia.

BIOQUÍMICO

	RESULTADO		VALOR DE REFERENCIA
Albumina	1,62	g/dL	2,3 – 3,8
Glicose	94	mg/dL	65 – 118
Alanina Aminotranferase (ALT)	32	U/L	10 – 88
Creatinina	0,84	Mg/dL	0,5 – 1,5
Ureia	30	Mg/dL	15 – 60

Fonte: LPC- UNILEÃO, 2022.

Diante desses resultados (Tabela 2a e 2b) e com a clínica favorável da paciente, foi realizada a segunda sessão com a administração de ciclofosfamida 125mg/m²/BID e prednisolona 1,5mg/kg por via oral.

A terceira sessão do protocolo quimioterápico foi realizada em 17/11/2022. A paciente encontrava-se bem e estável. Nesta sessão foi administrado vincristina 0,7mg/m²/IV lento. Também foi prescrito defensyn pó, 4g a cada 24 horas durante 30 dias; e prednisolona 1,0 mg/kg a cada 24 horas durante 7 dias.

No dia 24/11/2022 foi feita a quarta sessão quimioterápica, encerrando o primeiro ciclo de aplicações do CHOP, com a doxorubicina na dose de 30mg/m²/diluido em Nacl 0,9% com administração lenta, previamente a administração de doxorubicina foi aplicado prometazina na dose de 0,5mg/kg/IM. Foi prescrito também prednisolona na dose 0,5 mg/kg a cada 24 horas durante 7 dias

O uso da prometazina é indicado para evitar casos de reação de hipersensibilidade durante ou imediatamente após a administração da doxorubicina (Fantinatti; Scherr; Ziliotto, 2022). A paciente recebeu prometazina antes de cada administração de doxorubicina.

Após a quarta sessão de quimioterapia, houve a semana de descanso cuja não foram administradas nenhuma medicação na paciente. Esse período teve como objetivo promover uma recuperação tecidual e reduzir os potenciais efeitos cumulativos associados ao protocolo quimioterápico.

Em 12/12/2022 iniciou-se o segundo ciclo quimioterápico da paciente, seguindo a sequência do CHOP 19. Sempre antes das sessões quimioterápicas foram realizados exames

hematológicos para avaliação do estado geral da paciente, os quais encontravam-se dentro da normalidade, bem como seu quadro clínico estável. Durante a administração da ciclofosfamida, ressaltou-se ao tutor para aumentar a ingestão de água da paciente. Este ciclo encerrou-se em 09/01/2023 com a paciente respondendo bem ao tratamento e sem qualquer nova queixa e/ou intercorrência.

O terceiro ciclo foi iniciado em 25/01/2023, foram realizadas as duas primeiras sessões de acordo com o protocolo estabelecido (vincristina e ciclofosfamida).

Em 14/02/2023 foi realizado hemograma para dar continuidade no tratamento, onde seria realizada a terceira sessão. Diante do resultado hematológico (Tabela 3), houve a suspensão temporária da quimioterapia, uma vez que a paciente encontrava-se apática.

Tabela 3: Hemograma da paciente, realizado no dia 14/02/2023.

HEMOGRAMA

ERITROGRAMA

	RESULTADO		VALOR DE REFERENCIA
Hemácias	7,6	Milh/ μ L	5,5 - 8,5
Hemoglobina	16,3	g/dL	12,0 – 18,0
Hematócrito	48,0	%	37,0 – 55,0
V.C.M	63,2	fL	60,0 – 77,0
H.C.M	21,4	Pg	19,5 – 24,5
C.H.C.M	34,0	g/dL	32,0 – 36,0

LEUCOGRAMA

	RESULTADO		VALOR DE REFERENCIA	
Leucócitos	5.500	μ L	6.000 – 17.000	
	Rel. (%)	Abs.(μ L)	Rel. (%)	Abs.(μ L)
Mielócitos	0	0	0 – 0	0 – 0
Metamielócitos	0	0	0 – 0	0 – 0
Bastonetes	0	0	0 – 3	0 – 510
Segmentados	76	4.180	60 – 70	3.000 – 13.000
Linfócitos	17	935	2 – 10	720 – 5.100
Monócitos	3	165	3 – 10	180 – 1.700
Eosinófilos	4	220	2 – 10	120 – 1.700
Basófilos	0	0	0 – 1	0 – 170

PLAQUETOGRAMA

Plaquetas	260.000	μL	200.000 – 500.000
Proteínas Plasmáticas Totais		9,0 g/dL	6,0 – 8,0
Característica do plasma		Normal	
Hematoscopia	Presença de linfócitos reativos + Rouleaux		

Fonte: LPC- UNILEÃO, 2023.

