

Estefani Gambin

TRATAMENTO DE LINFOMA MULTICÊNTRICO EM CÃES: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA

Palmas – TO
2020

Estefani Gambin

TRATAMENTO DE LINFOMA MULTICÊNTRICO EM CÃES: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA

Trabalho de conclusão de curso (TCC) elaborado e
apresentado como requisito parcial para a obtenção
do título de bacharel em Medicina Veterinária pelo
Centro Universitário Luterano de Palmas
(CEULP/ULBRA)

Orientador: Prof. Dr. Caio Vitor Bueno Dias

Palmas – TO

2020



CENTRO UNIVERSITÁRIO LUTERANO DE PALMAS

Recredenciado pela Portaria Ministerial nº 1.162, de 13/10/16, D.O.U. nº 198, de 14/10/2016
 AELBRA EDUCAÇÃO SUPERIOR - GRADUAÇÃO E PÓS-GRADUAÇÃO S.A.

CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

ATA DE DEFESA DO TCC

Em **10/07/2020** o(a) acadêmico(a) **Estefani Gambin**, matriculado(a) no curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário Luterano de Palmas, defendeu seu trabalho referente à disciplina de TCC, com o título "**Tratamento de linfoma multicêntrico em cães: uma revisão sistemática**", obtido a aprovação reprovação com a nota **9,7** na defesa final. Esta nota está condicionada às correções solicitadas pela banca e a entrega da versão final da monografia, que deverá conter as alterações indicadas abaixo:

- (x) Corrigir os erros ortográficos e de expressão
- () Adequar o trabalho às normas da ABNT
- (x) Realizar alterações sugeridas pela banca contidas nos relatórios
- () Outros requisitos:

A aprovação está condicionada ao processo a seguir: após a aprovação das correções pelo(a) orientador(a), o(a) aluno(a) deverá enviar duas cópias digitais da monografia, sendo uma em formato pdf e outra em formato word, contendo sua respectiva ficha catalográfica, para o e-mail estagiotccvet@ceulp.edu.br até uma semana após a defesa. Caso o(a) aluno(a) não envie a versão final da monografia nos dois (2) formatos solicitados até a data acima definida, estará automaticamente reprovado(a) na disciplina.

Membros Da Banca Examinadora

Professor(a) Orientador(a) e Presidente da Banca: **Prof. Dr. Caio Vitor Bueno Dias**

Avaliador(a): **Profª. Drª. Ana Luiza Silva Guimarães**

Avaliador(a): **Profª. M.Sc. Thuanny Lopes Nazaret**

Acadêmico(a): **Estefani Gambin**

Dedico este trabalho a Deus, pois sem ele eu não teria capacidade para exercer o que eu mais amo, e a meus pais por toda a confiança que sempre depositaram em mim.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente quero agradecer a Deus por todas as oportunidades que me fizeram chegar até aqui. Em segundo aos meus pais por todo o amor e carinho que sempre tiveram por mim, pelo suor e sacrifício que já passaram, pelo companheirismo, por acreditarem em mim e na minha dedicação pela Medicina Veterinária. O amor pelos dois é eterno e infinito.

Quero agradecer também ao meu orientador Prof. Caio por toda a paciência que teve comigo e por todos os ensinamentos que me passou em toda a minha vida acadêmica, Prof. Ana Luiza por todo o carinho desde sempre tanto na vida acadêmica quanto na vida profissional, Prof. Thuanny por toda a calma e conhecimento que transmitiu para mim, sou muito grata a tudo o que já me ensinou, Prof Josemara que sempre esteve comigo desde o início da faculdade e Prof Guilherme que sempre acreditou no meu potencial.

Quero agradecer a meus amigos que sempre estiveram comigo e fizeram toda a diferença na minha vida, Itamar Rodrigues Toledo, Fernanda Azevedo Milhomem, João Vitor Santana e em especial Luiz Augusto Defavari Junior que sempre esteve do meu lado em todos os momentos, desde situações alegres a situações tristes, que superou todas as barras comigo e que me ajudou a ter forças para as dificuldades da vida acadêmica.

“A compaixão pelos animais está intimamente ligada à bondade de caráter, e pode ser seguramente afirmado que quem é cruel com os animais não pode ser um bom homem.”

Arthur Schopenhauer

RESUMO

GAMBIN, Estefani. **Tratamento de Linfoma Multicêntrico em Cães: Uma Revisão Sistemática**. 2020. 33 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Curso de Medicina Veterinária, Centro Universitário Luterano de Palmas, Palmas/TO, 2020.

O linfoma é considerado uma neoplasia que ocorre frequentemente em cães de todas as idades, apresentando diversos sinais clínicos que podem variar de acordo com sua classificação, estágio e localização anatômica. A apresentação multicêntrica é caracterizada como uma neoplasia hematopoiética que atinge o sistema linfóide compreendendo principalmente o baço, fígado, linfonodos e medula óssea. Deste modo, objetiva-se com essa revisão sistemática sintetizar evidências científicas acerca do tratamento de linfoma multicêntrico em cães nos últimos cinco anos. A população elegida foi a espécie canina e a intervenção foi os tratamentos recomendados para casos de linfoma multicêntrico. Utilizou-se a base de dados PubMed, usando o seguinte termo: *Lymphoma Multicentric treatment dogs*. Dos 45 artigos coligidos, foram escolhidos 15 após uma cuidadosa avaliação de todos os termos específicos e que entravam em concordância com a revisão dentro do estudo. Foram analisados artigos somente na língua inglesa e com origem em diversos países entre os anos de 2015 e 2020. A elegibilidade dos estudos e artigos para esta revisão foi decidida com base ao acesso do conteúdo inteiro e leitura minuciosa de cada um deles, por fim foram selecionados os que mais possuíam destaque sobre tratamento de linfoma multicêntrico em cães. O tratamento quimioterápico aparece como destaque nas recomendações dos autores coligidos, especialmente o uso de protocolo CHOP e L-CHOP (73,3% das preconizações), seguido do protocolo COP (13,33% das preconizações). O linfoma multicêntrico em cães é uma neoplasia descrita há muitos anos, tendo isso, observa-se que o uso de protocolos quimioterápicos são as principais escolhas dentre todas as possibilidades de tratamento, destacando-se protocolos CHOP e L-CHOP como os mais usados devido as suas altas taxas de resposta e tempo de sobrevida de acordo com seu estágio.