A paciente retornou em 24/02/2023 para refazer os exames hematológicos pois continuava em um quadro de apatia e febre.

Tabela 4a: Hemograma da paciente, realizado em 24/02/2022 para acompanhamento da paciente.

HEMOGRAMA

ERITROGRAMA

	RESULTADO		VALOR DE REFERENCIA
Hemácias	6,44	Milh/ μL	5,5 - 8,5
Hemoglobina	14,0	g/dL	12,0 – 18,0
Hematócrito	44,0	%	37,0 – 55,0
V.C.M	68,3	fL	60,0 – 77,0
H.C.M	21,7	Pg	19,5 – 24,5
C.H.C.M	31,8	g/dL	32,0 – 36,0

LEUCOGRAMA

	RESULTADO		VALOR DE REFERENCIA	
Leucócitos	5.000	μL	6.000 – 17.000	
	Rel. (%)	Abs.(μL)	Rel. (%)	Abs.(μL)
Mielócitos	0	0	0 – 0	0 – 0
Metamielócitos	0	0	0 – 0	0 – 0
Bastonetes	0	0	0 – 3	0 – 510
Segmentados	39	1.950	60 – 70	3.000 – 13.000
Linfócitos	42	2.100	2 – 10	720 – 5.100
Monócitos	5	250	3 – 10	180 – 1.700
Eosinófilos	14	700	2 – 10	120 – 1.700
Basófilos	0	0	0 – 1	0 – 170

PLAQUETOGRAMA

Plaquetas	120.000	μL	200.000 – 500.000
Proteínas Plasmáticas Totais		9,0 g/dL	6,0 – 8,0

Característica do plasma	Normal
Hematoscopia	Presença de linfócitos reativos ++

Fonte: LPC- UNILEÃO, 2023.

Tabela 4b: Exame de bioquímica sérica da paciente, realizado em 24/02/2022 para acompanhamento da paciente.

BIOQUÍMICO

	RESULTADO	VALOR DE REFEREENCIA
Albumina	2,96 g/dL	2,3 – 3,8
Aspartato Aminotransferase (AST)	32 U/L	16 – 66
Alanina Aminotranferase (ALT)	22 U/L	10 – 88
Creatinina	1,2 Mg/dL	0,5 – 1,5
Fosfatase Acalina (FA)	49 U/L	20 – 156
Proteínas Totais	8 g/dL	5,4 – 7,1
Ureia	30 Mg/dL	15 – 60

Fonte: LPC- UNILEÃO, 2023.

No leucograma observa-se uma leucopenia seguida de neutropenia acentuada por linfocitose e trombocitopenia, as proteínas plasmáticas totais apresentaram um aumento em relação aos valores de referência (Tabela 4a). No exame de bioquímica sérica, todos os resultados da paciente estiveram dentro dos valores de referência, exceto as proteínas totais que estavam acima dos valores de referência (Tabela 4b).

Em quadros de neutropenia e imunossupressão é recomendado adiar as sessões de quimioterapia e monitorar o paciente até a melhora do quadro clínico, uma vez que a mielotoxicidade aumenta a vulnerabilidade imunológica e consequentemente, as chances de infecções secundárias oriundas de doenças oportunistas, também aumentam (Lanore; Delprat, 2004).

No caso da paciente, uma neutropenia acentuada levou ao adiamento da sessão de quimioterapia até a estabilização do seu estado clínico. Durante esse período, foi necessário intensificar o monitoramento hematológico e fornecer suporte terapêutico para minimizar os riscos de complicações, a fim de promover uma recuperação imunológica e prepará-la para a próxima sessão de quimioterapia.

Após mais uma pausa no tratamento, a paciente conseguiu se reestabelecer e em 08/03/2023 foi realizada a terceira sessão do terceiro ciclo com a aplicação de vincristina e prednisolona, seguindo o esquema de administração do CHOP de 19 semanas.

Na quarta sessão, foram administrados doxorubicina, prometazina e prednisolona. A paciente continuou clinicamente bem e estável, conseguindo finalizar o terceiro ciclo de aplicações.

O quarto ciclo teve início em 05/04/2023 e foi finalizado após a aplicação das quatro sessões quimioterápicas no dia 26/04/2023, desta vez sem interrupções no tratamento. O quinto ciclo teve início em 10/05/2023 e foi finalizado no dia 26/05/2023. Ao ser finalizado o protocolo quimioterápico, houve consulta de acompanhamento em 30/06/2023 onde constatou-se remissão completa do linfoma intestinal, bem como boa clínica da paciente, apresentando-se alerta e com excelente escore corporal. Desde então, é feito acompanhamento periódico.

A continuidade do acompanhamento é fundamental para detectar possíveis recidivas precocemente, uma vez que o linfoma gastrointestinal apresenta alta taxa de recorrência, principalmente nos casos de alto grau (Rassnick *et al.*, 2009).