Palavras-chave: Cães, linfoma multicêntrico, tratamento, revisão sistemática

ABSTRACT

GAMBIN, Estefani. **Treatment of Multicentre Lymphoma in Dogs: A Systematic Review**. 2020. 33 f. Course Completion Paper (Graduation) - Veterinary Medicine Course. Centro Universitário Luterano de Palmas, Palmas/TO, 2020.

Lymphoma is considered a neoplasm that occurs frequently in dogs of all ages, presenting several clinical signs that may vary according to its classification, stage and anatomical location. The multicentric presentation is characterized as a hematopoietic neoplasm that affects the lymphoid system comprising mainly the spleen, liver, and lymph nodes and bone marrow. Thus, the objective of this systematic review is to synthesize scientific evidence on the treatment of multicenter lymphoma in dogs in the last five years. The population chosen was the canine species and the intervention was the recommended treatments for cases of multicenter lymphoma. The PubMed database was used, using the following term: Lymphoma Multicentric treatment dogs. Of the 45 articles collected, 15 were chosen after a careful evaluation of all specific terms that were in agreement with the review within the study. Articles were analyzed only in English and originating in several countries between 2015 and 2020. The eligibility of the studies and articles for this review was decided based on the access of the entire content and a thorough reading of each of them, finally, the ones that had the most emphasis on multicenter lymphoma treatment in dogs were selected. Chemotherapy treatment appears as a highlight in the recommendations of the authors collected, especially the use of CHOP and L-CHOP protocol (73.3% of the recommendations), followed by the COP protocol (13.33% of the recommendations). Multicenter lymphoma in dogs is a neoplasm described for many years. Having this, it is observed that the use of chemotherapy protocols are the main choices among all treatment possibilities, highlighting CHOP and L-CHOP protocols as the most used due to their high response rates and survival time according to your internship.

Keywords: Dogs, multicenter lymphoma, treatment, systematic review

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fluxograma de identificação e seleção dos artigos para revisão sistemática sobre tratamentos para linfoma multicêntrico em cães nos anos de 2015 a 2020.	18
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Artigos selecionados para discussão após etapa de triagem classificados como protocolo de escolha 19

Tabela 2 - Artigos selecionados para discussão após etapa de triagem classificados como protocolo de resgate.....21

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEULP – Centro Universitário Luterano de Palmas
CHOP - Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona
L-ASP – L- asparaginase
L-CHOP – L-asparaginase, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona
PAAF – Punção Aspirativa por Agulha Fina
PCR – Reação em cadeia da polimerase
PICO – Population, Intervention, Comparison and Outcome
RAB - Rabacfosadina
RC – Remissão Completa
ULBRA – Universidade Luterana do Brasil

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 METODOLOGIA	17
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	18
3.1 UTILIZAÇÃO DE PROTOCOLO CHOP/ L-CHOP	23
3.2 UTILIZAÇÃO DO PROTOCOLO COP	24
3.3 UTILIZAÇÃO DE RABACFOSADINA	24
3.4 UTILIZAÇÃO DE PROTOCOLO CMOP	25
3.5 UTILIZAÇÃO DE BLEOMICINA	25
3.6 UTILIZAÇÃO DE PROTOCOLO MOPP MODIFICADO	26
3.7 UTILIZAÇÃO DE VINBLASTINA	26
3.8 UTILIZAÇÃO DE TEMOZOLAMIDA	27
3.9 UTILIZAÇÃO DO PROTOCOLO LLP	27
4 CONCLUSÃO	28
5 REFERÊNCIAS.....	29

1 INTRODUÇÃO

O linfoma é considerado a neoplasia hematopoiética mais frequente em cães, o que corresponde entre 5-10% de todas as neoplasias que afetam esta espécie (DOBSON e GORMAN, 1993; ANDRADE *et al.*, 1994; CURIEL *et al.*, 1998; VAIL, 2000) e é caracterizado como uma neoplasia que causa crescimento e proliferação de uma grande quantidade de linfócitos malignos, onde derivam-se principalmente de órgãos linfoides, especificamente do baço, linfonodos e medula óssea (CALAZANS; DALECK; DE NARDI, 2016).

Acomete cães de meia idade a senil geralmente de 6 a 7 anos de idade, mas há estudos que mostram que animais com idade mais avançada (com 10 anos) ou mais também podem ser afetados. O sexo não influencia na ocorrência e nem no desenvolvimento da doença. (TEDARDI *et al.*, 2014). As principais raças predispostas são, Labrador, São Bernardo e Rottweiler. (RASKIN e MEYER, 2010; ZANDVLIET, 2016).

Sua etiologia do linfoma ainda é considerada desconhecida. Diferente de como ocorre em primatas humanos e não humanos, felinos, bovinos, roedores e aves onde a correlação entre de agentes virais e desenvolvimento do linfoma é confirmatória, em cães ainda não foi possível de ser afirmado. (HAYES, 1995)

Todas as abordagens clínicas que são utilizadas se apresentam insuficientes para estabelecer o prognóstico do linfoma, sendo assim, as correlações anatômicas foram estabelecidas de acordo com a classificação usando dados morfológicos e/ou imunológicos. Os linfomas de fenótipos B são caracterizados pela expressão de antígenos de diferenciação pan-B (CD19, CD20, CD22, CD79a) e a expressão de imunoglobulinas de superfície ou citoplasmáticas. Os linfomas de células T são identificados por antígenos pan-T (CD2, CD3, CD7) e por antígenos de diferenciação funcional (CD4, CD8) (VAIL & YOUNG, 2007).

A apresentação multicêntrica do tumor desencadeia cerca de 75% de todos os casos em cães. O principal sinal clínico evidente neste tipo de apresentação é a linfadenomegalia generalizada, ao longo da doença, pode ocorrer envolvimento do fígado, medula óssea e baço, podendo envolver sinais como anorexia, letargia e perda de peso, mas muitas vezes pode ser

assintomática. As principais características vistas são aumento de linfonodo (5 a 15 vezes maior que o seu tamanho normal), são móveis e o animal não sente desconforto e nem dor no momento da palpação. Os nódulos possuem a possibilidade de comprimir algum vaso linfático fazendo com que resulte em edema e/ou tosse se caso atingirem brônquios ou traqueia. O animal também pode apresentar poliúria e polidipsia devido a uma hipercalcemia, que consiste em uma síndrome paraneoplásica, que se dá por pela formação de celular neoplásicas. (PONCE *et al.*, 2010; NELSON e COUTO, 2015).

O diagnóstico deve ser feito, primeiramente, através de exame clínico do animal que consiste na realização da palpação onde pode-se identificar algumas organomegalias (RIBEIRO *et al*, 2015). As citologias de amostras alcançadas por Punção Aspirativa com Agulha Fina (PAAF) são de suma importância para o diagnóstico de linfoma, sendo considerado o melhor método pois causa menos dor ao animal assim permitindo que sejam colhidas várias amostras de locais diferentes para melhor conclusão, onde se faz a observação do crescimento de células neoplásicas do linfoma (SUZANO *et al*, 2009). O uso da imunohistoquímica, citometria de fluxo e PCR também são viáveis para tal. (SANTOS *et al*, 2018; RASKIN e MEYER, 2010; NELSON e COUTO, 2015)

Há diagnósticos diferenciais para esta neoplasia, vista que pode ser confundida com algumas doenças que podem apresentar a linfadenomegalia como sinal clínico como as de origem infecciosa (erliquiose, leishmaniose e toxoplasmose), imunomediada (como lúpus e pêfigo) ou mesmo metástase e outras neoplasias (CALAZANS; DALECK; DE NARDI, 2016).

As alterações hematológicas devem ser levadas em consideração, principalmente a anemia que é classificada como a alteração hematológica mais comum. (VAIL & YOUNG, 2007), assim sendo a anemia normocítica normocrômica a mais frequente em cães e gatos (KRUTH & CARTER, 1990). A anemia se manifesta devido ao surgimento associada com leucopenia e a trombocitopenia, durante a propagação neoplásica, devido ao fato das células perderem a habilidade de supressão contra as doenças autoimunes, fazendo com que aconteça a eliminação imunomediada das células, proporcionando o desenvolvimento de citopenias (PROENÇA, 2009)

O tratamento baseia-se em tratar dos sinais clínicos do animal e não na sua cura por completo (HELFAND & VAIL, 1998). Os principais métodos para tratamento são por quimioterapia a base de fármacos específicos, procedimentos cirúrgicos, para tal e radioterapia onde faz uso fontes de radiações ionizantes (CUNHA *et al.*, 2014).

A quimioterapia é um dos métodos mais utilizados para o tratamento de linfoma em cães devido ao arranjo de medicamentos que possibilitam a remissão completa (RC) dos sinais clínicos com mais concreticidade. (MACEWEN; YOUNG, 1996). A diferença é muito significativa entre animais tratados e não tratados, principalmente na questão da sobrevivência do animal. Diversos protocolos em sua maioria são baseados no protocolo COP onde faz uso de fármacos como ciclofosfamida, vincristina e prednisona, sendo possível ser feita a associações, assim nomeando como protocolo COAP (MACEWEN; YOUNG, 1996).

Os tratamentos devem ser escolhidos e feitos de acordo com o estágio da doença, pode ser classificados em estágio I onde ocorre envolvimento limitado a um linfonodo ou tecido linfoide(exceto medula óssea), estágio II onde há envolvimento de linfonodos regionais, estágio III onde há aumento generalizado dos linfonodos, estágio IV onde já acomete envolvimento do baço e/ou fígado com ou sem estágio I, II e III, e estágio V onde há envolvimento do sangue, medula óssea, com ou sem estágio I, II, III e IV (CALAZANS; DALECK; DE NARDI, 2016).

O objetivo desta revisão sistemática de literatura consiste em avaliar protocolos terapêuticos de linfoma multicêntrico em cães publicados entre 2015 e 2020, com o intuito de verificar quais os protocolos mais empregados e de maior sucesso para tratamento dessa neoplasia.

2 METODOLOGIA

Por meio da estratégia PICO (*Population, Intervention, Comparison and Outcome*), a população selecionada foi a espécie canina e a intervenção baseou-se nos protocolos para tratamento de linfoma multicêntrico em cães. A comparação aconteceu entre a opinião de diversos autores a respeito dos diversos protocolos de tratamentos estipulados entre os anos de 2015 a 2020 e como resultado, foi feita a comparação de cada protocolo e qual o de maior sucesso para a melhoria da neoplasia.