Com a paciente em remissão ao término do protocolo e clinicamente estável, o monitoramento contínuo será necessário para garantir a manutenção da qualidade de vida e antecipar intervenções em casos de recorrência. Por fim, o uso do protocolo CHOP 19 semanas mostrou-se eficaz e seguro, quando bem administrado e monitorado, reforçando sua indicação para o manejo de linfoma gastrointestinal em cães.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O aprimoramento e a adequação do protocolo quimioterápico para cada animal são fundamentais para alcançar um bom prognóstico com mínimos efeitos colaterais. A escolha do protocolo CHOP 19 semanas (Vincristina, Ciclofosfamida, Doxorubicina e Prednisolona) para o tratamento de linfoma gastrointestinal em um cão mostrou-se eficaz, resultando em remissão completa da neoplasia, mantida por um período de um ano e meio.

REFERÊNCIAS

ALLEMAN, A. R.; HARVEY, J. W. The morphologic effects of vincristine sulfate on canine boné marrow cells. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 22, n. 2, p. 36-41, 1993.

ARTIS, D. Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. **Nat Rev Immunol**, v. 8, n. 6, p. 411–420, 2008.

BATSCHINSKI, K.; UBUKATA, R. Linfoma gastrointestinal em cães. *In*: JARK, P. C.; RODRIGUES, L. C. De S. **Neoplasias hematopoiéticas em cães e gatos**. 1 ed. São Paulo: MedVet, 2022. cap. 17.

CALAZANS, S. G., *et al.* Linfomas. *In:* DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. **Oncologia em cães e gatos**. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. cap 49.

CANAVARI, I. C.; REIS FILHO, N. P.; Classificação dos quimioterápicos antineoplásicas. *In:* FERREIRA, M. G. P. A.; DE NARDI, A. B. **Manual prático de quimioterapia antineoplásico em cães e gatos**. 1. ed. São Paulo: MedVep, 2021. cap 2.

CONRADO, F.O. *et al.* Avaliação dos efeitos do cloridrato de doxorrubicina utilizado com agente antineoplásico em cães e gatos pelo Serviço de Oncologia Veterinária do Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Salão de Iniciação Científica (19.: 2007: Porto Alegre). **Livro de resumos**. Porto Alegre: UFRGS, 2007., 2007.

COUTO, C. G.; RUTGERS, H. C.; SHERDING, R. G.; ROJKO, J. Gastrointestinal lymphoma in 20 dogs: A retrospective study. **J Vet Intern Med**, v. 3, n. 2, p. 73–78, 1989. DOI: 10.1111/j.1939-1676.1989.tb03082.x.

FANTINATTI, A. P.; SCHERR, A. J. O.; ZILLOTTO, L. Quimioterapia antineoplásica. *In:* ROCHA, C. E. **Oncologia pequenos animais e pets exóticos do diagnóstico ao tratamento**. 1. ed. Curitiba: MedVep, 2022. cap 42.

FARO, A. M. *et al.* Avaliação hematológica em cães submetidos ao tratamento quimioterápico com sulfato de Vincristina, Prednisona e Ciclofosfamida: estudo experimental. **Ars Veterinaria**, Jaboticabal, SP, v. 24, n. 1, 001-008, 2008.

FERREIRA, M. G. P. A.; DE NARDI, A. B. Modalidades de quimioterapias antineoplásicas. *In:* FERREIRA, M. G. P. A.; DE NARDI, A. B. **Manual prático de quimioterapia antineoplásico em cães e gatos**. 1. ed. São Paulo: MedVet, 2021. cap 1.

FERREIRA, M. G. P. A.; DE NARDI, A. B. Protocolos quimioterápicos antineoplásicos. *In:* FERREIRA, M. G. P. A.; DE NARDI, A. B. **Manual prático de quimioterapia antineoplásico em cães e gatos**. 1. ed. São Paulo: MedVet, 2021. cap 4.

FERREIRA, M.; SANTOS, R.; LINDEN, L.; SILVA, V.; CHAGAS, M.; SILVA, F.; LIMA, H.; LIMA, E. **Estudo clínico e citopatológico de cães portadores do tumor venéreo transmissível (TVT) tratados com sulfato de vincristina**, Curitiba, 2023.

FOSSUM, T. W. Neoplasias intestinais. *In:* FOSSUM, T. W. **Cirurgia de pequenos animais**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. cap 18.

FRANK, J. D.; REIMER, S. B.; KASS, P. H.; KIUPEL, M. **Clinical outcomes of 30 cases (1997-2004) of canine gastrointestinal lymphoma**. 2007. DOI: 10.5326/0430313.