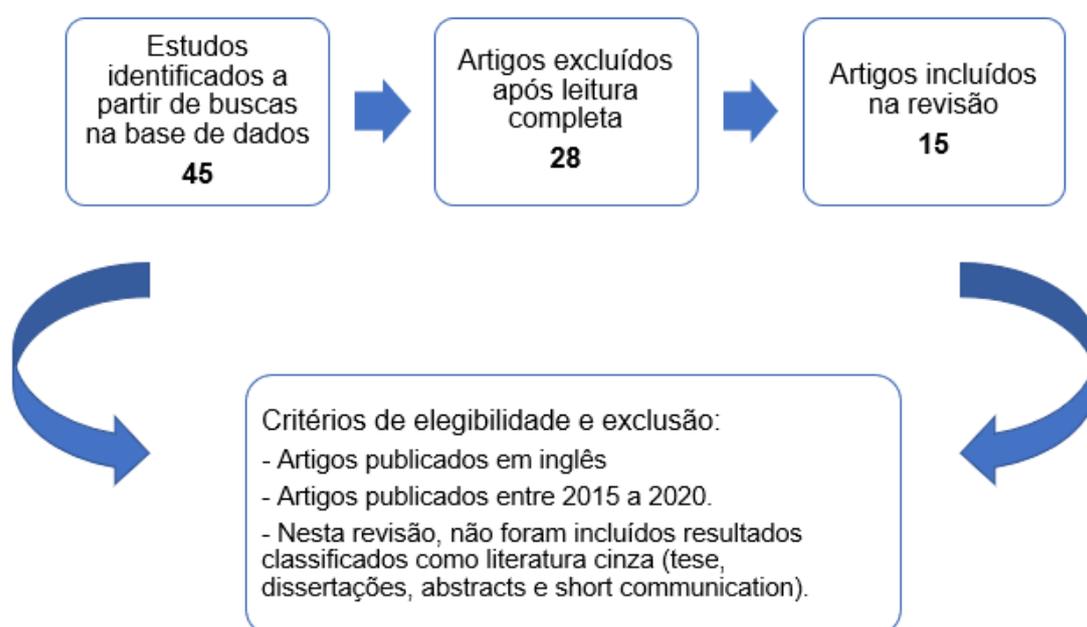
Depois da escolha sobre a pergunta científica, a base eletrônica de dados decidida para serem feitas as pesquisas foi a PubMed, tendo como finalidade localizar estudos que apresentassem tratamentos para casos de linfoma multicêntrico na espécie na canina, as pesquisas na base de dados foram realizadas usando o seguinte termo: *Lymphoma Multicentric treatment dogs* onde foram analisados artigos somente na língua inglesa com origem em diversos países entre os anos de 2015 e 2020.

Todos os artigos apresentados pela base de dados foram triados para melhor conclusão. A triagem foi realizada consistindo em ler cada artigo avaliando seu estudo e comparando com o objetivo desta revisão, com isso foi dado ênfase em artigos contendo tratamento de linfoma multicêntrico seja de maneira experimental ou através de revisões e relatos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca na base de dados gerou pelo termo de pesquisa 45 artigos (Figura 1). Após a busca, foram encontrados artigos que não possuíam relação com o objetivo desta revisão então foi realizada a triagem baseada nos critérios de elegibilidade e exclusão com informações pertinentes a pergunta científica. Nesta etapa, foram selecionados 15 artigos publicados entre os anos de 2015 a 2020.

Figura 1 - Fluxograma de identificação e seleção dos artigos para revisão sistemática sobre tratamentos para linfoma multicêntrico em cães nos anos de 2015 a 2020.



Fonte: Autoral, 2020

A elegibilidade dos estudos e artigos para esta revisão foi decidida com base ao acesso do conteúdo inteiro e leitura minuciosa de cada um deles, por fim foram selecionados os que mais possuíam destaque sobre tratamento de linfoma multicêntrico em cães e divididos em protocolos de escolha (Tabela 1) e protocolos de resgate (Tabela 2)

Tabela 1 - Artigos selecionados para discussão após etapa de triagem classificados como protocolo de escolha.

Ano	Título	Autores	Método de Tratamento
2015	Retrospective analysis for treatment of naïve canine multicentric lymphoma with a 15-week, maintenance-free CHOP protocol	Curran, K.; H.Thamm, D.	Protocolo CHOP
2016	Clinical Response and Adverse Event Profile of Bleomycin Chemotherapy for Canine Multicentric Lymphoma	Ashley, A.S.; Lejeune, A.; Kow, K.; Milner, R.J.; Souza, H.M.; C.H.M;	Protocolo UMW- CHOP e Bleomicina
2016	Comparison of efficacy and toxicity of doxorubicin and mitoxantrone in combination chemotherapy for canine lymphoma	Wang, S.L.; Lee, J.J.; Liao, A.T.	Protocolo CHOP e protocolo CMOP
2017	Comparison of a CHOP-LAsp-based protocol with and without maintenance for canine multicentric lymphoma	Lautscham, E.M.; Kessler, M.; Ernst, T.; Willimzig, L.; Neiger, R.	Protocolo L-CHOP com e sem manutenção
2017	Prognostic significance of clinical presentation, induction and rescue treatment in 42 cases of canine centroblastic diffuse large B-cell multicentric lymphoma in the United Kingdom	Davies, O.; Szlodovits B.; Polton, G.; Garden, O.A.; Leo, C.; Lara-Garcia, A.	Protocolo COP e protocolo CHOP pré tratados com L-asparaginase
2018	Evaluation of pgg (mdr1) immunohistochemistry In canine lymphoma – Prognostic and clinical aspects	Vajdovich, P.; Koltai, Z.; Dékay, V.; Kungl, K.; Harnos, A.	Protocolo CHOP, protocolo L-CHOP

2018	Response rate to a single dose of vinblastine administered to dogs with treatment-naive multicentric lymphoma	Harding, K.; Bergman, N.; Smith, A.; Lindley, S.; Szivek, A.; Milner, R.; Brawner, W.	Vinblastina
2018	Usefulness of chemotherapy for the treatment of very elderly dogs with multicentric lymphoma	Moore, A.S.; Frimberger, A.E.	Protocolo COP, protocolo CHOP com Mitoxantona e Prednisona isolada,
2018	Tel-eVax: a genetic vaccine targeting telomerase for treatment of canine lymphoma	Impellizeri, J.A.; Greissworth, E.; A.C.M.;Ciliberto, G.;Lubas, G.; Aurisicchio, L.	Protocolo CHOP, associado a vacina Tel-eVax
2019	Comparison of combination L-asparaginase plus CHOP or modified MOPP treatment protocols in dogs with multi-centric T-cell or hypercalcaemic lymphoma	Angelo, G.; Cronin, K.; Keys, D.	Protocolo L-CHOP e protocolo MOPP modificado
2019	Concurrent use of rabacfosadine and L-asparaginase for relapsed or refractory multicentric lymphoma in dogs	Cawley, J.R.; Wright, Z.M.; Meleo, K.; Post, G.S.; Clifford, C.A.; Vickery, K.R.;Vail,D.M.; Bergman, P.J.; Thamm, D.H.	Rabacfosadina e L-asparaginase

2019	Substitution of mitoxantrone for doxorubicin in a multidrug chemotherapeutic protocol for first-line treatment of dogs with multicentric intermediate- to large-cell lymphoma	Marquardt, T.M.; Lindley, S.E.S.; Smith, A.N.; Cannon, C.M.; Rodriguez Jr, C.O.; Thamm, D.H.; Childress, M.H. Northrup, N.C.	Protocolo CHOP e protocolo CMOP
------	---	--	---------------------------------

Fonte: Autoral.

Tabela 2 - Artigos selecionados para discussão após etapa de triagem classificados como protocolo de resgate

Ano	Título	Autor	Método de Tratamento
2017	Alternating Rabacfosadine/Doxorubicin: Efficacy and Tolerability in Naive Canine Multicentric Lymphoma	Thamm, D.H.; Vail, D.M.; Post, G.S; Fan, T.M.; Phillips, B.S.; Axiak-Bechtel, S.; Elmslie, R.S.; Klein, M.K.; and Ruslander, D.A.	Protocolo CHOP alternando usos de Rabacfosadina e Doxorubicina
2017	Temozolomide alone or in combination with doxorubicin as a rescue agent in 37 cases of canine multicentric lymphoma	Treggiari, E.; Elliott, J.W.; Baines, S.J.; Blackwood, L.	Temozolamida isolada ou combinada com Doxorubicina
2018	Evaluation of a multi-agent chemotherapy protocol combining lomustine, procarbazine and prednisolone (LPP) for the treatment of relapsed canine non-Hodgkin high-grade lymphomas	Tanis, J-B.; Mason, S.L.; Maddox, T.W.; Blackwood, L.; Killick, D.R.; Amores-Fuster, I.; Harper, A.; Finotello R.	L- asparaginase e protocolo LLP

Fonte: autoral

Esta revisão não dispôs em esclarecer ou discutir sobre a farmacologia ou mecanismo de ação dos tratamentos expostos, mas sim, de apresentá-los de acordo com as recomendações dos autores. Além disso, somente foram adicionados estudos em que as recomendações de tratamento estão dentro das literaturas coligidas e não foram adicionados estudos em que a escolha de tratamento não houvesse resultado positivo para o animal.

3.1 UTILIZAÇÃO DE PROTOCOLO CHOP/ L-CHOP

Dos trabalhos coligidos, cerca de 73,3% (11/15) citaram a utilização do protocolo CHOP ou L-CHOP no tratamento de linfoma multicêntrico acometido em cães. O protocolo CHOP consiste no uso seriado de quatro medicamentos: Clíclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina e Prednisona (COUTO, 2010) e o protocolo L-CHOP consiste na utilização dos mesmos medicamentos, mas com a adição de L-Asparaginase que é utilizada antes do início do protocolo.

Há diversos estudos que asseguram que os protocolos que utilizam a doxorubicina (hidroxidaunomicina) à combinação ciclofosfamida-vincristina-prednisona (CHOP) são os que proporcionam tempo em remissão da doença e de sobrevida com prazo mais longos (CALAZANS; DALECK; DE NARDI, 2016). Além de levar a taxas de resposta mais altas (de 80 a 95%) e remissões completas mais longas (entre 6 a 12 meses). (VAIL et al., 2013; CURRAN et al., 2015).

Em todos os casos estudados nesta revisão que utilizavam tanto o protocolo CHOP ou L-CHOP isolados ou os dois protocolos juntos, obtiveram melhorias na maioria dos animais, os resultados positivos a estes protocolos se devem ao fato de que na maioria dos casos, há poucos efeitos colaterais (geralmente são hiporexia, diarreia e vômito) (CURRAN; THAMM, 2015) sobrevida alta (média de 140 a 385 dias) (KELLER, et al, 1993) e respostas positivas (cerca de 80 a 95% dos animais possuem melhora após o uso dos protocolos).(VAIL, et al, 2007). Além disso, os estudos concluíram que cães que fazem o uso dos dois protocolos juntos (CHOP e L-CHOP) apresentam tempos de sobrevida significativamente maiores do que aqueles tratados com um protocolo só (somente CHOP ou L-CHOP) (VAJDOVICH et al, 2018). Os

estudos relataram que o uso do protocolo CHOP se torna superior pelo motivo de que além de ser um protocolo quimioterápico mais comum para o tratamento de linfoma multicêntrico, ele pode ser ajustado para que possa caber nas finanças dos proprietários (CURRAN; THAMM, 2015).

3.2 UTILIZAÇÃO DO PROTOCOLO COP

Dos trabalhos coligidos, cerca de 13,33% (2/15) utilizaram o protocolo COP associado ao protocolo L-CHOP como tratamento principal de linfoma multicêntrico em cães. O protocolo COP é formado pelo uso de três medicamentos: Ciclofosfamida, Vincristina e Prednisona.

O protocolo COP é considerado um dos mais antigos e se tornou base para vários outros protocolos quimioterápicos. Seu uso é recomendado para linfomas de baixo grau ou em episódios que há necessidade de impedir o uso do fármaco doxorrubicina. (CALAZANS; DALECK; DE NARDI, 2016).

Nos estudos desta revisão, observou-se que o protocolo COP é eficaz para o tratamento de linfoma multicêntrico, mas torna-se mais eficaz juntamente com o protocolo L-CHOP, pois sua sobrevida aumenta e os efeitos adversos são menores do que se usado somente um protocolo (ou seja, o protocolo COP). Considera-se importante ressaltar que o protocolo COP se torna mais eficiente em animais que possuem problemas cardíacos, pois neste protocolo não se faz o uso da medicação doxorrubicina que pode ser tóxica quando administrada em pacientes com esta disfunção. Sendo assim, esta combinação traz benefícios para cães jovens e é bem tolerado para cães muito idosos.

3.3 UTILIZAÇÃO DE RABACFOSADINA

Dos trabalhos coligidos, cerca de 13,33% (2/15) utilizaram o fármaco Rabacfosadina associado com L-asparaginase como tratamento de linfoma multicêntrico recidivado em cães.