FUJIWARA, D. *et al.* Systemic control of plasmacytoid dendritic cells by CD8+ T cells and commensal microbiota. **J Immunol**, v. 180, n. 9, p. 5843–5852, 2008.

GALFRASCOLI, M. **Linfoma en caninos**. Orientador: Mag. M.V. Esp. Gabriela M Iglesias. 2020. Trabajo final para obtener el título de Médico Veterinario - Universidade Nacional de Río Negro, Río Negro, 2020. Acesso: RID-UNRN: Linfoma en caninos.

JERICÓ, M.; NETO, J.; KOGIKA, M.. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. 1. ed. Rio de Janeiro: Rocha, 2015. 7.047 p. v. 1.

KIMURA, K. C.; TEXEIRA, T. F. Epidemiologia dos tumores. *In*: JERICÓ, M. M.; KOGIKA, M. M.; NETO, J. P. A. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. 1. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2015. cap 53.

LANORE, D.; DELPRAT, C. **Quimioterapia anticancerígena**. São Paulo: Roca, 2004. 191p.

MARCONATO, L.; POLTON, G. A.; SABATTINI, S. European Canine Lymphoma Network. Conformity and controversies in the diagnosis, staging and follow-up evaluation of canine nodal lymphoma: a systematic review of the last 15 years of published literature. **Vet Comp Oncol**, 2017; 15:1029-40.

NARDI, A. B, *et al.* Quimioterapia Antineoplásica. *In*: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. **Oncologia em cães e gatos**. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. cap 16.

OLIVEIRA, K. D.; PAULA, T. V. Biópsia e histopatologia. *In*: ROCHA, C. E. **Oncologia pequenos animais e pets exóticos do diagnóstico ao tratamento**. 1. ed. Curitiba: MedVep, 2022. cap 10.

PEREIRA, B. J.; NUNES, L. C.; FILHO, S. M.,; COSTA, F. S. (2011). Avaliação dos efeitos da terapia com prednisona em cães utilizando análises ultrassonográficas, citopatológica e histopatológica. **Revista Ceres Viçosa**, 58(5), 561-566.

RASSNICK, K. M.; MOORE, A. S.; COLLISTER, K. E.; NORTHRUP, N. C.; KRISTAL, O.; CHRETIN, J. D.; BAILEY, D. B. Efficacy of combination chemotherapy for treatment of gastrointestinal lymphoma in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 23, n. 2.

RIBEIRO, R. C. S.; ALEIXO, G. A. S.; ANDRADE, L. S. S. Linfoma canino: revisão de literatura. **MedVet (Recife)**, v. 9, n. 1-4, p. 10-9, 2015.

RICHARDS, K. L.; SUTER, S. E. Man's best friend: what can pet dogs teach us about non-Hodgkin's lymphoma? **Immunol Rev** 2015; 263:173-91.

RODASKI, S.; NARDI, A.B. Quimioterapia antineoplásica em cães e gatos. 21º ed. Editora Maio, Curitiba, 2004.

ROQUE, C. A. Diagnóstico por imagem. *In*: ROCHA, C. E. **Oncologia pequenos animais e pets exóticos do diagnóstico ao tratamento**. 1. ed. Curitiba: MedVep, 2022. cap 4.

SANTANA, A. E. **Efeitos hematotóxicos de dois diferentes níveis de dosagens de sulfato de vincristina (oncovin®) em cães (Canis familiaris, Linnaeus, 1758)**. 2000. 106 f.. Tese (Livro- Docência em Patologia Clínica Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2000.

SANTOS, F. F. Q. Estadiamento do paciente com câncer. *In*: ROCHA, C. E. **Oncologia pequenos animais e pets exóticos do diagnóstico ao tratamento**. 1. ed. Curitiba: MedVep, 2022. cap 5.

SILVEIRA, P. S. D. **Efeitos secundários da quimioterapia antineoplásica e seu impacto na qualidade de vida em cães e gatos com doença oncológica**. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa, 2016.

SUEIRO, F. A. R. Diagnóstico molecular das neoplasias animais. *In*: ROCHA, C. E. **Oncologia pequenos animais e pets exóticos do diagnóstico ao tratamento**. 1. ed. Curitiba: MedVep, 2022. cap 12.

TEDARDI, M, V., *et al.* Epidemiologia e Etiologia do Câncer. *In*: DALECK, C. R.; NARDI, A. B. **Oncologia em cães e gatos**. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. cap 01.

4 AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente a Deus por nos mostrar diariamente que sua bondade e misericórdia são constantes mesmo nas adversidades.

A todos professores da graduação pela destreza na arte de ensinar e nos transmitir conhecimento com tanta maestria.

À nossas famílias, pelo apoio quando mais precisamos e por ser nosso porto seguro nos momentos difíceis.