A rabacfosadina possui eficiência no tratamento de linfoma em cães quando há quadros da doença recidivados (VAIL, 2009; SABA, 2017). Este medicamento geralmente bem tolerado, porém pode ter efeitos adversos que não são encontrados comumente em outras medicações antineoplásicas em

cães como dermatopatias (otite externas e lesões cutâneas eritematosas focais no dorso e região inguinal) e toxicoses gastrointestinais que são mais comuns de ocorrerem, os efeitos adversos mais raros incluem neutropenia (CAWLEY, 2019).

Nos estudos a associação RAB/L-ASP obteve respostas significativas e positivas para o tratamento de linfoma multicêntrico recidivados, sendo consideradas seguras, eficazes e com efeitos adversos toleráveis para tal desde que sejam usadas em combinação (RAB/L-ASP) pois a L-asparaginase minimiza os efeitos colaterais que a rabacfosadina causa. O uso de rabacfosadina isolada, neste estudo, não foi recomendada devida a sua alta propensão de efeitos adversos.

3.4 UTILIZAÇÃO DE PROTOCOLO CMOP

Dos trabalhos coligidos, cerca de 13,33% (2/15) citaram o protocolo CMOP como tratamento para linfoma multicêntrico em cães. O protocolo CMOP é formado por quatro medicamentos: ciclofosfamida, mitoxantrona, vincristina e prednisolona. Sendo a mitoxantrona usada para substituir a doxorubicina, formando assim o protocolo CMOP.

Nos cães, a doxorubicina possui um alto risco de cardiotoxicoses. Esse efeito pode ser minimizado com o uso de cardioprotetores ou de formulações alternativas de Doxorubicina. Sendo assim a mitoxantrona é recomendada, pois possui mecanismo de ação semelhante a doxorubicina mas com menos potencial para cardiotoxicoses. (MARQUADT, 2019).

Nos estudos citados, a mitoxantrona e foi muito bem tolerada, fazendo com que o protocolo CMOP tenha eficácia comprovada no tratamento de linfoma multicentrico.

3.5 UTILIZAÇÃO DE BLEOMICINA

Dos trabalhos coligidos, cerca de 6,33% (1/15) citou bleomicina como terapia de resgate para o tratamento de linfoma multicêntrico em cães.

A bleomicina é um antibiótico antitumoral isolado do fungo *Streptomyces verticillus* (CHABNER, 2006). Ela é utilizada na medicina humana, sendo incluída em tratamentos quimioterápicos de linfomas Hodking e não-Hodking entre outros tipos de neoplasias (BURTON et al, 2006; TILLY et al, 2003; CHABNER, 2006), e possui poucos estudos documentados do seu uso em cães (SMITH et al, 2016).

Esta medicação foi utilizada durante um protocolo UMW-CHOP e como protocolo de resgate. As doses utilizadas no estudo foram toleradas e proporcionaram toxicidade mínima nos cães, porém, com relação a sua eficácia, ela se encontra-se limitada devida a dose que foi administrada, sua limitação se deve a natureza retrospectiva, amostra pequena, falta de estadiamento completo no início da terapia, e dosagem empírica de bleomicina. Nota-se também, que quando fazia-se o uso de bleomicina, os efeitos colaterais eram mínimos quando administrada a 0.5 U/kg.

3.6 UTILIZAÇÃO DE PROTOCOLO MOPP MODIFICADO

Dos trabalhos coligidos, cerca de 6,33% (1/15) utilizou protocolo MOPP modificado como tratamento para linfoma multicêntrico em cães.

O Protocolo MOPP modificado consiste no uso dos medicamentos mecloretamina, vincristina, prednisona e procarbazina (ANGELO, CRONIN e KEYS, 2019). A MOPP associada a L-asparaginase, resulta em uma sobrevida livre de progressão maior, ou seja, com esta associação a doença pode retonar mais rápido, quando comparada com os casos tratados com CHOP (BROD-SKY et al. 2009).

O uso do protocolo MOPP modificado é considerado pelo estudo, um protocolo quimioterápico de primeira linha para tratamento de linfoma multicêntrico em cães embora não haja estudos que comprovem que ele possa ser superior ao tratamento com protocolo CHOP devido as limitações que o estudo apresentou como falta de acompanhamento e de protocolos padronizados.

3.7 UTILIZAÇÃO DE VINBLASTINA

Dos trabalhos coligidos, cerca de 6,33% (1/15) utilizou vinblastina em dose única como tratamento para linfoma multicêntrico em cães.

A vinblastina é utilizada para substituir a vincristina dentro do protocolo CHOP como tratamento para linfomas, e não compromete os resultados nos pacientes que fazem a administração da medicação (KRICK et al, 2013). Ela se torna uma alternativa com mínima toxicidade em protocolos de quimioterapia. (HARDING et al, 2018).

Seu uso como agente único, foi considerado minimamente eficaz em cães, mas sua dose foi muito bem tolerada quando administrada em 2mg/kg.

3.8 UTILIZAÇÃO DE TEMOZOLAMIDA

Dos trabalhos coligidos, cerca de 6,33% (1/15) utilizou temozolamida isolada ou combinada com doxorrubicina como protocolo de resgate para linfoma multicêntrico em cães.

A temozolamida é utilizado atualmente na medicina humana como tratamento de primeira linha em pacientes com gliomastoma multiforme (CHIBBARO et al, 2004) e em combinação com radioterapia (WANG et al, 2015).

Neste estudo, tanto a a temozolamida isolada quanto combinada com doxorrubicina, foram usadas como terapia de resgate. O resultados sugeriram que a temozolamida como agente único representa uma boa alternativa e toxicidade mais baixa do que quando usa-se combinada com doxorrubicina.

3.9 UTILIZAÇÃO DO PROTOCOLO LLP

Dos trabalhos coligidos, cerca de 6,33% (1/15) utilizou o protocolo LLP como protocolo de resgate para linfoma multicêntrico em cães.

O protocolo LLP (ou também chamado de LOPP modificado) consiste na utilização dos medicamentos lomustina, procarbazina e prednisolona. (TANIS et al, 2017).

Os resultados deste estudo mostraram uma taxa de resposta boa e toxicidade aceitável, além disso, concluíram que doses mais altas de procarbazina podem aumentar ainda mais a eficácia no tratamento.

4 CONCLUSÃO

O linfoma multicêntrico em cães é uma neoplasia descrita há muitos anos, sendo assim, o seu tratamento é uma pauta discutida tanto na atualidade quanto em um passado recente. A cura completa desta neoplasia ainda é desconhecida, mas o uso de protocolos corretos proporciona ao animal uma melhora no seu estado de vida.

Todos os estudos avaliados nesta revisão sistemática contribuíram para resultados positivos no tratamento de linfoma multicêntrico em cães, dentre eles, todos utilizaram protocolos com um ou mais quimioterápicos. Tanto os protocolos padrões mais usados de CHOP e L-CHOP quanto protocolos que por motivos específicos como (idade, raça, doenças crônicas, doenças cardíacas) precisaram ser modificados, obtiveram resultados significativos para o tratamento.

No entanto, os protocolos CHOP e L-CHOP foram os que resultaram em melhores taxas de sobrevida e menos efeitos adversos, fazendo que a qualidade de vida do animal melhorasse progredindo assim com a eficácia dos protocolos.

5 REFERÊNCIAS

ANDRADE, A.L. NOVAIS, A.A.; LAUS, J.L.; ALESSI, A.C. et al. Manifestação ocular de linfoma maligno em cão. **Ars Veterinaria, Jaboticabal**, v.10, n.1, p.1-5, 1994.

ANGELO, G. CRONIN, K. KEYS, D. Comparison of combination L-asparaginase plus CHOP or modified MOPP treatment protocols in dogs with multi-centric T-cell or hypercalcaemic lymphoma. **Journal of Small Animal Practice**. Pag 1-8. 2019.

BERNARDO, W. M.; NOBRE, M. R. C.; JATENE, F. A prática clínica baseada em evidências. Parte II: buscando as evidências em fontes de informação. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 50, n. 1, p. 104–108, 2004.

BRODSKY, EM, MAULDIN, GN, LACHOWICZ, JL, *et al* . Asparaginase e Tratamento MOPP de cães com linfoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. Vol 23, 578 – 584, 2009.

BURTON C., LINCH D., HOSKIN P. Um estudo de fase III comparando o CHOP PMitCEBO com ou sem G-CSF em pacientes com 60 anos ou mais linfoma não-Hodgkin agressivo. **Brit J Cancer**: 806–13. 2006.

CALAZANS, S.G; DALECK, C.R; DE NARDI, A.B. **Oncologia em Cães e Gatos**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. 1076p.

CAWLEY, J.R. WRIGHT Z.M. MELEO, K. et al. Concurrent use of rabacfosadine and L-asparaginase for relapsed or refractory multicentric lymphoma in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. Vol 34. pag 1–8. 2020.

CHABNER B.A. **Bleomicina e outros antibióticos antitumorais**. Em: Lazo JS e Chabner BA, eds. *Quimioterapia e Bioterapia do Câncer: Princípios e prática*. 5ª ed. Filadélfia: Lippincott Williams & Wilkins. 323-41. 2006.

CHIBBARO S., BENVENUTI L., CAPRIO A, et al. Temozolomida como primeira linha agente no tratamento de gliomas de alto grau: estudo de fase II. **Journal of Neuro-Oncology**. 67: 77-81. 2004.

CURIEL, J.M.A.S. MCCAWE, D.L. TECK, M.A.M. SCHMIDT, D.A. Multiple mucocutaneous lymphosarcoma in dog. **Canadian Veterinary Journal**, Ottawa, v.29, n.12, p.1001-1002, 1998.

CURRAN, K. THAMM, D. H. Retrospective analysis for treatment of naïve canine multicentric lymphoma with a 15-week, maintenance-free CHOP protocol. **Veterinary and Comparative Oncology**. John Wiley & Sons Ltd. 2015.

- DAVIES O, SZLADOVITS B, POLTON G, GARDEN OA, LEO C, LARA-GARCIA A. Prognostic significance of clinical presentation, induction and rescue treatment in 42 cases of canine centroblastic diffuse large B-cell multicentric lymphoma in the United Kingdom. **Veterinary and Comparative Oncology**. Pag 276–287. 2018.
- DOBSON, J.M.; GORMAN, N.T. Canine multicentric lymphoma 1: clinico-pathological presentation of the diseases. **Journal of Small Animal Practice**, London, v.34, n.12, p.594-598, 1993.
- HARDING K, BERGMAN N, SMITH A, et al. Response rate to a single dose of vinblastine administered to dogs with treatment-naive multicentric lymphoma. **Veterinary and Comparative Oncology**. pag 1–6. 2018.
- HAYES, H. M.; TARONE, R. E.; CANTOR, K. P. **On the association between canine malignant lymphoma and opportunity for exposure to 2,4 dichlorophenoxyacetic acid**. *Environ. Res.*, v. 70, n. 2, p. 119-25, 1995.
- HELFAND. S.C.; VAIL, D.M. **Sistema hematopoiético**. In: **SLATTER, D. Manual de Cirurgia de Pequenos Animais**. 2 ed. São Paulo: Manole, 1998. Cap. 156, p. 2491-2520.
- IMPELLIZERI J. A, GAVAZZA, A. Tel-eVax: a genetic vaccine targeting telomerase for treatment of canine lymphoma. **Journal of Translational Medicine**. edição 16 :349. 2018.
- KELLER, R.L.; AVERY, A.C.; BURNETT, R.C. et al. Detection of neoplastic lymphocytes in peripheral blood of dogs with lymphoma by polymerase chain reaction for antigen receptor gene rearrangement. **Veterinary Clinical Pathology**. v.33, p.145-149, 2004.
- KELLER E.T, MACEWEN E.G, ROSENTHAL R.C, HELFAND S.C E FOX L.E. Avaliação de fatores prognósticos e quimioterapia combinada seqüencial para cães linfoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 1993; **7**: 289–295.
- KRICK E.I.; COHEN R.B.; GREGOR T.P.; SALAH (GRIESSMAYR) P.C.; SORENMO K.U. Estudo clinico prospectivo para comparar vincristina e vinblastina em Protocolo baseado em COP para linfoma em gatos. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 27:134-140. 2013.
- 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.
- LAUTSCHAM, EM., KESSLER, M., ERNST, T., WILLIMZIG, L., NEIGER, R. Comparison of a CHOP-LAsp-based protocol with and without maintenance for canine multicentric lymphoma. **Veterinary Record** 180, 303. 2017.

MACEWEN, E.G; YOUNG, K.M. Canine lymphoma and lymphoid leucemia. In: WITHROW, S.J.; MACEWEN E.G. **Small animal clinical oncology**. Philadelphia: W.B Saunders.

MOORE A. S, FRIMBERGER A. E, Usefulness of chemotherapy for the treatment of very elderly dogs with multicentric lymphoma. **Veterinary Oncology Consultants**. Australia, Vol 252, No. 7. April 1, 2018.

NELSON, R.W; COUTO, C.G. Linfoma In: COUTO, C.G. **Medicina interna de pequenos animais**. 4ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier. Cap.80. p.1176-1188. 2010.

NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Small animal internal medicine**. 5ª ed. Missouri: Elsevier Mosby, 1160p. 2015

NORTH, S.; BANKS, T. **Small Animal Oncology: An Introduction**. Philadelphia: Elsevier. 298p. 2009.

PONCE, F. MARCHAL, T. MAGNOL, J.P. TURINELLI, V. et al. **A morphological study of 608 cases of canine malignant lymphoma in France with a focus on comparative similarities between canine and human lymphoma morphology**. *Veterinary Pathology*, v.47, p.414-433, 2010.

PROENÇA, A.R.S.G. **Linfoma maligno multicêntrico canino**. 99 f. Tese (Mestrado em Medicina Veterinária). Universidade Técnica de Lisboa. 2009.

RASKIN, R.E.; MEYER, J.D. **Canine and feline cytology: a color atlas and interpretation guide**. 2ª ed. Missouri: Saunders. 456p. 2010

RIBEIRO, R.C.S; ALEIXO, G.A.S; ANDRADE, L.S.S. **Linfoma canino: revisão de literatura**.

SABA C.F., VICKERY K.R., CLIFFORD C.A. Rabacfosadina para recidiva linfoma de células B canino: perfis de eficácia e eventos adversos de 2 doses diferentes. **Veterinary and Comparative Oncology**. 16 (1): E76-E82. 2017.

SANTOS, A.M. RENZETTI, A.R.S. CUNHA, C.F. LIMA, J.B.; et al. **Citometria De Fluxo: Fundamentos E Aplicações Na Pesquisa Científica**. Instituto Oswaldo Cruz. p. 30-59. 2018.

SMITH A. A, LEJEUNE A, et al. Clinical Response and Adverse Event Profile of Bleomycin Chemotherapy for Canine Multicentric Lymphoma. **American Animal Hospital Association**. Pag, 7. 2017.

Substitution of mitoxantrone for doxorubicin in a multidrug chemotherapeutic protocol for first-line treatment of dogs with multicentric intermediate- to large-cell lymphoma. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. VOL 254 - NO. 2. JAN 15, 2019.

SUZANO, S.M.C; SEQUEIRA, J.L; ROCHA, N.S; PESSOA, A.W. Classificação citológica dos linfomas caninos. **Braz. J. vet. Res. anim. Sci.**, São Paulo, v. 47, n. 1, p. 47-54, 2010.

TANIS J. B, MASON S. L, MADDOX T. W, et al. Evaluation of a multiagent chemotherapy protocol combining lomustine, procarbazine and prednisolone (LPP) for the treatment of relapsed canine non-Hodgkin high-grade lymphomas. **Veterinary and Comparative Oncology**. pag1–9. 2018.

TEDARDI, M.V. BIONDI, L.R. KIMURA, K.C.; PEDRA MENDONÇA, P. GRANDI, F. et al. Comparative oncology in Sao Paulo, Brazil—What to learn from cancer registry. **Source Journal of Veterinary Science** 1, 1–8. 2015.

THAMM, D.H, VAIL D.M, POST G.S, FAN T.M, et al. Alternating Rabacfosadine/Doxorubicin: Efficacy and Tolerability in Naive Canine Multicentric Lymphoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. Pag 1-7. 2017.

TILLY, H.; LEPAGE, E.; COIFFIER, B. **Quimioterapia convencional intensiva (regime ACVBP) em comparação com o CHOP padrão para prognóstico linfoma não-Hodgkin agressivo**. *Blood*. 102: 4284–9. 2003

TREGGIARI E, ELLIOTT J. W, BAINES S.J, BLACKWOOD L. Temozolomide alone or in combination with doxorubicin as a rescue agent in 37 cases of canine multicentric lymphoma. **Veterinary and Comparative Oncology**. pag 194–201. 2018.

VAIL, D.M. ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Hematopoietic tumors**. In: **Textbook of veterinary internal medicine**. Philadelphia: Saunders. p.507-522. 2000.

VAIL, D.M.;THAMM D.H., REISER H. Avaliação de GS-9219 em um animal de estimação modelo canino de linfoma não-Hodgkin. **Clinical Cancer Research**. 2009.

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.

VAJDOVICH, Péter. KOLTAI Zsófia. DÉKAY, Valéria. KUNGL, Krisztina. HARNOS, Andrea. **Evaluation of pgp (mdr1) immunohistochemistry in canine lymphoma – prognostic and clinical aspects** *Acta Veterinaria Hungarica* 66 (2), pp. 309–328. 2018.

WANG, Shang-Lin. LEE Jih-Jong. LIAO, Albert Taiching. Comparison of efficacy and toxicity of doxorubicin and mitoxantrone in combination chemotherapy for canine lymphoma. **The Canadian Veterinary Journal**. Vol 57. Pag 271:276. March 2016.

WANG T.J., WU C.C., JANI A., et al. Radioterapia hipofracionada radioterapia fracionada padrão com temperaturas concomitantes zolomida em pacientes idosos com glioblastoma recentemente diagnosticado. **Pract Radiat Oncol** . 306-314. 2015.

ZANDVLIET, M. Canine lymphoma: a review. **Veterinary Quartely**, v.36, p.76-104, 2016.